

Entrecruzamiento del colágeno corneal asistido con iontoforesis: CXL-I (Iontophoresis assisted corneal cross-linking)

CT2016/03

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Entrecruzamiento del colágeno corneal asistido con iontoforesis: CXL-I (Iontophoresis assisted corneal *cross-linking*)

CT2016/03

Santiago de Compostela, octubre de 2016

Autores

Paula Cantero Muñoz

María del Carmen Maceira Rozas

Dirección

Rosendo Bugarín González

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

XUNTA DE GALICIA

SERVICIO GALLEGO DE SALUD

AGENCIA GALLEGA PARA LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO EN SALUD (ACIS)

UNIDAD DE ASESORAMIENTO CIENTÍFICO-TÉCNICO (avalia-t)

Para citar este documento:

Cantero Muñoz, P., Maceira Rozas MC. Entrecruzamiento del colágeno corneal asistido con iontoforesis: CXL-I. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) 2016. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2016/03.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico (avalia-t) agradece al **Dr. Luis Cadarso Suárez** Jefe de Servicio del departamento de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y a la **Dra. María Victoria de Rojas Silva**, Jefa de Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: La Dra. María Victoria de Rojas Silva, revisora externa, declara haber recibido financiación como ponente en conferencias y para la asistencia a congresos. No obstante, a pesar del conflicto existente, el equipo coordinador del proyecto, ha considerado relevante su participación. Su colaboración no ha requerido el acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación, y sólo ha tenido acceso a la información disponible del último borrador.

Los demás miembros del grupo de trabajo y revisores externos involucrados en este proyecto, han declarado no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados en el informe de evaluación según el formulario de declaración de intereses de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS
Servicio Gallego de Salud
San Lázaro, s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 881 541831 **Fax:** 881 542854
Página web: <http://avalia-t.sergas.es>
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es
DL: C 1800-2016

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE TABLAS.	7
LISTA DE FIGURAS.	9
RESUMEN.	11
SUMMARY.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	15
1 INTRODUCCIÓN.	17
1.1 LA PATOLOGÍA.	17
1.1.1 Ectasia corneal.....	17
1.1.2 Aspectos epidemiológicos.....	17
1.1.3 Historia natural.....	18
1.1.4 Características de la enfermedad.	18
1.1.5 Diagnóstico.	19
1.1.6 Tratamiento.	20
1.2 CROSS-LINKING: CXL.....	21
1.2.1 Tratamiento.	21
1.2.2 Técnica quirúrgica: protocolos de actuación.....	21
1.3 CXL ASISTIDO CON IONTOFORESIS: CXL-I.....	23
2 OBJETIVOS.	27
3 MÉTODOS.	29
3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.	29
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.	30
3.3 CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS, EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	30
4 RESULTADOS.	31
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.	31
4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.....	32
4.3 RESULTADOS DE EFICACIA.	33
4.3.1 Resultados de los estudios incluidos en esta revisión.	33
4.4 RESULTADOS DE SEGURIDAD.....	35
4.5 RESULTADOS DE ESTUDIOS EN MARCHA.	36
5 DISCUSIÓN.....	37
5.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....	37
5.1.1 Discusión de la estrategia de búsqueda.....	37
5.1.2 Discusión de los criterios de inclusión y exclusión.....	37
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
5.2.1 Metodología de los estudios y limitaciones.	38
5.2.2 Eficacia.....	39
5.2.3 Seguridad.....	41
5.2.4 Posición de Agencias de Evaluación y Sociedades Científicas.	43

5.2.5 Costes.....	43
6 CONCLUSIONES.....	45
7 BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	53
ANEXO I. SISTEMA IONTOFOR-CXL®	53
ANEXO II. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	54
ANEXO III. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO PARA ECAS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE.....	56
ANEXO III.A. EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO PARA ECAS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE.....	58
ANEXO IV. ESCALA DE VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA SERIES DE CASOS (IHE).....	59
ANEXO IV.A. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD: PUNTUACIONES OBTENIDA POR LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	60
ANEXO V. TABLAS DE EVIDENCIA.....	61
ANEXO VI. ARTÍCULOS EXCLUIDOS.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

B₂: Riboflavina o vitamina B₂.

CDVA: Agudeza Visual Corregida, con la mejor corrección.

Cil: Cilindro.

CXL: Corneal Collagen Cross-Linking, Entrecruzamiento del colágeno corneal.

CXL-A: Cross-linking acelerado.

CXL-I: Cross-linking iontoforesis.

CXL-TE: Cross-linking transepitelial.

D: Dioptría.

DUE: Diplomado universitario en enfermería.

ECA: Ensayo clínico aleatorio.

EDTA: Ácido eitlendiaminotetraacético.

Esf: Esfera.

FDA: *Food and Drug Administration*.

ICRS: Segmentos de anillos intracorneales.

Kmáx: Queratometría máxima o mayor.

mA: Miliamperio.

mW: Milivatio.

QC: Queratocono.

UCVA: Agudeza Visual sin Corrección.

μm: Micrometros.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación del queratocono según la escala Amsler-Krumeich.....	19
Tabla 2: Protocolos de Cross-linking.....	22
Tabla 3: Criterios de selección de los estudios.....	30
Tabla 4: Características de los pacientes de los estudios incluidos.....	32
Tabla 5: Protocolos de tratamiento de CXL-I.....	33
Tabla 6: Resultados de efectividad en pacientes adultos.....	34
Tabla 7: Resultados de efectividad en pacientes pediátricos.....	35
Tabla 8: Características de los ensayos en marcha.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ojo normal vs queratocono.....17

Figura 2: Circuito de iontoforesis corneal.....24

Figura 3: Componentes del sistema de iontoforesis corneal.....25

Figura 4: Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.....31

Figura 5: Aplicador corneal para iontoforesis.....51

RESUMEN

Introducción: el queratocono (QC) es una enfermedad degenerativa de la córnea de etiología desconocida. Se caracteriza por un adelgazamiento progresivo de la córnea en la que adopta forma de cono irregular, originando un importante deterioro visual. Actualmente, las opciones terapéuticas disponibles ofrecen una corrección temporal del defecto refractivo, pero no abordan el problema subyacente de la integridad biomecánica de la córnea, ni la posibilidad de retrasar y/o detener la progresión de la enfermedad. El entrecruzamiento del colágeno corneal asistido con iontoforesis (CXL-I), es una técnica transepitelial, no invasiva, que trata de incrementar la estabilidad biomecánica de la córnea, combinando una solución oftálmica de riboflavina (vitamina B₂) y radiación ultravioleta A. Para potenciar la difusión de la riboflavina a través del epitelio intacto, se aplica un campo eléctrico local de baja intensidad. Este procedimiento se plantea como opción terapéutica capaz de detener o retrasar la progresión de la enfermedad.

Objetivos: evaluar la efectividad y seguridad clínica del entrecruzamiento del colágeno corneal asistido con iontoforesis (CXL-I) como técnica terapéutica en el tratamiento de las ectasias corneales y otras patologías de la córnea.

Métodos: se realizó una revisión de la literatura científica sin límite temporal y hasta mayo de 2016 en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, CRD, HTA, Inahta, ECRI, Biblioteca Cochrane Plus, ISI Web of Science, así como una búsqueda específica de ensayos clínicos en marcha. Para completar esta fase se realizó la revisión manual de la bibliografía citada en dichos artículos, y búsquedas adicionales en metabuscadores como Google académico, sociedades científicas o agencias de evaluación nacionales e internacionales para aportar toda la información de interés relevante. Dos investigadores realizaron la selección de los estudios, de manera independiente y en base a unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, resolviendo por consenso cualquier discrepancia. Se procedió a la extracción y síntesis de la información en tablas de evidencia siguiendo una metodología sistemática. Los estudios se clasificaron según su calidad metodológica en base a las recomendaciones de la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la RedETS.

Resultados: se incluyó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y 4 series de casos de tipo prospectivo y retrospectivo. Globalmente, se describen 234 procedimientos procedentes de 204 pacientes, y en todos los casos, el CXL-I se utilizó para el tratamiento del QC progresivo. En base a los resultados del ECA, se indica que el CXL-I es un método eficaz para estabilizar o detener la progresión del QC a 2 años, sin obtener mejoras significativas en los parámetros visuales o topográficos. Permite alcanzar una concentración adecuada de B₂ en el estroma de la córnea, pero su efectividad es inferior a del CXL clásico. La tasa de fracaso asociada al CXL-I fue del 1,3% y del 0% con el CXL. No se observaron diferencias significativas en la agudeza visual corregida y la no corregida permaneció estable en ambos grupos y sin diferencias significativas. La presencia y profundidad de las líneas de demarcación fue superior con el CXL. A pesar de mantener intacto el epitelio de la córnea, el CXL-I no fue un tratamiento exento de complicaciones ni indoloro. La mayoría de los efectos adversos fueron de carácter leve y transitorio y parece que produce menos dolor en los 3 primeros días tras la intervención.

Discusión: los estudios presentaron ciertas limitaciones metodológicas que podrían afectar a los resultados de eficacia y seguridad: realización de estudios en poblaciones heterogéneas, utilización de diferentes escalas de clasificación del grado de enfermedad, heterogeneidad en la definición de progresión de la enfermedad o variabilidad en la determinación de los parámetros topográficos, entre otros. La mayoría de los datos procedieron de estudios de carácter observacional, siendo la principal limitación de este tipo de estudios la ausencia de grupo de comparación. La evidencia disponible es limitada, describiéndose 234 procedimientos procedentes de 204 pacientes y proviene mayoritariamente de estudios preliminares con escaso seguimiento (máximo 2 años). Se desconoce la eficacia y seguridad del CXL-I a largo plazo, o la eficacia de la reintervención en caso de ser necesaria. Tampoco existen datos sobre su posible impacto en la necesidad de trasplante. Estas incertidumbres no permiten establecer conclusiones sólidas al respecto, siendo recomendable esperar a la publicación de los resultados de los ECAs actualmente en marcha.

Conclusiones: en base a los datos analizados en esta revisión, se estima que el CXL-I es capaz de estabilizar y/o retrasar la progresión del QC, siendo su eficacia inferior a la del CXL clásico. Se considera un procedimiento de bajo riesgo, y la mayoría de las complicaciones transitorias y de escasa gravedad. Es necesario interpretar estos resultados con cautela, ya que la evidencia existente es muy limitada, en cantidad y calidad y procede de unos 200 pacientes tratados en todo el mundo. Ante la ausencia de estudios comparativos de calidad (CXL vs CXL-I), y la incertidumbre existente sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, no es posible determinar que mejore los resultados de la técnica clásica.

SUMMARY

Introduction: keratoconus (KC) is a degenerative disease of the cornea of unknown etiology. It is characterised by a progressive thinning of the cornea, which adopts an irregular cone-like shape, causing substantial visual deterioration. Currently, the available therapeutic options offer a temporary correction of the refractive error but do not address the underlying problem of the cornea's biomechanical integrity or the possibility of reducing and/or halting the progression of the disease. Iontophoresis corneal collagen cross-linking (I-CXL) is a non-invasive transepithelial technique, which seeks to increase the cornea's biomechanical stability by combining a riboflavin (vitamin B₂) ophthalmic solution and ultraviolet-A radiation. To boost riboflavin diffusion through the intact epithelium, a local low-intensity electric field is applied. This procedure is proposed as a therapeutic option capable of halting or reducing disease progression.

Objectives: assess the clinical effectiveness and safety of I-CXL as a therapeutic technique in the treatment of corneal ectasias and other corneal diseases

Methods: we performed a systematic review of health literature until may 2016, in relevant health databases: Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), HTA (Health Technology Assessment), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), ECRI, Cochrane Plus Library, ISI Web of Science, as well as a specific search of ongoing clinical trials. This process was completed by a manual review of the bibliographic references cited in these papers, and additional searches using meta-search engines, such as Google Scholar, and websites of national and international organisations and assessment agencies, to provide all relevant information of interest. Two independent investigators, selected and reviewed the articles according to pre-established selection criteria, with any disagreements being settled by consensus. The information was synthesized in evidence tables, using a systematic methodology. The studies were classified according to their methodological quality, on the basis of the recommendations of the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies and National Health System Services (*RedETS*) guidelines for the drawing-up and adaptation of fast-track health technology assessment reports.

Results: the review included one randomised clinical trial (RCT) and 4 case series. Overall, 234 procedures in 204 patients were described, and I-CXL was used in all cases for treatment of progressive KC. The RCT's results indicated that I-CXL was an effective method for stabilising or halting KC progression at 2 years, without significant improvements being obtained in visual or topographic parameters. Although it succeeded in achieving adequate B₂ concentration in the corneal stroma, I-CXL proved less effective than classical CXL. The I-CXL failure rate was 1.3% *versus* 0% for classic CXL. No significant differences were observed in corrected visual acuity, and non-corrected visual acuity remained stable in both groups without significant differences. The presence and depth of the corneal demarcation line was superior with CXL. Despite maintaining the corneal epithelium intact, I-CXL was neither a complication- nor a pain-free treatment. Most of the adverse effects were mild and transient, and the technique appeared to cause less pain in the first 3 days post-intervention.

Discussion: the studies display certain methodological limitations which could affect the efficacy and safety. Among others, these limitations included: the undertaking of studies on heterogeneous populations; the use of different disease-severity grading scales; a lack of uniformity in the definition of disease progression; and variability in the determination of topographic parameters. Most of the data came from observational studies, without comparison group. Not only is the available evidence limited, with 234 procedures on 204 patients being described, but in most cases it was drawn from preliminary studies with short follow-up periods (up to 2 years). Nothing is known about the long-term efficacy and safety of I-CXL, or the efficacy of reintervention, if required. Similarly, there are no data on its possible impact on the need for a transplant. These uncertainties mean that no solid conclusions can be drawn in this regard, and that it would be advisable to wait until the results of ongoing RCTs have been published.

Conclusions: in the databases analysed in this review, I-CXL is judged to be capable of stabilising and/or reducing the progression of KC, with its efficacy being lower than that of classic CXL. It is considered to be a low-risk procedure, and most of the complications are transient and of scant severity. These outcomes must be interpreted with caution, since the existing evidence is very limited both in quantity and quality, and is based on some 200 patients treated worldwide. In the absence of comparative quality studies (CXL vs I-CXL) and in view of the uncertainty surrounding its long-term efficacy and safety, I-CXL cannot be said to improve on the outcomes of the classical technique.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las enfermedades degenerativas de la córnea ofrecen una corrección temporal del efecto refractivo. No abordan el problema subyacente de la integridad biomecánica de la córnea comprometida, ni la posibilidad de retrasar la progresión de la enfermedad. En estos casos, se produce una degeneración progresiva de la estructura de la córnea, en cuya fase final, cuando no se logra alcanzar una visión útil con las opciones disponibles, la única alternativa es el trasplante de córnea.

Entre las principales indicaciones para trasplante de córnea destacan, la queratopatía bullosa pseudofáquica, el queratocono (QC) y la distrofia de Fuchs. Según los datos del “*Eye Bank Association of America (EBAA)*” en 2014, la primera indicación para trasplante de córnea fue el QC, con 6981 pacientes trasplantados, que supuso el 17% del total de las intervenciones realizadas a nivel internacional (1). Los avances en las técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento del QC, como la implantación de segmentos de anillos intracorneales, las lentes fáquicas, o más reciente el entrecruzamiento del colágeno corneal (CXL), han contribuido a un mejor control de la enfermedad, y se sugiere que, la tasa de trasplantes de córnea por QC se ha reducido desde la introducción del CXL (2).

El objetivo de este informe es, analizar la evidencia existente acerca de la efectividad y seguridad del entrecruzamiento del colágeno corneal asistido con iontoforesis (CXL-I). Es una técnica transepitelial, no invasiva, que trata de incrementar la estabilidad biomecánica de la córnea, combinando una solución oftálmica de riboflavina (vitamina B₂) y radiación ultravioleta A. Para favorecer la difusión de la riboflavina a través del epitelio, se aplica un campo eléctrico local de baja intensidad. Este procedimiento se plantea como opción terapéutica capaz de detener o retrasar la progresión de la enfermedad, solo o asociado a otros procedimientos refractivos como la implantación de segmentos de anillos intracorneales (ICRS).

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La patología

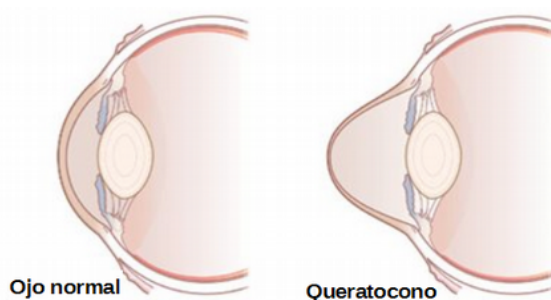
1.1.1 Ectasia corneal

La ectasia corneal es una enfermedad degenerativa, que se asocia con una importante disminución de la agudeza visual y con el incremento de las aberraciones oculares. Las formas primarias incluyen el queratocono (QC), la degeneración marginal pelúcida y el queratoglobo, mientras que las secundarias se relacionan principalmente con la cirugía refractiva (3-6).

El tipo de ectasia primaria más común es el QC. Afecta a la estructura interna molecular de la córnea, y se caracteriza por desarrollar una protusión cónica bilateral, y un adelgazamiento progresivo del espesor del estroma. Gradualmente, la córnea pierde estabilidad, resistencia a la presión intraocular y adopta una forma cónica irregular que afecta a la calidad de la visión. También está presente un astigmatismo irregular, generalmente evolutivo, que puede llegar a ser elevado (figura 1) (5-7).

Entre las ectasias secundarias a cirugía refractiva se encuentran, la post LASIK (queratomielitis *in situ* asistida con láser) que representa el 96% de los casos y, la post- queratometría fotorefractiva (PKR) que representa el 4%. Este tipo de ectasias se suelen relacionar con la cirugía láser refractiva en un QC subclínico (*fruste*) o, con la ablación tisular excesiva (4). Si se elimina demasiado tejido del estroma, la estructura de la córnea se puede debilitar y producir una sintomatología similar al QC, progresivo adelgazamiento y deformación de la córnea con irregularidades ópticas y pérdida de visión (6).

Figura 1: Ojo normal vs queratocono



Fuente: Cornea Research Fundation of America.

1.1.2 Aspectos epidemiológicos

La incidencia y prevalencia del QC es variable. De forma general, se indica que afecta 1 caso por cada 2000 habitantes (8-11), con un amplio rango que oscila entre 50 y 230 casos por cada 100 000 (12).

Se observan ciertas variaciones en función de factores ambientales, la raza o el sexo (10, 13). Las mayores prevalencias se relacionan con climas soleados y calurosos, como Oriente Medio o la India, con la

raza asiática o con los hombres, mientras que, las mujeres o los pacientes con diabetes parecen presentar menor riesgo (6, 14, 15).

En función del método diagnóstico, se indica que el número de casos diagnosticados va en aumento, debido a la mayor sensibilidad de las nuevas técnicas de imagen (8, 10, 16, 17).

1.1.3 Historia natural

La etiología de la enfermedad es desconocida y probablemente multifactorial, existiendo numerosas teorías al respecto. Se implican factores genéticos, bioquímicos, biomecánicos (frotamiento vigoroso de ambos ojos) y ambientales (alergias, atopia, traumatismos oculares o estrés oxidativo), con una transmisión familiar entre el 6% y el 23% (18). También se mencionan causas hormonales como embarazo o lactancia, o su asociación con diversas enfermedades genéticas, como los síndromes Down, Marfan, Apert o Ehlers-Danlos o, enfermedades de la superficie ocular que se manifiestan con un aumento de la inflamación (rosácea ocular o párpado flácido) (3, 5, 19, 20).

El mecanismo patogénico específico no se conoce con exactitud. Los estudios de investigación biomecánicos e inmuno-histoquímicos indican que, las córneas queratocónicas muestran elevados niveles de colagenólisis, pérdida de queratocitos y disminución de la reticulación del colágeno (21). Se piensa, que la progresión de la enfermedad se debe a la degeneración de las propiedades biomecánicas de la córnea, a la disminución del número y/o densidad de las fibras de colágeno y, a cambios en la matriz extracelular del estroma, que son consecuencia de la alteración de la actividad enzimática y del estrés oxidativo. Esto disminuye el espesor de la córnea y aumenta la tensión intraocular (5, 6, 21, 22).

Tradicionalmente, el QC se ha definido como una enfermedad no inflamatoria, si bien, se ha demostrado que en su desarrollo y evolución, participan mecanismos inflamatorios como la interleucina-6, el TNF-alfa y el MMP-9 que intervienen en la apoptosis de los queratocitos y en la disminución de su densidad celular (14).

Entre los factores que influyen en la progresión de la enfermedad se incluyen: la edad (23, 24), las alteraciones que cursan con una inflamación crónica de la superficie ocular (como conjuntivitis alérgica), la curvatura de la córnea (cuanto mayor es mayor es la velocidad de avance) o los cilindros corneales superiores a 1,9D (14, 22).

1.1.4 Características de la enfermedad

En la mayoría de los casos la aparición del QC es bilateral y asimétrica, y normalmente comienza en la pubertad. Cerca del 75% de los casos se diagnostican antes de los 25 años. La enfermedad, progresa durante una o dos décadas. En algunos pacientes (15-20%), se produce un desarrollo parcial, que finalmente se detiene o estabiliza, sin llegar a evolucionar como QC manifiesto (forma subclínica o *fruste*) ni producir graves problemas de visión, y en otros, se presentan formas graves de evolución rápida (5, 8-10, 14, 17, 22, 25).

Los principales signos anatómicos del QC son, el adelgazamiento de la córnea, en su zona central o paracentral, protusión cónica con respecto a la línea visual (el vértice del cono justo por debajo del eje visual), miopía progresiva y un alto astigmatismo irregular.

La enfermedad presenta diferentes etapas evolutivas, y la sintomatología varía en función de la distorsión de la córnea. Puede producir desde una disminución de la agudeza visual más o menos importante hasta la ceguera en los casos terminales.

Las primeras fases de la enfermedad cursan con visión borrosa leve que empeora con el tiempo, diplopía monocular, fotofobia, deslumbramiento, fatiga visual y/o irritación ocular leve. A medida que progresa, los síntomas más comunes incluyen: cambios frecuentes de la graduación debido a un aumento de la distorsión y borrosidad de la visión o a la progresión de la miopía y del astigmatismo; incapacidad de utilizar lentes de contacto; picor de ojos o alergias muy frecuentes; fotofobia, deslumbramiento y halos en las luces, problemas de visión nocturna o hidrops corneal (8, 10, 17, 19, 25).

Existen diversas clasificaciones del QC atendiendo a criterios queratométricos (Buxton JN 1995), clínicos (Hom M 2006), morfológicos (Alonso JF 2009) o multivariantes (Amsler-Krumeich 1997, Amsler-Krumeich-Alió 2006 o Ferrara, ...), entre otros. La clasificación más utilizada para evaluar la evolución del QC es de la Amsler-Krumeich (1946), que se basa principalmente en parámetros queratométricos, aunque también incluye parámetros como la refracción y la paquimetría (tabla 1).

Tabla 1: Clasificación del queratocono según la escala Amsler-Krumeich

Estadio	Parámetros	Características
<i>Grado I Sospecha</i>	Refracción Esf/Cil K media central Paquimetría mínima Lámpara de hendidura	Abombamiento excéntrico de la córnea <5D (miopía y/o astigmatismo inducido) <48D (curvatura cornea) -- --
<i>Grado II Leve</i>	Refracción Esf/Cil K media central Paquimetría mínima Lámpara de hendidura	5 - 8D 48 - 53D ≥400 μm Sin cicatrices o estrías centrales
<i>Grado III Moderado</i>	Refracción esf/cil K media central Paquimetría mínima Lámpara de hendidura	8 - 10D 53 - 55D 200-400 μm Sin cicatrices o estrías centrales
<i>Grado IV Avanzado</i>	Refracción esf/cil K media central Paquimetría mínima Lámpara de hendidura	No medible >55D 200 μm Cicatrices o estrías centrales, perforación

Esf: esfera; cil: Cilindro; K: queratometría; D: dioptría.

Fuente: Amsler M. *Keratocone classique et keratocone fruste, arguments unitaires. Ophthalmologica. 1946;111:96-101.*

1.1.5 Diagnóstico

Los signos clínicos pueden ser visibles a través de una exploración externa con retinoscopia y lámpara de hendidura, y son producto de la deformación cónica de la córnea y la cicatrización. El diagnóstico se realiza en base al historial del cambio de refracción, a la peor visión corregida con gafas, a las anomalías en la queratometría, tomografía y topografía corneal asociados al adelgazamiento de la córnea, y a los hallazgos característicos en la lámpara de hendidura (19).

Entre los signos clínicos más precoces se observa, una refracción inestable, consistente generalmente en miopía y astigmatismo, y un déficit variable de agudeza visual. También se observan “las sombras en tijera” y el signo de Charleauxen o reflejo de “gota de aceite”. Otros signos evidentes son, el signo de Munson (protusión en V que forma el cono corneal con el párpado inferior al mirar hacia abajo) y, el de Rizzuti (estrechamiento de un haz de luz cuando se proyecta lateralmente sobre la córnea). A través del examen con lámpara de hendidura se puede observar el adelgazamiento del estroma (central o paracentral) y en la biomicroscopia, la protusión cónica o las estrías de Vogt (líneas de estrés causadas por el adelgazamiento de la córnea), que se producen por la compresión de la membrana Descemet. Otro signo común que puede aparecer en diferentes etapas de la enfermedad son los nervios corneales prominentes.

A medida que la enfermedad progresa, el cono se adelgaza y puede aparecer el anillo Fleischer (depósito férrico alrededor del cono) y en casos más avanzados, se puede observar cicatrización epitelial, opacidades profundas en el vértice del cono o hidrops corneal.

El diagnóstico se complementa con la realización de otras pruebas oftalmológicas como la queratometría, que determina la curvatura de la córnea y da una medida del astigmatismo irregular; la topografía corneal, que genera mapas tridimensionales de la superficie de la córnea y, la paquimetría, que mide el espesor de la córnea. También se determinan propiedades biomecánicas como la histéresis corneal (CH), que indica la capacidad de amortiguación de la córnea y, el factor de resistencia corneal (CRF).

Como parte del diagnóstico diferencial se incluyen el QC fruste, la degeneración marginal pelúcida, la degeneración marginal de Terrien y el queratoglobo. (3, 5, 8, 25).

1.1.6 Tratamiento

Se centra principalmente en la corrección de la visión, distorsionada por el adelgazamiento y abultamiento de la córnea, y depende, de la progresión y del grado de pérdida de visión. Básicamente existen dos opciones terapéuticas (3, 5, 8, 10, 19, 25):

A) *Compensación óptica:*

Consiste en la corrección con gafas o lentes de contacto blandas. Son de elección en el 90% de los casos. Corrigen la miopía y el astigmatismo leve pero no detienen la progresión del QC. Se utilizan en la fase inicial, cuando existe topografía atípica, y la agudeza visual corregida es normal o ligeramente disminuida. A medida que la enfermedad avanza y la adaptación con lentes blandas fracasa, se emplean las lentes rígidas permeables al gas (RGP). Estas neutralizan mejor el astigmatismo irregular, ya que crean una superficie de refracción uniforme y reducen la distorsión. Con el tiempo, se pueden desarrollar cicatrices en el centro de la córnea, debidas al roce de la lente con el vértice del QC y al progresivo adelgazamiento de la córnea. Las cicatrices limitan la visión y pueden llegar a generar intolerancia a las lentes. En estos casos, existen otras alternativas que ofrecen mayor confort, tolerancia y buena agudeza visual, como las lentes híbridas, las esclerales o las *Piggy-Back*.

B) *Tratamiento quirúrgico:*

B.1 Cross-linking (CXL): se basa en la administración de una solución oftálmica de riboflavina (vitamina B₂) y radiación ultravioleta A (UVA). Su objetivo consiste en detener o retrasar la progresión de la

enfermedad sin esperar mejoras en la agudeza visual. Mediante un proceso de fotopolimerización local, crea nuevas uniones químicas en el estroma, con el objetivo de mejorar las propiedades biomecánicas de la córnea. Existen diferentes variantes que se describen en el apartado 1.2.

B.2 Implantes corneales: son dispositivos diseñados para reducir la miopía y el astigmatismo irregular, que se implantan en el estroma mediante una cirugía reversible. Mejoran la topografía y reducen el astigmatismo, y con ello la calidad de la visión, pero no detienen la progresión del QC. Existen diferentes modelos, *Intacs®*, *Ferrara™-Keraring* o *Myoring*. Todos disponen de marcado CE, para el tratamiento del QC con deterioro progresivo de la visión, que no alcanza una visión funcional con lentes de contacto, que presenta córnea central transparente, un espesor mínimo de 450µm en el lugar de la inserción y, cuya única opción es el trasplante de córnea. Desde 2004, los *Intacs®* también disponen de autorización de la FDA como dispositivo médico-quirúrgico huérfano con las mismas indicaciones.

B.3 Trasplante de córnea o queratoplastia: es la última alternativa para los casos más avanzados que se encuentran en la fase final, donde ya no es posible alcanzar una visión útil tras utilizar las alternativas anteriores. Es la única opción curativa definitiva. Suele ser necesario en aproximadamente el 10%-20% de los pacientes y, generalmente se realiza a los 10 años del diagnóstico.

1.2 Cross-linking: CXL

1.2.1 Tratamiento

Actualmente, el mecanismo molecular del CXL no se conoce con exactitud y continúa siendo objeto de investigación. Básicamente, se basa en el uso combinado de riboflavina (vitamina B₂) y radiación ultravioleta A. La riboflavina, actúa como agente fotosensibilizador cuando se expone a la luz UVA ($\lambda = 370$ nm). Esta exposición, induce la liberación de especies reactivas de oxígeno, que a través de un proceso oxidativo, incrementa la formación de enlaces covalentes (inter- e intrafibrilares). Aumenta la rigidez de la córnea, el grosor de las fibras de colágeno y la resistencia a la digestión enzimática. La concentración riboflavina utilizada (0,1%), absorbe en el estroma gran parte de la radiación UVA (90%), por lo que a su vez, minimiza la exposición de las estructuras adyacentes, y reduce el posible daño para el endotelio, el cristalino y la retina.

Para que el procedimiento sea efectivo, es necesario alcanzar una concentración suficiente de riboflavina en el estroma de la córnea, existiendo diferentes alternativas (tabla 2) (5, 14, 26, 27).

1.2.2 Técnica quirúrgica: protocolos de actuación

La técnica clásica (CXL epi-off), descrita inicialmente en 2003 (28), consiste en desepitelizar la parte central de la córnea (7-9 mm de diámetro) bajo anestesia tópica. A continuación, se satura el estroma con riboflavina 0,1% y dextrano 20% durante 30 minutos. Tras comprobar que se ha alcanzado la concentración adecuada de B₂ en el estroma, y que el espesor es como mínimo de 400 µm, se procede a la irradiación del centro de la córnea. Se utiliza luz UVA a una potencia de 3,0 mW/cm² durante 30 minutos (equivalente a una radiación total de 5,4 J/cm²). El procedimiento tiene una duración aproximada de 1 hora por ojo tratado.

Con el objetivo de reducir el tiempo del procedimiento y/o las complicaciones post-operatorias asociadas a la desepitelización (riesgo de infección, haze, *melting*,...), se realizaron modificaciones de la técnica original, dando lugar a la aparición del CXL acelerado (CXL-A), el transepitelial (CXL-TE) o la combinación de técnicas (CXL-Plus), que se resumen en la siguiente tabla (4, 14, 15, 26, 29-35):

Tabla 2: Protocolos de Cross-linking

Protocolo	Epitelio	Objetivo	Difusión Vitamina B ₂	Exposición UVA (370 nm)
CXL	Epi-off Retirada 7-9 mm diámetro	Detener o retrasar la progresión del QC.	B ₂ 0,1% + Dextrano 20% (B ₂ cada 2-3 min durante 30 min antes de UVA y cada 2 min durante toda la exposición UVA)	3,0 mW/cm ² , 30 minutos
CXL-A	Epi-off Retirada 7-9 mm diámetro	Reducir el tiempo del procedimiento. Incrementa la intensidad de la radiación y reduce el tiempo de la exposición.	B ₂ 0,1% + Dextrano 20% (B ₂ cada 3 min durante 30 min antes de UVA y cada 2 min durante toda la exposición UVA) ó (B ₂ cada 0,5 min durante 5 min antes de UVA)	7,0 mW/cm ² , 15 minutos 9,0 mW/cm ² , 10 minutos 18,0 mW/cm ² , 5 minutos 30,0 mW/cm ² , 3 minutos
CXL-TE	Epi-on Conservación del epitelio	Reducir las complicaciones post-operatorias.	Diferentes estrategias: - Cambio de permeabilidad del epitelio: B ₂ 0,1% (eliminación dextrano) B ₂ + agentes potenciadores (EDTA, cloruro Benzalconio...) - Iontoforesis (1 mA/cm ²) - Disrupción mecánica (Daya Disrupture)	CXL CXL-A
Combinación de técnicas (CXL Plus)				Objetivo
Segmentos intraestromales + CXL Queratectomía fotorefractiva (PRK) + CXL Lentes fáquicas + CXL Triple procedimiento: segmento intraestromal + CXL + lente fáquica				Detener la progresión de la enfermedad (mediante CXL) y aplicar técnicas que mejoren la calidad visual.

Fuente: elaboración propia. B₂: vitamina B₂ o riboflavina; CXL: cross-linking clásico; CXL-A: cross-linking acelerado; CXL-TE: cross-linking transepitelial; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

La técnica clásica (CXL) empezó a utilizarse de forma estandarizada en Europa y Asia a partir del 2007, dispone de marcado CE y reciente autorización de la FDA (abril 2016) para su uso en el tratamiento del QC progresivo (36). Los protocolos acelerados actualmente no disponen de autorización de la FDA y no existe un claro consenso sobre la mejor combinación de intensidad de radiación y tiempo de exposición. También hay cierta incertidumbre sobre su mayor eficacia con respecto al CXL clásico.

Actualmente, se investigan tratamientos de CXL de segunda generación (RGX) que sustituyen la riboflavina y la luz UVA por colorante rosa bengala y luz verde. Su objetivo consiste en ampliar el rango de pacientes susceptibles de la técnica y ofrecer una alternativa más segura en el tratamiento de córneas con espesor inferior a 400 µm (8).

1.3 CXL asistido con iontoforesis: CXL-I

La iontoforesis corneal, es una técnica de administración de fármacos. Se basa en la penetración trans-corneal de moléculas ionizadas bajo la influencia de una corriente eléctrica. El objetivo del procedimiento consiste en potenciar la movilidad de la riboflavina a través del epitelio intacto de la córnea. Mediante la aplicación de un campo eléctrico, favorece la velocidad de difusión y la concentración de riboflavina.

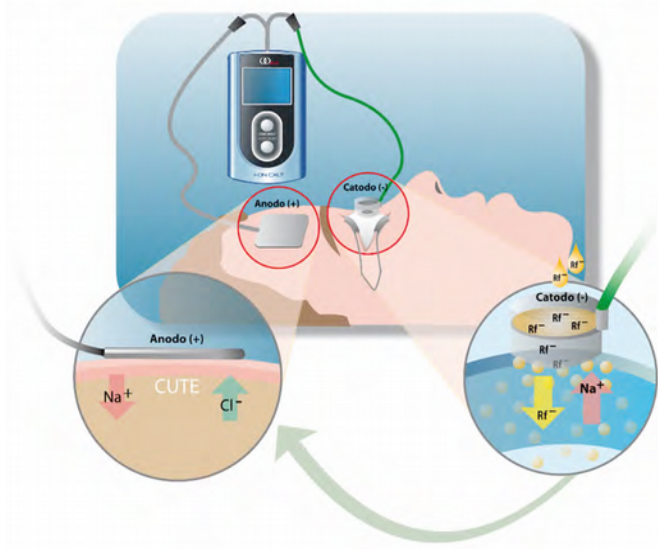
El sistema de iontoforesis corneal (CXL-I) comercializado en Europa se denomina Iontoforesis-CXL®. Está fabricado por la compañía SOOFT Italia y se distribuye en España por OfatITech desde junio de 2013.

Para la realización de la técnica, además del emisor de luz ultravioleta (Vega CBM X linker), se necesita un generador de corriente (I-ON CXL®), un aplicador corneal (Iontoforesis-CXL®) y una solución de riboflavina específica para iontoforesis (Ricrolin +®) (figura 2).

Procedimiento

La técnica se realiza bajo anestesia tópica y en ambiente aséptico. Tras la aplicación del anestésico y con la ayuda de un anillo de succión, se fija el aplicador (Iontoforesis-CXL®) a la córnea de manera que queden concéntricos entre sí. El depósito del aplicador se rellena con la solución específica de riboflavina (Ricrolin +) hasta cubrir el electrodo (negativo). Es importante comprobar que el electrodo quede cubierto durante todo el procedimiento para garantizar un contacto eléctrico adecuado. Para cerrar el circuito, el electrodo de retorno (positivo) se adhiere a la frente del paciente, y ambos, se conectan al generador de corriente (I-ON CXL®). Se aplica una corriente eléctrica local y constante de 1 mA durante 5 minutos. Se retira todo el material y se lava el ojo con solución salina. Finalmente, se procede a la irradiación de la córnea con 10 mW/cm² durante 9 minutos (Vega CBM X linker).

Figura 2: Circuito de iontoforesis corneal



Componentes del sistema

- Ricrolin +®: solución oftálmica hipotónica de riboflavina específica para iontoforesis corneal. Contiene riboflavina 0,1% y como potenciadores EDTA y trometamina. Dispone de marcado CE y se suministra en dosis únicas de 1ml. La cantidad mínima necesaria para el tratamiento son 0,45 ml.
- Iontoforesis-CXL®: aplicador corneal de un solo uso. Está formado por un depósito que contiene el electrodo activo (negativo) y diseñado para contener la solución de riboflavina. El kit también incluye el electrodo pasivo o de retorno, que se sitúa en la frente del paciente (anexo I).
- I-ON CXL®: generador de corriente. Está equipado con un microprocesador programable que genera una corriente eléctrica constante de baja intensidad (máximo 1mA) y una batería de 9 voltios. Dispone de un sistema de alarma, que indica cualquier interrupción en el flujo de la corriente o fallo en el suministro del amperaje, en cuyo caso, recalcula automáticamente la corriente restante para garantizar una dosis total de 5mA/min. Para cerrar el circuito, se utiliza el electrodo positivo de retorno (PROTENS ELITE 4848LE), también de un solo uso, que se adhiere a la frente del paciente y al generador (dispositivo clase IIb).
- Emisor de luz ultravioleta (Vega CBM X linker): diseñado para proporcionar una dosis UVA (370 nm) de 5,4 J/cm². Según las recomendaciones del fabricante (SOOFT, Italia), el protocolo de cross-linking asistido por iontoforesis utiliza un protocolo de radiación acelerado (CXL-A), con una intensidad de 10mW/cm² durante 9 minutos. El sistema está equipado con una pantalla para la visualización de la córnea durante todo el tratamiento (dispositivo clase IIa).

Figura 3: Componentes del sistema de iontoforesis corneal



Indicaciones

Según las especificaciones de la casa comercial, el CXL-I está indicado en el tratamiento conservador del QC y otras ectasias, especialmente en:

- Todas las formas de ectasia corneal, genéticas o iatrogénicas.
- El QC progresivo (documentado) y las anomalías de la córnea.

Contraindicaciones

De forma general, el procedimiento de CXL está contraindicado en el tratamiento de pacientes con QC o ectasias avanzadas; en el tratamiento de córneas que presenten graves cicatrices, opacidad central o historia de mala cicatrización de heridas endoteliales; paquimetría inferior a 400 µm; embarazo y lactancia; enfermedades graves de la superficie ocular, como el síndrome del ojo seco; los trastornos autoinmunes y la infección concurrente.

Se debe tener especial precaución, en pacientes con queratitis herpética previa, ya que la exposición UVA podría reactivar la infección viral (5, 14, 19).

Ventajas

Como la iontoforesis corneal se realiza sobre el epitelio intacto, el CXL-I proporcionaría las ventajas propias de las alternativas transepiteliales (Epi-on): menor riesgo de haze, de infección, de dolor y de pérdida de la agudeza visual post-intervención (efectos adversos derivados de la desepitelización “protocolo Epi-off”).

Además, consigue que la difusión de la riboflavina sea más homogénea y profunda que otras técnicas transepiteliales y al utilizar un protocolo de radiación acelerado, permite reducir el tiempo total de la intervención a 14 minutos (5 de impregnación y 9 de irradiación) (37, 38).

Licencia y autorizaciones

El sistema Iontoforesis-CXL® dispone de marcado CE pero actualmente no cuenta con la autorización de la FDA.

Necesidades de infraestructura y personal

El procedimiento se realizaría en quirófano bajo anestesia tópica y de forma ambulatoria, siendo necesaria la participación de 1 facultativo especialista de oftalmología y 1 DUE (diplomado universitario en enfermería).

2 OBJETIVOS

- Evaluar la efectividad y seguridad clínica del entrecruzamiento del colágeno corneal (cross-linking) asistido con iontoforosis (CXL-I) como técnica terapéutica en el tratamiento de las ectasias corneales y otras patologías de la córnea.

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda Bibliográfica

Para responder a los objetivos de esta revisión se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta marzo de 2016, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases (Health Technology Assessment, HTA; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE:*
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- Inahta: <http://www.inahta.org>
- HTA: <http://www.nhs.uk/hta>
- ECRI: <https://www.ecri.org>
- Cochrane Library Plus: <http://www.bibliotecacochrane.com/>

Bases de datos generales

- MEDLINE (PubMed): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- EMBASE (Ovid): <http://www.elsevier.com/online-tools/embase>
- ISI Web of Science: <http://www.accesowok.fecyt.es/>

Ensayos clínicos

- Instituto Nacional de Salud de U.S.: <http://clinicaltrials.gov>
- EU Clinical Trial Register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): <http://www.update-software.com>
- Registro Español de Estudios Clínicos: <https://reec.aemps.es/reec/>

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo II, e incluyeron, entre otros, los términos “cross-linking”, “corneal crosslinking” o “iontophoresis”. De modo adicional y para completar esta fase se realizaron búsquedas en metabuscadores, como Google académico, páginas web de sociedades científicas y agencias de evaluación nacionales e internacionales, hasta mayo de 2016, para aportar toda la información de interés relevante.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4) para el tratamiento de los resultados de las búsquedas, a fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado.

3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los estudios potencialmente relevantes fue realizada por dos investigadores de manera independiente, conforme a unos criterios de inclusión y de exclusión previamente establecidos que se recogen en la tabla 3. Los posibles desacuerdos se resolvieron por consenso. También se realizó una búsqueda manual a partir de la bibliografía citada en dichos artículos para localizar información no recuperada en la búsqueda automatizada.

Tabla 3: Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Diseño del estudio	Revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios con grupo de comparación. En caso de no recuperar ningún estudio de calidad, se incluyeron estudios controlados de casos, con grupo de comparación y de gran tamaño o series de casos con un seguimiento superior a 12 meses.	Estudios de un solo caso, revisiones narrativas, estudios de casos y controles y series de casos sin resultados de eficacia y seguridad.
Idioma	Español, Inglés, Francés, Portugués, Italiano.	Otros
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Cartas al director, comunicaciones a congresos, editoriales y artículos de opinión.
Características de los pacientes	Pacientes, sin restricciones de edad o sexo, con enfermedades degenerativas de la córnea (sin restricción).	Ninguno
Intervención	Cross-linking asistido con inontoforesis (CXL-I).	CXL estándar (Epi-off), CXL acelerado (CXL-A), otras modalidades de CXL transepitelial (Epi-on).
Comparación	CXL clásico (Epi-off) o no tratamiento.	-
Tamaño de la muestra	Se incluyeron estudios con al menos 10 ojos tratados.	Estudios con menos de 10 ojos tratados
Variables de resultado	Variables relacionadas con la efectividad y seguridad de la técnica, como indicadores de la progresión de la enfermedad, de agudeza visual, topográficos, efectos adversos o calidad de vida.	Seguimiento menor de 1 año.

Fuente: elaboración propia.

3.3 Clasificación de los estudios, extracción de datos y análisis de la información

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática y en tablas de evidencia diseñadas específicamente. La evaluación de la calidad de los estudios seleccionados se realizó siguiendo las recomendaciones de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (39): mediante la escala de evaluación de riesgo de sesgo para ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane (anexo III) y la escala de identificación de sesgos en series de casos diseñada por el *Institute of Health Economics (IHE)* (anexo IV).

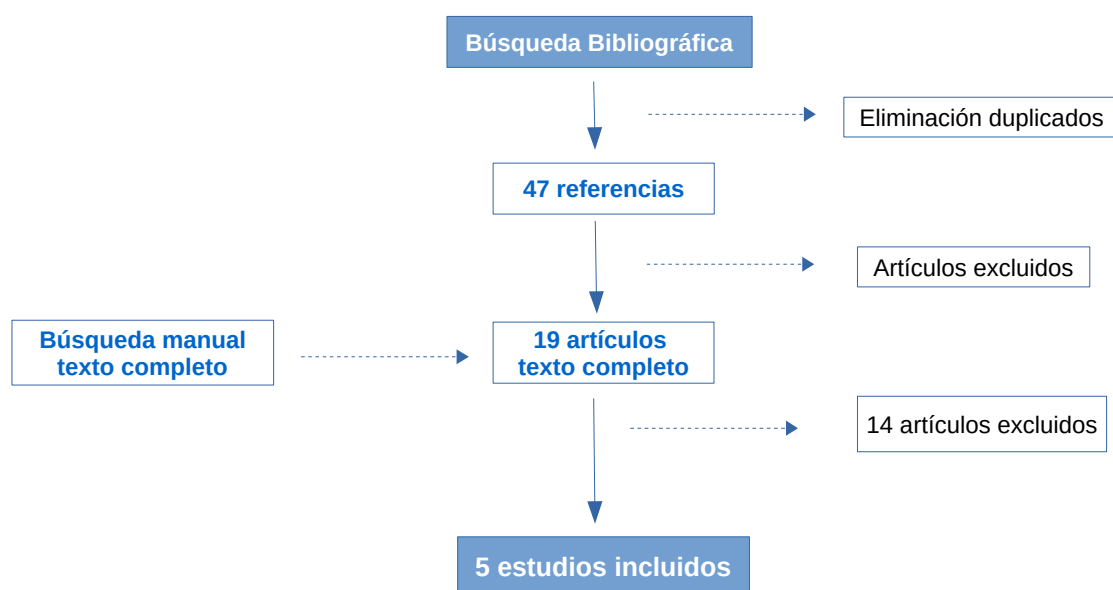
4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica aportó 85 referencias de las que 38 estaban duplicadas. Tras realizar una lectura de los resúmenes resultantes se seleccionaron 19 estudios para su lectura a texto completo, de los que 5 cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y fueron incluidos en la revisión (figura 4). Asimismo, se localizaron 13 revisiones sistemáticas, aunque ninguna respondió a los objetivos de este informe y 2 ensayos clínicos en marcha cuyas principales características se resumen en el apartado 4.3.2.

Se realizó la lectura crítica de los estudios, la extracción y síntesis de los resultados, la valoración de la calidad y la revisión manual de la bibliografía citada en los mismos, recogiendo en tablas de evidencia los resultados más relevantes (anexos III, IV y V). En el anexo VI se muestran los estudios excluidos y sus causas.

Figura 4: Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión



De forma excepcional, se incluyó un estudio con seguimiento menor de 12 meses (40). Este estudio fue el único que evaluó de forma comparada la aparición e intensidad del dolor tras la intervención con CXL acelerado y el asistido con iontoforesis, desde el preoperatorio hasta el final del primer mes. Como la reducción del dolor es una de las principales ventajas asociadas al CXL-I, ambos investigadores decidieron incluir este estudio en esta revisión.

En mayo de 2016, se realizó una actualización de la búsqueda bibliográfica recuperándose 2 artículos que fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección establecidos.

4.2 Características generales de los estudios

Se incluyó un ensayo clínico aleatorio (ECA) (41) que comparó, la eficacia del CXL clásico con el asistido con iontoforesis (CXL-I) y que obtuvo una valoración de la calidad de bajo riesgo de sesgo según la escala de la colaboración Cochrane (anexo III). El resto de estudios incluidos son de tipo observacional, en concreto, series de casos de diseño prospectivo o retrospectivo (40, 42-44), con puntuaciones de 10 o superiores (mediana 12,5) en la escala de valoración de IHE (anexo IV).

Globalmente, se describen 234 procedimientos (ojos tratados) procedentes de 204 pacientes. En el ensayo clínico se analizaron 119 pacientes, con más de 50 en cada brazo (41), y en las series de casos osciló entre 13 y 38 (40, 42-44). Hay que indicar que en el ensayo clínico, el número de procedimientos fue superior al número de pacientes, que sí se correspondió en las series de casos.

Dos estudios evaluaron específicamente pacientes pediátricos, con rango entre 10-18 y media de edad 14,2 años (42, 43), oscilando en el resto entre 18 y 52 años (media de 27,9 años) (40, 41, 44). Se evaluaron mayoritariamente hombres, y en todos los casos, el CXL-I se utilizó para el tratamiento del QC progresivo. Se usaron diferentes escalas de clasificación del grado de la enfermedad: Amsler (40, 41), Amsler-Krumeich (42) y Amsler-Muckenhirn modificada (43, 44), no siempre se utilizó la misma definición de progresión de la enfermedad, y el protocolo de tratamiento utilizado en el ECA fue diferente al del resto de estudios, lo que podría influir en la síntesis y comparación de resultados.

Las principales características de los estudios incluidos y protocolos de tratamiento se resumen en las tablas 4 y 5.

Respecto a la procedencia de los estudios, el ensayo clínico se realizó en Rusia (41). La mayoría de las series de casos se realizaron en Italia (42-44) excepto una francesa (40). No se observó solapamiento entre pacientes ya que se realizaron en diferentes centros y por diferentes grupos de investigación.

Tabla 4: Características de los pacientes de los estudios incluidos

Estudio	Periodo	N ojos (pac)		Edad media (rango)		Sexo H %	Indicación	Grado QC %	Kmáx (D)		CCT (μm)	
		CXL	CXL-I	CXL	CXL-I				CXL	CXL-I	CXL	CXL-I
Bikbova (41)	2010-2014	73 (62)	76 (57)	30 (18-42)	28 (18-44)	69	QC	I-II (100)	47,61	46,92	484	479
Vinciguerra (44)	2011-2013	20 (20)		27,7		60	QC	I (5) II (25) III (65) IV (5)	59,07		434	
Maurin (40)	2013-2014	38 (38)		28 (12-52)		60	QC	I-II (100)	-		-	
Buzzonetti (42)	2013	14 (14)		13 (10-18)		-	QC	I-II (100)	47,6		-	
Magli (43)	2013-2015	13 (13)		15,4 (11-18)		77	QC	I (23) II (46) III (15) IV (15)	53,26		467,88	

Fuente: elaboración propia. H: hombres; QC: queratocono; Kmáx: queratometría máxima; D: dioptría; CCT: espesor de la córnea. CXL: Cross-Linking; CXL-I: Cross-Linking iontoforesis.

Tabla 5: Protocolos de tratamiento de CXL-I

Estudio	Progresión enfermedad	Fase 1: Saturación córnea con iontoforesis				Fase 2: Irradiación UVA		
		Vit. B ₂ (0,1%)	Energía (mA)	Tiempo (min)	Dispositivo	Energía (mW/cm ²)	Tiempo (min)	Dispositivo
Bikbova (41)	Cambios en 1 año: ↑ 1D en K ó ↑ 0,5D o más en astigmatismo anterior en la repetición de la queratometría	Dextralink	0,2-1,0	10	Potok-1	3	30	Ufalink
Vinciguerra (44)	Cambios en dos mapas diferenciales del espesor y topografía con 3 meses de diferencia	Ricrolin ⁺	1,0	5	Iontofor-CXL	10	9	UV-X 2000
Maurin (40)	Cambios en 6 meses: ↑ 1D en Kmáx ó en astigmatismo corneal central	Ricrolin ⁺	0,5-1,0	5	Iontofor-CXL	10	9	VEGA
Buzzonetti (42)	↑ 1D en Kmáx	Ricrolin ⁺	0,5-1,0	5	Iontofor-CXL	10	9	no indica
Magli (43)	Cambios en 6 meses: ↑ curvatura máxima de al menos 1D	Ricrolin ⁺	1,0	5	Iontofor-CXL	10	9	UV-X 2000

Fuente: elaboración propia. Fase 1: saturación del estroma de la córnea con la solución de riboflavina (B₂); Fase 2: irradiación de la córnea con UVA. Kmáx: queratometría máxima o mayor; D: dioptría; vit: vitamina; min: minutos.

4.3 Resultados de eficacia

4.3.1 Resultados de los estudios incluidos en esta revisión

Pacientes adultos (>18 años)

Los resultados proceden de un ECA (41) que compara 73 ojos tratados con CXL clásico frente a 76 tratados con CXL-I, y de un estudio observacional prospectivo que analiza 20 ojos (44). Todos los pacientes incluidos en el ECA presentaron QC leve (grado I-II) según la escala Amsler, y de los incluidos en el estudio observacional, el 65% presentó QC moderado (grado II) y el 5% avanzado (grado IV) por la escala Amsler-Muckenhirn modificada.

En base a los resultados obtenidos en el ECA (41) sus autores concluyen que, el CXL-I es un método eficaz para estabilizar o detener la progresión del QC a 2 años, sin obtener mejoras significativas en los parámetros visuales o topográficos. Además, indican que la iontoforesis permite alcanzar una concentración adecuada de B₂ en el estroma de la córnea, pero su efectividad es inferior a del CXL clásico.

El CXL redujo dos veces más la queratometría máxima (Kmáx) que el CXL-I en dos años. Esta reducción fue progresiva y constante durante todo el seguimiento con el CXL, y se estabilizó a partir del 6º mes con el CXL-I. Ningún paciente tratado con CXL registró progresión de la enfermedad comparado con el CXL-I que obtuvo una tasa de fracaso del 1,3%. Con respecto a la agudeza visual corregida (CDVA), se observaron diferencias significativas a favor del CXL-I ($p=0,044$), especialmente a partir del 6º mes ($p=0,037$), que desaparecieron al final del seguimiento ($p=0,829$). La agudeza visual no corregida (UDVA), permaneció estable en ambos grupos y sin diferencias significativas. El espesor de la córnea (CCT), disminuyó de forma progresiva en ambos grupos durante el primer año, y aumentó ligeramente durante el

segundo, aunque sin recuperar los valores basales. Al mes de la intervención, se detectaron líneas de demarcación más profundas y en mayor número de pacientes con el CXL: $287 \pm 15 \mu\text{m}$ en el 96% de los pacientes vs $169 \pm 18 \mu\text{m}$ en el 47% del grupo CXL-I y ausentes en el resto.

Los resultados obtenidos en el estudio de Vinciguerra et al (44) son consonantes con los del ECA: reducción de la $K_{\text{máx}}$ 0,549 D en 12 meses ($p=0,04$), mejoría significativa de la CDVA ($-0,12 \pm 0,06$ a 12 meses, $p=0,01$), ausencia de líneas de demarcación medibles, y estabilización del espesor de la córnea, de los parámetros aberrométricos, del recuento de células endoteliales y de los parámetros topográficos. Ningún parámetro morfológico o funcional empeoró durante el seguimiento, ningún paciente mostró progresión de la enfermedad y no se realizó ninguna reintervención.

En la tabla 6 se resumen los principales resultados de efectividad, recogiendo en las tablas de evidencia el resto de variables (anexo V).

Tabla 6: Resultados de efectividad en pacientes adultos

K _{máx} (D)							
	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	Total
Bikbova CXL	47,61	47,28	46,82	46,49	45,39	45,46	-2,15
Bikbova CXL-I	46,92	46,68	46,18	45,98	45,93	45,95	-0,97
Vinciguerra CXL-I	59,07	59,57	59,24	58,98	58,52	-	-0,55
CDVA (LogMar)							
Bikbova CXL	0,32	0,36	0,35	0,37	0,29	0,30	-0,02
Bikbova CXL-I	0,33	0,31	0,31	0,28	0,25	0,26	-0,07
Vinciguerra CXL-I	0,26	0,21	0,19	0,17	0,14	-	-0,12
CCT (μm)							
Bikbova CXL	484	486	475	472	462	471	-13
Bikbova CXL-I	479	473	476	464	463	472,28	-6,72
Vinciguerra CXL-I	434	433,6	435,7	441,2	442,4	-	+8,4
Fracaso del procedimiento (%)							
CXL estándar: 0 (Bikbova)				CXL-Iontoforesis: 1,3 (Bikbova) 0 (Vinciguerra)			

Fuente: elaboración propia. K_{máx}: queratometría máxima; D: dioptría; CXL: Cross-Linking; CXL-I: Cross-Linking iontoforesis, CDVA: agudeza visual corregida, CCT: espesor de la córnea.

Pacientes pediátricos (<18 años)

Los resultados proceden de dos series de casos que evalúan 27 ojos en total. Se incluyeron pacientes con QC de grado I-II (100%) según la escala Amsler-Krumeich (42), y de grado I-IV (46% de grado II) por la escala Amsler-Muckenhirn modificada (43). Según protocolo, no fue necesario documentar la progresión de la enfermedad, definida como el incremento de al menos 1 D en la K_{máx} en los 6 meses previos.

De forma general, no se observó progresión de la enfermedad, mostrando ambos estudios resultados similares: cierta estabilización de K_{máx} y de CDVA. Los índices refractivos y aberrométricos no

mejoraron, y el espesor de la córnea y el recuento de células endoteliales permanecieron estables y sin cambios significativos. Ningún paciente fue reintervenido y no se informó de ningún fracaso de la técnica.

En la tabla 7 se resumen los principales resultados de efectividad recogiendo en las tablas de evidencia el resto de variables.

Tabla 7: Resultados de efectividad en pacientes pediátricos

Kmáx (D)								
	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	Total
Buzzonetti	47,6	-	47,9	48,1	48,2	48,0	-	+ 0,4
Magli	53,26	50,58	-	52,97	53,57	-	53,98	+ 0,72
CDVA (LogMar)								
Buzzonetti	0,7	-	0,8	0,8	0,8	0,8	-	+ 0,1
Magli	0,45	0,35	-	0,36	0,39	-	0,42	- 0,03
CCT (µm)								
Buzzonetti	-	-	-	-	-	-	-	-
Magli	467,88	478,33	-	468,75	496	-	468,91	-

Fuente: elaboración propia. Kmáx: queratometría máxima; D: dioptría; CXL: Cross-Linking; CXL-I: Cross-Linking iontoforesis, CDVA: agudeza visual corregida; CCT: espesor de la córnea.

4.4 Resultados de seguridad

En el ensayo de Bikbova et al. (41), ningún paciente tratado con CXL-I registró complicaciones, dolor o empeoramiento transitorio de la visión en el post-operatorio. Entre los pacientes tratados con CXL, el 3,8% desarrolló edema al mes de la intervención, el 5,2% problemas de cicatrización con opacidades centrales a los 3-12 meses y microestría difusa. Las complicaciones más frecuentes fueron, haze en el estroma anterior e hiperdensidad del tejido extracelular. El edema se resolvió por completo en la mayoría de los pacientes en 6-12 meses, y cuatro desarrollaron haze permanente y fuerte hipereflectividad. Durante todo el seguimiento ningún paciente sufrió daño epitelial.

Maurin et al (40), comparan específicamente el dolor postoperatorio entre el CXL-A y el CXL-I en pacientes con QC progresivo. El grupo CXL-A incluyó 23 pacientes jóvenes con alto riesgo de progresión, y el CXL-I, 15 pacientes de edad avanzada y paquimetría próxima a 400 µm. La evaluación del dolor y la necesidad de analgésicos fue notificada por el propio paciente a través de un cuestionario específico durante el primer mes. Se utilizó la escala visual analógica de la OMS (escala EVA, gradúa el dolor de 0 a 10) y la escala de 6 caras (*Face Pain Scale-Revised*). Los pacientes tratados con iontoforesis experimentaron menos dolor entre el 2º y 3º día tras la intervención ($1,9 \pm 2,3$ CXL-A vs $1,0 \pm 1,3$ CXL-I, $p=0,0038$), y una disminución más rápida del mismo, consumiendo menos antiinflamatorios (13,3% vs 56,5%). Durante el resto del seguimiento no se encontraron otras diferencias significativas.

El resto de estudios analizados indican que la tolerancia al tratamiento fue buena, especialmente a las incomodidades iniciales y en pacientes pediátricos (42). A las pocas horas de la intervención, se registraron efectos secundarios de carácter leve en todos los pacientes: hiperemia conjuntival, sensación de

cuerpo extraño y fotofobia (43). También se registró un caso de blanqueamiento epitelial que necesitó tratamiento médico (44). Ningún paciente desarrolló infección, haze corneal (43, 44).

4.5 Resultados de estudios en marcha

De todas las bases de datos analizadas, sólo existen 2 ensayos registrados en la base de datos de ClinicalTrial que evalúan el CXL-I. Ambos estudios comparan la eficacia y seguridad del CXL-I en pacientes adultos con QC progresivo frente al CXL clásico, y se encuentran en activo. Las principales características de estos ensayos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 8: Características de los ensayos en marcha

Estudio	Características
Italia (Ene 2014 -Jun 2016) Lombardo M ECA fase IV: activo (no reclutando) NCT 02117999	N=34 pacientes (18-46 años), QC progresivo grado I-III (escala Krumeich) <u>Intervención:</u> CXL-I (1mA/5min + Ricolin ⁺ + 10mW/cm ² , 9 min) <u>Control:</u> CXL estándar (epi-off + Ricolin + 3mW/cm ² , 30 min) <u>Resultados principales:</u> Kmáx y densidad de las células endoteliales (12 meses). <u>Resultados secundarios:</u> Ksim, aberraciones ópticas, agudeza visual, sensibilidad córnea, dolor, espesor córnea. Sponsor: Fundación G.B. Bietti, IRCCS. Colaboración: Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto per i Processi Chimico-Fisici.
Francia (May 2013-May 2017) Malecaze F. ECA fase III, no inferioridad: activo (reclutando pacientes) NCT 01868620	N=162 pacientes (≥18 años), QC progresivo <u>Intervención:</u> CXL-I (1mA/5min + 3mW/cm ² , 30 min) <u>Control:</u> CXL estándar (epi-off + 3mW/cm ² , 30 min) <u>Resultados principales:</u> Kmáx (1 año). <u>Resultados secundarios:</u> agudeza visual, espesor córnea. Colaboración: Soft Italia, Centre de Référence National du Kératocône.

Fuente: elaboración propia. CXL: cross-linking, CXL-I: cross-linking transepitelial mediante iontoforesis.

5 DISCUSIÓN

5.1 Discusión del método

5.1.1 *Discusión de la estrategia de búsqueda*

Se utilizó una estrategia de búsqueda predeterminada para cada una de las bases de datos, con diferentes combinaciones de términos libres y descriptores para no perder información en la búsqueda. No se estableció limitación temporal. Además, en la revisión manual de la bibliografía de los artículos seleccionados, se comprobó que no existían más artículos que cumplieren los criterios de inclusión establecidos en esta revisión, por lo que se considera que no se ha perdido información de interés.

5.1.2 *Discusión de los criterios de inclusión y exclusión*

Los criterios de inclusión establecidos fueron abiertos y sin restricciones en cuanto a las características de los pacientes como la edad o el sexo, o indicación de la técnica, por lo que no se considera que se haya limitado la recuperación de artículos.

En cuanto al diseño, se consideró relevante la evidencia procedente de estudios primarios que dispusiesen de grupo control. No se incluyeron editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos o publicaciones sin suficiente información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad de la técnica. Las revisiones narrativas tampoco se incluyeron, ya que la falta de sistematización en la recuperación de la información podría llevar a la pérdida de evidencia relevante. No se actualizó ninguna de las revisiones sistemáticas recuperadas al no presentar datos sobre la técnica de interés CXL-I.

En cuanto al tamaño de muestra, se fijó un límite de 10 pacientes, por tratarse de una modalidad de tratamiento bastante reciente. Este criterio no parece ser una limitación ya que ningún estudio fue excluido por esta causa. Para valorar el efecto de la intervención se estableció un seguimiento mínimo de 1 año.

El comparador seleccionado fue el CXL clásico, ya que de todas modalidades existentes de CXL, la literatura lo considera el *gold* estándar.

En el caso del sesgo de publicación, se consideró que no existía o no era lo suficientemente importante como para bajar la calidad de la evidencia. Solo dos estudios presentaron algún dato sobre los recursos y las fuentes de financiación (37, 42). A excepción del ECA que no realizó declaración de conflicto de interés, todas las series de casos declararon la no existencia de conflicto. Una de ellas informa que el autor principal es consultor de una industria (44). En todo caso, el sesgo de información relacionado con los conflictos de interés parece mínimo.

5.2 Discusión de resultados

5.2.1 Metodología de los estudios y limitaciones

Se recuperó un ECA (41), que comparó la eficacia del cross-linking asistido con iontoforesis con el cross-linking clásico, y que presentó, un bajo riesgo de sesgo según la escala de valoración de la Colaboración Cochrane. El resto de los estudios incluidos en esta revisión fueron de carácter observacional, clasificados con una puntuación entre 10 y 15 sobre 18, según la escala de valoración de la evidencia de IHE. La principal limitación de este tipo de estudios es la ausencia de un grupo de comparación, y aunque permiten formular hipótesis, no informan sobre la asociación real entre las variables observadas ni permiten detectar la presencia de una asociación estadística.

Algunos de los estudios presentaron ciertas limitaciones metodológicas que hay que tener en cuenta en el análisis de datos ya que podrían afectar a los resultados de efectividad y seguridad:

- Realización de estudios en poblaciones heterogéneas: se utilizaron diferentes escalas de clasificación del QC. Algunos estudios sólo incluyeron pacientes con QC de grado leve-moderado (I-II) con valores de queratometría máxima de 47D y otros, incluyeron hasta los grados más avanzados (III y IV) con valores de $K_{\text{máx}}$ superiores a 53D.
- Cierta heterogeneidad en la definición de “progresión” de la enfermedad. Esta heterogeneidad puede ser debida, a que no está claramente definido el criterio que define la ectasia como “progresiva”. Los aspectos que generalmente se consideran son, los cambios en la topografía y en la agudeza visual (19). Recientemente, un panel de expertos procedentes de 4 sociedades internacionales, Asia Cornea Society, USA Cornea Society, EUCornea Society, PanCornea (Latinoamérica, Estados Unidos y Canadá) definieron la ectasia “progresiva” como aquella que presenta un cambio consistente de al menos 2 de los siguientes parámetros: abombamiento progresivo de la parte anterior de la superficie de la córnea, abombamiento progresivo de la parte posterior de la superficie de la córnea y/o adelgazamiento progresivo o incremento de la tasa de cambio de espesor de la córnea desde la periferia hasta el punto más delgado (3). Los estudios definieron la evidencia de “progresión” como el incremento de al menos 1 dioptría o más en $K_{\text{máx}}$, o en el astigmatismo, o en la refracción equivalente esférica en 6 meses o 1 año, o incluso como los cambios entre dos mapas diferenciales del espesor y la topografía en 3 meses. Un menor tiempo para el diagnóstico de QC progresivo, podría dar lugar a una progresión más rápida del QC en la cohorte total (45).
- Posible variabilidad en la determinación de los parámetros topográficos debido a la utilización de diferentes dispositivos, desde el sistema ODP o Pentacam hasta los de última generación como la Cámara Scheimplug, lo que podría influir en los resultados. No todos los sistemas se consideran equivalentes, ya que se han obtenido diferentes medidas del mismo parámetro en función del dispositivo utilizado, como estabilización de K en 18 meses con un sistema o incremento significativo con otro (45-47).
- En ocasiones, deficiente descripción de los resultados obtenidos, especialmente, los datos referentes a efectos adversos, sin poder verificarlos a partir de los datos individuales y con diferentes variables de resultado.

A pesar de que en la búsqueda bibliográfica no se estableció ninguna limitación en cuanto a la indicación de la técnica, todos los estudios incluidos evaluaron la eficacia y/o seguridad del CXL-I en el tratamiento del QC progresivo. La indicación más común del CXL, avalada por NICE, HAS o la Sociedad

Española de Oftalmología (6, 48, 49), es el tratamiento del QC progresivo incipiente con evidencia de progresión, cuando aún existe buena agudeza visual con corrección (agudeza visual peor a 0,8 (20/25; LogMar 0,1) y lectura queratométrica <58 D), sin opacidad de la córnea y paquimetría adecuada ($\geq 400\mu\text{m}$).

Otras posibles aplicaciones de la técnica, actualmente en evolución y de las que se requiere mayor investigación son, el tratamiento de otras progresivas como la degeneración marginal pelúcida o la ectasia iatrogénica (post-LASIK), de patologías degenerativas de la córnea (queratitis bullosa) (50), de las úlceras corneales, especialmente el *melting*, del edema corneal o en la estabilización de procedimientos (reforzamiento corneal previo con láser excímer, asociación CXL con técnicas moldeadoras de la córnea (CXL-plus)) (19, 22). En nuestra búsqueda bibliográfica, se recuperó la descripción de un caso de degeneración marginal pelúcida tratada con CXL-I y estudios “in vitro” o sobre muestras de donantes en QC progresivo. No se recuperó ningún estudio donde se utilizase el CXL-I de forma combinada con otras técnicas. Por estos motivos, las conclusiones de esta revisión se basan únicamente en la utilización del CXL-I para el tratamiento del QC progresivo y se consideran experimentales todas las demás.

Con respecto al protocolo de cross-linking, todos los estudios observacionales utilizaron el protocolo propuesto por la casa comercial: 5 minutos de iontoforesis con una potencia de 1,0 mA y 9 minutos de radiación con 10 mW/cm^2 . Sin embargo, el ensayo clínico duplicó el tiempo iontoforesis y utilizó un protocolo convencional de radiación con 3 mW/cm^2 durante 30 minutos. Estas diferencias podrían influir en los resultados tanto de eficacia como de seguridad y limitar la comparación de los mismos.

El seguimiento de los estudios fue escaso, oscilando entre 12 y 24 meses, por lo que el efecto de la intervención podría estar sobrestimado. Además, la mayoría de los estudios no informó sobre las posibles pérdidas.

5.2.2 Eficacia

El objetivo principal del CXL es detener la progresión de la enfermedad, es decir, el abombamiento y adelgazamiento de la córnea. Para valorar la eficacia de la intervención, los indicadores que habitualmente se utilizan suelen ser:

- (a) Resultados morfológicos: queratometría ($K_{\text{máx}}$) y paquimetría (CCT), que determinan el cambio en la curvatura y espesor de la córnea, respectivamente.
- (b) Eficacia del protocolo: presencia de líneas de demarcación visibles, que dan una idea de la profundidad de penetración de la riboflavina.

Aunque con el CXL no se espera conseguir una mejora en la agudeza visual, también se registran los resultados funcionales, mediante el cambio en la agudeza visual con la mejor corrección (BCVA) o sin ella (UCVA).

Para que el procedimiento sea efectivo, es necesario saturar el estroma de la córnea con riboflavina, existiendo diferentes métodos: difusión en el estroma desepitelizado (CXL clásico), difusión a través del epitelio intacto (CXL-TE) o su introducción directa (método *pocket*), entre otros (5, 14, 26, 27). A pesar de que los estudios indican que, de las técnicas transepiteliales, el CXL-I es el que consigue una difusión más homogénea y profunda, así como una mayor concentración en el estroma, ésta es mucho menor de la que se consigue con el CXL clásico (38, 51, 52). Esta diferencia en la difusión y concentración de la riboflavina y de la luz UVA en el estroma de la córnea podría limitar la eficacia del CLX-I.

La presencia y profundidad de las líneas de demarcación, visibles generalmente al mes de la intervención, se consideran una medida indirecta de la eficacia del protocolo (53). Al comparar la profundidad de las líneas de demarcación obtenidas con los protocolos clásico, acelerado y asistido con iontoforesis, se comprueba que los resultados obtenidos con el CXL clásico son significativamente superiores. Con el CXL clásico las líneas de demarcación fueron claramente visibles en el 92% de los pacientes a una profundidad de 301,6µm, mientras que con el CXL-I se observaron con mayor dificultad, en el 46,5% y a una profundidad de 214µm (51, 54). En el ECA de Bikbova et al. (41), se obtienen resultados similares: menos de la mitad de los pacientes tratados con CXL-I presentaron líneas de demarcación visibles y más superficiales que las de los pacientes CXL, que se detectaron en el 96% de los casos. Otras investigaciones indican la dificultad de visualizar estas líneas con el CXL-I, que no fueron claramente medibles durante todo el seguimiento (44, 52, 55), o que se presentaron a una profundidad similar (56). El epitelio de la córnea actúa como barrera natural y tiene el potencial de atenuar el efecto de luz UVA, cuya función es la de activar la riboflavina para desencadenar la reacción fotoquímica. Ésto unido a la menor concentración de riboflavina que se conseguiría con el CXL-I podrían justificar estas diferencias.

En base a la definición de progresión de la enfermedad (incremento $K_{\text{máx}} \geq 1,0D$ en 6-12 meses), el CXL-I consigue estabilizar y/o retrasar el QC, aunque su eficacia es inferior a la del CXL clásico. Los datos analizados en esta revisión indican que, el CXL-I parece alcanzar su máximo efecto a los 6 meses y que se mantiene durante 2 años. Sin embargo, la reducción total en la $K_{\text{máx}}$ que consigue el CXL es dos veces superior (-2,15D vs -0,97D), y este efecto parece que comienza a estabilizarse a los dos años (41), desconociéndose su efecto a largo plazo. Estos resultados concuerdan con otras investigaciones que indican mejoras en $K_{\text{máx}}$ a 6, 12, 18 y 24 meses, con un cambio pre- post-operatorio final de entre -1,0D y -2,3D con el CXL clásico (6, 45, 54, 57, 58), y resultados variables con el CXL-I a 6 meses, oscilando entre +0,4D (54) y -1,0D (56). En los pacientes pediátricos se observa igualmente cierta estabilización de $K_{\text{máx}}$, y aunque no alcanzó la significación estadística, la $K_{\text{máx}}$ aumentó ligeramente entre +0,4 y +0,7D, respectivamente (42, 43). Hay que tener en cuenta, que tanto el tiempo de iontoforesis como el de radiación utilizado en el ECA (41), fueron superiores a los utilizados por el resto de estudios (42-44), lo que permitiría conseguir una mayor difusión y concentración de riboflavina en el estroma, y por tanto mejores resultados.

Globalmente, todos los pacientes tratados con CXL estabilizaron la progresión de la enfermedad (fracaso: 0%), mientras que con el CXL-I, el QC solo progresó en un paciente (fracaso: 1,3%) (41). Cerman et al. (45), consideran que el fracaso del procedimiento podría deberse a la inclusión de pacientes con grados de QC más avanzados y de progresión más rápida. Sin embargo, Bikbova et al. (41) solo incluyeron QC de grado I-II y, Vincigerra et al. (44) y Maurin et al. (40), que trataron QC avanzados (65-15% grado III, 25-15% grado IV) no informaron de ningún fracaso asociado al CXL-I. Todos los estudios indicaron que ningún paciente fue reintervenido (42-44), por lo que se desconoce cómo la reintervención, en caso de ser necesaria, sería eficaz. Un estudio informó que cuatro pacientes tratados previamente con una técnica CXL-TE, en los que la $K_{\text{máx}}$ aumentó entre +1,8 y +5,4 D en un año, fueron reintervenidos con CXL, consiguiendo en un año una reducción de $K_{\text{máx}}$ entre -0,2D y -1,6D (57).

Como consecuencia de la desepitelización de la córnea, la paquimetría inicialmente puede disminuir, siendo previsible que esta reducción sea menos importante o incluso no se produzca con el CXL-I al evitar esta fase. A corto plazo (6 meses) ambos protocolos indican que el espesor se mantiene estable (54). Los estudios analizados indican que en los primeros meses, el espesor de la córnea disminuye ligeramente, y aunque después se recupera, no siempre vuelve a alcanzar el valor basal. Ningún paciente

mostró cambios importantes en la paquimetría, permaneciendo estable en la mayoría al final del estudio. Aunque con el CXL la pérdida de espesor fue algo superior que con el CXL-I, estas diferencias desaparecieron al final del seguimiento y no fueron significativas.

La agudeza visual, se expresa clínicamente como el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (LogMAR), en cuya escala, LogMAR 0 se corresponde con una visión del 100% o normal y LogMAR 1 equivale a una visión de 0,1 en escala decimal o de un 10% de la visión normal. En base a los datos analizados, se observa que la CDVA permanece estable en la mayoría de los pacientes y sin cambios significativos. Inicialmente, el CXL-I ofrece mejores resultados en la CDVA que el CXL, especialmente a partir del 6º mes, pero estas diferencias desaparecen a los 2 años (41). Experiencias preliminares indican que a los 6 meses de la intervención con CXL-I, no se observan diferencias significativas con respecto a los valores basales (56), ni tampoco con respecto al protocolo CXL clásico (54). Por otra parte, se observó que la CDVA mejoró más en los pacientes que presentaron peor Kmáx preoperatoria, lo que concuerda con las asunciones de otros autores (45, 59).

El CXL-I parece que es capaz de estabilizar y/o retrasar la progresión del QC, manteniendo estable el espesor de la córnea y la agudeza visual. Sin embargo, su eficacia es inferior a la del CXL clásico. Estos resultados deben ser interpretados con cautela. La evidencia disponible es limitada y procede mayoritariamente de estudios preliminares con escaso seguimiento. Se desconoce su eficacia a largo plazo, así como la eficacia de la reintervención en caso de ser necesaria. Tampoco existen datos sobre su posible impacto en la necesidad de trasplante. Estas incertidumbres no permiten establecer conclusiones sólidas al respecto, siendo recomendable esperar a la publicación de los resultados de los ECAs actualmente en marcha.

5.2.3 Seguridad

Las alternativas transepiteliales (epi-on), surgen con el objetivo de reducir las complicaciones postoperatorias de la técnica clásica (epi-off), generalmente, consecuencia de la retirada del epitelio de la córnea (60), entre las que se encuentran el dolor o el potencial riesgo de infección. Según los datos analizados en esta revisión, el CXL asistido con iontoforesis parece producir menor proporción de complicaciones que el CXL clásico (epi-off).

En el ensayo clínico de Bikbova et al (41), el CXL-I se asoció con mejor perfil de seguridad que el CXL clásico (epi-off). Mientras que en el grupo CXL-I no se registró ninguna complicación, el 15,4% de los pacientes tratados con CXL desarrolló algún efecto secundario: edema transitorio (3,8%), problemas de cicatrización con opacidades (5,2%) y haze permanente (6,4%).

El procedimiento clásico de CXL y el asistido con iontoforesis se consideran de bajo riesgo aunque no exentos de complicaciones (48, 61, 62). La mayoría, suelen ser transitorias y de carácter leve-moderado, y en ambos casos, es frecuente la sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y fotofobia durante las primeras 24-48 horas.

La incidencia de complicaciones asociadas al CXL no supera el 10-20% excepto, el edema, el haze y el dolor que, aunque son muy frecuentes, en la mayoría de los casos son transitorias y se resuelven en pocos meses (6, 19, 22, 48, 60, 63).

El edema se presenta entre el 3,8% y el 70% de los pacientes tratados con CXL (epi-off) (41, 48, 64), y sin embargo, con el CXL-I no se registró ningún evento (41-44). Generalmente, el edema es consecuencia

del adelgazamiento de la córnea y la pérdida de queratocitos que se produce tras la retirada del epitelio, etapa que no se realiza en la técnica asistida con iontoforesis y que justificaría estas diferencias. Además, el edema provoca un empeoramiento transitorio de la visión que puede persistir durante los tres primeros meses (61), y este efecto, tampoco se describió en los paciente tratados con CXL-I.

El haze corneal es producto de la cicatrización de la córnea que crea opacidades difusas que reducen su transparencia (61). Es otra complicación habitual del tratamiento clásico (epi-off), y puede llegar a afectar al 100% de los casos, especialmente, en las primeras semanas. Aunque generalmente es transitorio y se resuelve con tratamiento (se reduce un 88%-92% en un año), en algunos pacientes puede llegar a ser permanente (10%) (48, 64-67). En el CXL-I, ningún paciente desarrolló opacidades en la córnea, lo que concuerda con los resultados a corto plazo de otras investigaciones (56).

Respecto al dolor, a pesar de mantener intacto el epitelio de la córnea en el CXL-I, esta intervención no es indolora. A corto plazo, parece que los pacientes experimentan menos dolor que los sometidos al CXL clásico y que éste, disminuye más rápido con tratamiento farmacológico, aunque las diferencias no fueron significativas (40). La tolerancia al tratamiento fue buena, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, especialmente a las incomodidades o molestias intraoperatorias, que se prolongan hasta los primeros 2-3 días (42, 52, 56). Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos por Yuksel et al. (68), que hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el CXL transepitelial (CXL-TE) y el clásico acelerado (CXL-A). Estas diferencias sólo se presentaron en el primer y segundo día post-intervención, obteniendo puntuaciones de dolor más altas con el CXL-TE. Además, indica que los pacientes pediátricos experimentaron más dolor que los adultos, aunque sólo durante el primer día, que justifica por su posible falta de colaboración.

Infección, queratitis estéril, melting y perforación o úlceras también se han asociado a la técnica clásica aunque con menor frecuencia, pero hasta el momento no se ha descrito ningún caso con el CXL-I (19, 22, 55, 60, 61, 63). La revisión realizada por NICE que incluyó 49 estudios de eficacia y 26 de seguridad, informó de 40 complicaciones graves en 39 pacientes tratados con CXL clásico: infección, melting y perforación, úlcera, cicatrices, repetición de la cirugía, queratitis estéril, haze y edema. La mayoría se resolvieron con el tiempo excepto, 6 casos de edema permanente, 4 casos en los que se limitó su agudeza visual y otros 4 que necesitaron trasplante. También se registraron complicaciones de menor gravedad como estrías, blefaritis, irregularidades endoteliales y fotofobia, en todos los casos transitorias (6).

Por cuestiones de seguridad, una de las contraindicaciones del CXL, con independencia del protocolo utilizado, es el tratamiento de córneas con paquimetría inferior a 400µm. Una de las razones es el posible daño endotelial, que se produce al irradiar córneas delgadas que no contienen una concentración adecuada de riboflavina. Para conseguir que la reticulación se produzca a la profundidad deseada, limitando la radiación en los tejidos más profundos, es necesario alcanzar una concentración suficiente de riboflavina en el estroma que sea capaz de absorber dicha radiación (5, 14, 26, 27). En esta revisión, no se registró ningún caso de daño endotelial en ningún grupo de tratamiento (CXL y CXL-I). La paquimetría <400 µm fue criterio de exclusión en todos los estudios, y además, tras la intervención, la densidad y/o recuento de las células endoteliales permaneció estable, lo que sugiere una absorción UVA suficiente para evitar el daño endotelial.

Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión aportó datos sobre el impacto del CXL-I en la inervación y sensibilidad del ojo. Sin embargo, Speadea et al. (69) evaluaron específicamente los cambios en

la sensibilidad de la córnea asociados al CXL y a una técnica transepitelial. Concluyen que ambos procedimientos causan hipoestesia transitoria, especialmente durante los 7 primeros días, y aunque finalmente se recupera por completo, tanto la pérdida de sensibilidad como el tiempo de regeneración del CXL clásico, es significativamente mayor que la del CXL-TE. Sugieren que la pérdida de sensibilidad del CXL, puede ser inducida por el daño en los nervios intraepiteliales producidos al retirar el epitelio y por la profundidad a la que actuaría la luz UVA.

5.2.4 Posición de Agencias de Evaluación y Sociedades Científicas

Actualmente, el cross-linking es un procedimiento ampliamente difundido y demandado por profesionales de todo el mundo. Cada vez más, utilizan en su práctica clínica habitual cualquiera de sus variantes (3), a pesar de la escasa evidencia e incertidumbre existente sobre algunas de ellas.

Las alternativas transepiteliales, entre las que se encuentra el asistido por iontoforesis, son más recientes y la evidencia es aún más limitada, especialmente en el caso de la iontoforesis. Se considera que las alternativas transepiteliales presentan menor eficacia y mayor seguridad que la técnica clásica (Epi-off) (57) y sin embargo, algunos centros han sustituido la clásica epi-off (64) por alguna de éstas, a pesar de las recomendaciones en contra (57).

En Reino Unido, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda utilizar el CXL clásico (Epi-off) bajo especial seguimiento y auditoría de resultados y, considera experimental las modalidades transepiteliales, cuya eficacia y seguridad no considera probada (6). En Francia (48), recomiendan el uso del CXL clásico en centros de referencia y, la creación de un registro casos y seguimiento de los pacientes pediátricos. Recomendaciones similares sobre las técnicas transepiteliales realizan la Asociación Australiana del Queratocono, el *UK Cross-Linking Consortium* o AETNA que también consideran incierta su efectividad y en algunos casos experimental (70-72). En Estados Unidos, la FDA recientemente ha autorizado la utilización del CXL Epi-off en el tratamiento del QC progresivo, pero no se ha pronunciado sobre las alternativas transepiteliales (36), y en Canadá (73) se recomienda la realización de estudios de calidad para determinar la efectividad clínica del CXL en el tratamiento de pacientes con QC.

5.2.5 Costes

Actualmente, existen pocos datos disponibles para evaluar en profundidad la razón coste-efectividad del CXL en el tratamiento del QC progresivo y éstos no evalúan específicamente la modalidad CXL-I. Las consecuencias económicas de esta patología pueden ser importantes. La combinación de su impacto en la calidad de vida, unido a la edad precoz de inicio, hacen que el impacto de su tratamiento pueda llegar a representar una importante carga asistencial y un elevado consumo de recursos.

Un reciente análisis económico realizado en UK (74) indica que es muy probable que el CXL sea coste-efectivo comparado con el tratamiento habitual, con un coste incremental (ICER) de 3174 £ (3890€) por QALY. Estos resultados se basaron en un modelo Markov realizado sobre una población hipotética de adultos jóvenes (21 años de debut) con QC progresivo de grado I-II en la escala Amsler-Krumeich. La progresión de la enfermedad se definió como el incremento anual de 1 dioptría o más en la curvatura de la córnea. Se asumió una tasa de fracaso del CXL del 7,6%, ninguna complicación relacionada con la intervención (CXL), un horizonte temporal de 25 años y los costes del *NHS National Tariff* 2012-2103 (1£= 1,22€), con una tasa anual de descuento del 3,5%.

El análisis de sensibilidad mostró que los resultados del modelo eran muy sensibles a imprecisiones en la mayoría de los parámetros, aunque el 85% de las simulaciones mostraron su coste-eficacia. El factor que más influyó en el ICER fue la incertidumbre sobre la duración prevista del beneficio del tratamiento, de forma que si no superaba los 5 años, el ICER podría aumentar hasta 33 263€ por QALY. Cualquier variación en la progresión de la enfermedad también modificaba el ICER incrementándolo más del doble. El coste total del tratamiento de CXL fue de 928€ (1137€) por paciente, incluyendo el procedimiento y fungible necesario, cuatro visitas de seguimiento, dos queratometrías y 1 mes de medicación.

En Suecia, la HTA de la región Västra Götaland (62) también sugiere que el CXL reduciría el coste directo del tratamiento del QC al disminuir la necesidad de trasplante de córnea. Indica, que al año se realizan aproximadamente 100 trasplantes, de los que 25-30 son por QC. Estima una reducción neta en el coste total de unos 1500€ por ojo tratado, que supondría una reducción anual de 21 000-26 250€.

Desde la perspectiva de la atención sanitaria, se analizó el coste del CXL en la práctica clínica. Se incluyeron los costes derivados de las consultas pre- y post-operatorias y del procedimiento quirúrgico. El coste total de la intervención ascendió a 1754€ por ojo tratado y el coste del procedimiento de CXL en sí mismo a 719,50€ (cambio de 2015). El coste del personal representó el 88% del total, mientras que otros parámetros como la medicación, el procedimiento diagnóstico o la lámpara UVA representaron el 4,6%, 4,3% y 3% respectivamente. Las intervenciones las realizó un optometrista que formó parte de las consultas pre- y post-operatorias. De esta manera, reducían el tiempo de intervención de un especialista y el coste, ya que, si el tratamiento lo realiza un oftalmólogo, el coste del CXL en sí mismo se incrementaría un 23,5% y el coste total un 20,3% (75).

En 2012, un análisis del impacto presupuestario realizado en Canadá indica, que realizar el CXL en pacientes con QC y queratectasia tendría un coste anual entre 837 057,27\$ (586 693,3€) y 5 298 846,74\$ (3 713 961,7€) durante los tres primeros años al incorporar los casos prevalentes (1917,5 – 7670,1 casos), y entre 90 855,56\$ y 344 612,94\$ (63 680,7€ - 241 539,2€) anuales una vez tratados los casos prevalentes e incorporar solo los incidentes (aproximadamente 77 casos al año). El coste estimado del tratamiento sería de 1167,44\$ (818,25€) por paciente y de 1937,75\$ (1358,16€) al tratar ambos ojos por paciente (61).

La evidencia sugiere que el CXL puede llegar a ser un tratamiento coste-efectivo comparado con el tratamiento habitual. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución. Por un lado, se indica que el factor que más coste genera es el tiempo del personal, aunque éste variará de una organización a otra dependiendo del número de especialistas implicados y de la modalidad de tratamiento utilizada oscilando entre 1 hora por ojo tratado (CXL) hasta 14 minutos (CLX-I). Por otra parte, y para que sea coste-efectivo, es necesario que el beneficio de la intervención se mantenga a largo plazo, y actualmente éste se desconoce. Tampoco se ha evaluado el impacto que pueda tener en la necesidad de trasplante.

6 CONCLUSIONES

- El queratocono es una enfermedad crónica degenerativa de la córnea de etiología desconocida. Se caracteriza por desarrollar una protusión cónica bilateral y un adelgazamiento progresivo de la córnea en la que adopta una forma de cono irregular, que altera la calidad de la visión.
- Afecta a 1 caso por cada 2000 habitantes. La aparición es generalmente bilateral y asimétrica. Normalmente comienza en la pubertad y progresa durante una o dos décadas, donde generalmente se detiene (queratocono *fruste*).
- La enfermedad presenta diferentes etapas evolutivas y la sintomatología varía en función de la distorsión de la córnea, desde una disminución de la agudeza visual más o menos importante, hasta la ceguera en los casos terminales, pudiendo llegar a requerir trasplante de córnea.
- El tratamiento se centra en la corrección de la visión y depende, de la progresión y del grado de pérdida de la visión. Básicamente existen dos opciones terapéuticas: la corrección óptica con gafas o lentes de contacto y, el tratamiento quirúrgico que incluye: el cross-linking (CXL), los implantes corneales y la queratoplastia.
- La mayoría de los tratamientos disponibles ofrecen un alivio temporal del defecto refractivo, y no abordan el problema subyacente de la integridad biomecánica de la córnea, ni la posibilidad de retrasar o detener la progresión de la enfermedad. El objetivo del CXL consiste en detener o retrasar la progresión de la enfermedad, sin esperar mejoras en la agudeza visual.
- El CXL se basa en el uso combinado de riboflavina (vitamina B₂), que actúa como fotosensibilizador, y radiación UVA. Mediante un proceso de fotopolimerización, crea nuevas uniones químicas en el estroma, que mejoran las propiedades biomecánicas de la córnea. Aumenta la rigidez, el grosor de las fibras de colágeno y la resistencia a la digestión enzimática. Para que el procedimiento sea eficaz y se produzca a la profundidad adecuada, limitando el posible daño de las estructuras adyacentes, es necesario alcanzar una concentración suficiente de riboflavina en el estroma.
- La iontoforesis corneal (CXL-I) es una técnica transepitelial de CXL que utiliza una corriente eléctrica local de baja intensidad para mejorar la difusión de la riboflavina en el estroma de la córnea sin necesidad de eliminar el epitelio. Se aplica una corriente eléctrica constante de 1mA durante 5 minutos y se irradia la córnea con luz UVA a una potencia de 10 mW/cm² durante 9 minutos.
- La técnica CXL-I se realiza de forma ambulatoria, en ambiente aséptico y bajo anestesia tópica.
- Para la realización de la técnica es necesario, un generador de corriente (I-ON CXL®), un aplicador corneal (Iontoforesis-CXL®), una solución de riboflavina específica para iontoforesis (Ricrolin+) y un emisor de luz UVA. Dispone de marcado CE, pero actualmente no está autorizado por la FDA.
- El CXL-I está indicado en el tratamiento del queratocono incipiente con evidencia de progresión, sin opacidad de la cornea y paquimetría ≥ 400 μm . Otras posibles indicaciones de la técnica se consideran experimentales.

- Como contraindicaciones se incluyen: el tratamiento del queratocono avanzado, de córneas con graves cicatrices, opacidad central o historia de mala cicatrización; paquimetría $<400\mu\text{m}$; embarazo y lactancia; enfermedades graves de la superficie ocular como el síndrome del ojo seco; los trastornos autoinmunes y la infección concurrente. Se debe tener especial precaución en la queratitis herpética previa.
- Como cualquier técnica intervencionista, la CXL-I presenta una complejidad y exigencia similar a otras técnicas de CXL que determinan la necesidad de aprendizaje.
- En base a los datos analizados en esta revisión, se estima que el CXL-I es capaz de estabilizar y/o retrasar la progresión del QC, siendo su eficacia inferior a la del CXL clásico.
- Se considera un procedimiento de bajo riesgo, y la mayoría de las complicaciones transitorias y de escasa gravedad. Los estudios parecen indicar que el CXL-I reduce las complicaciones asociadas a la técnica clásica.
- Es necesario interpretar esos resultados con cautela, ya que la evidencia existente es muy limitada, en cantidad y calidad, y procede de unos 200 pacientes tratados en todo el mundo. Ante la ausencia de estudios comparativos de calidad (CXL vs CXL-I), y la incertidumbre existente sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, no es posible determinar que mejore los resultados de la técnica clásica.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2432-42.
2. Sandvik GF, Thorsrud A, Raen M, Ostern AE, Saethre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015 Sep;34(9):991-5.
3. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Corena*. 2015;0:1-11.
4. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, et al. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015 Apr;41(4):842-72.
5. American Academy of Ophtalmolgy Corena/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Corneal Ectasia. San Francisco, CA: American Academy of Ophtalmology;2013. Disponible en: www.aao.org/ppp.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavine and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia. London: NICE; 2013. Informe N°.: IPG466.
7. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005 Jun;46(6):1948-56.
8. National Keratoconus Foundation. Irvine, CA: Gabin Herbert Eye Institute; 2016 [citado Mar 2016]. Disponible en: <http://www.nkcf.org/>
9. National Eye Institute. Facts About the Cornea and Corneal Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health (NIH); 2013 [citado mar 2016]. Disponible en: <https://nei.nih.gov/health/cornealdisease/>
10. National Organization for Rare Disorders. Keratoconus. Danbury CT: NORD - National Organization for Rare Disorders; 2016 [citado Mar 2016]. Disponible en: <http://rarediseases.org/rare-diseases/keratoconus/>
11. Federación Española de Enfermedades Raras. Queratocono. Madrid: FEDER; 2016 [citado may 2016]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org>
12. Gokhale N. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Oftalmol*. 2013;61(8):382-3.
13. Gordon-Shaag A, Milldot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738.
14. Alió JL, Vega-Estrada A, Peña P, Durán ML, Sanz-Díez P, Maldonado M, et al. Guía de actuación en el queratocono. Colección: Ciencias de la Salud. Navarra;2015.
15. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:19. PubMed PMID: 26665102.
16. The Global Keratoconus Foundation. Keratoconus The International Keratoconus Foundation; 2016 [citado Mar 2016]. Disponible en: <http://kcglobal.org>
17. Cornea Research Foundation of America. Keratoconus. Indianapolis, IN: Cornea.org © 2016 [citado mar 2016]. Disponible en: <http://www.cornea.org/Learning-Center/Conditions-Research-Areas/Keratoconus.aspx>

18. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003 Dec;16(4):607-20, vii.
19. Penny A. Asbell, Theodora. Petratos. Keratoconus. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015 [citado mar 2016]. Disponible en: <http://eyewiki.aao.org/Keratoconus>
20. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye.* 2007 Sep;30(4):223-32. PubMed PMID: 17481941.
21. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ, Graham SL. Relationship of Structural Characteristics to Biomechanical Profile in Normal, Keratoconic, and Crosslinked Eyes. *Cornea.* 2015 Jul;34(7):791-6.
22. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf.* 2013 Apr;11(2):93-108.
23. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea.* 2008 Dec;27(10):1109-13.
24. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-Related Long-Term Functional Results after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking. *Journal of Ophthalmology.* 2011;2011:608041. PubMed PMID: 21837270.
25. American Academy of Ophthalmology. Queratocono. San Francisco, CA; 2012 [citado]. Disponible en: <http://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/queratocono>
26. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf.* 2013 Apr;11(2):65-74.
27. Lombardo M, Pucci G, Barberi R, Lombardo G. Interaction of ultraviolet light with the cornea: Clinical implications for corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:446–59.
28. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2003 Sep;29(9):1780-5. PubMed PMID: WOS:000185684900026.
29. Franch A, Birattari F, Dal Mas G, Luznik Z, Parekh M, Ferrari S, et al. Evaluation of Intrastromal Riboflavin Concentration in Human Corneas after Three Corneal Cross-Linking Imbibition Procedures: A Pilot Study. *J Ophthalmol.* 2015;2015:794256. PubMed PMID: 26858842.
30. Mencucci R, Ambrosini S, Paladini I, Favuzza E, Boccalini C, Raugei G, et al. Early effects of corneal collagen cross-linking by iontophoresis in ex vivo human corneas. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2014;253 (2):277-86. PubMed PMID: 2014869922.
31. Padmanabhan P, Radhakrishnan A, Venkataraman AP, Gupta N, Srinivasan B. Corneal changes following collagen cross linking and simultaneous topography guided photoablation with collagen cross linking for keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Feb;62(2):229-35.
32. Sakla H, Altroudi W, Munoz G, Albarran-Diego C. Simultaneous topography-guided partial photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2014 Sep;40(9):1430-8.
33. Shafik Shaheen M, El-Kateb M, El-Samadouny MA, Zaghloul H. Evaluation of a toric implantable collamer lens after corneal collagen crosslinking in treatment of early-stage keratoconus: 3-year follow-up. *Cornea.* 2014 May;33(5):475-80.
34. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Ziai S, et al. Accelerated versus standard corneal collagen crosslinking combined with same day phototherapeutic keratectomy and single intrastromal ring segment implantation for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2015 Feb;99(2):155-9.

35. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Karavitaki AE, Portaliou DM, et al. Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus: Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Sep;40(9):1439-45.
36. US Food And Drug Administration. [PHOTREXA® VISCOUS and PHOTREXA® safely and effectively for topical ophthalmic use for use with the KXL™ System]. NDA 203324/Original 1. Silver Spring, MD: FDA; 2016 [citado May 2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203324s000lbl.pdf
37. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol*. 2014 Feb;92(1):e30-4.
38. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, Mattei PA, Pedrotti E, Salgari N, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol*. 2014 Mar;157(3):623-30 e1.
39. Puñal-Riobó J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde, Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
40. Maurin C, Daniel E, Bonnin N, Pereira B, Monneyron N, Peltier C, et al. [Assessment of postoperative pain after corneal collagen cross-linking by iontophoresis vs the rapid epithelium-off technique in progressive keratoconus patients]. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Dec;38(10):904-11.
41. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmologica*. 2016 Apr 4.
42. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea*. 2015 May;34(5):512-5.
43. Magli A, Chiariello Vecchio E, Carelli R, Piozzi E, Di Landro F, Troisi S. Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up. *Int Ophthalmol*. 2015 Dec 24.
44. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg*. 2014 Nov;30(11):746-53.
45. Cerman E, Toker E, Ozcan DO. Transepithelial versus epithelium-off crosslinking in adults with progressive keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015 Jul;41(7):1416-25.
46. Read SA, Collins MJ, Iskander DR, Davis BA. Corneal topography with Scheimpflug imaging and videokeratography: comparative study of normal eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2009 Jun;35(6):1072-81.
47. Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, Tassignon MJ. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2012 Jun;38(6):1000-5.
48. Haute Autorité de Santé. Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes. Rapport d'évaluation technologique. Paris: Haute Autorité de Santé; 2015.
49. Sociedad Española de Oftalmología. Queratocono. Madrid; 2016 [citado Abr 2016]. Disponible en: <http://www.ofthalmoseo.com/patologias-frecuentes-2/queratocono/>

50. Chan TC, Lau TW, Lee JW, Wong IY, Jhanji V, Wong RL. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(8):689-96.
51. Bouheraoua N, Jouve L, Borderie V, Laroche L. Three Different Protocols of Corneal Collagen Crosslinking in Keratoconus: Conventional, Accelerated and Iontophoresis. *J Vis Exp*. 2015 (105). PubMed PMID: 26650390.
52. Laborante A, Longo C, Mazzilli E, Giardinelli K. Corneal iontophoresis and cross linking: a preliminary report of our experience. *Clin Ter*. 2015;166(4):e254-6.
53. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25:1057-9.
54. Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, Sandali O, Temstet C, Loriaut P, et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Nov;55(11):7601-9.
55. Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, Bedubourg G, Sendon D, Froussart-Maille F, et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 2015 Jan;31(1):36-40.
56. Li N, Fan Z, Peng X, Pang X, Tian C. Clinical observation of transepithelial corneal collagen cross-linking by Iontophoresis of riboflavin in treatment of keratoconus. *Eye Sci*. 2014 Sep;29(3):160-4.
57. Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2015 May;159(5):821-8 e3.
58. Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127079.
59. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(1133-1140).
60. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2009;35(8):1358-62.
61. Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal cross-linking for keratoconus and other corneal thinning disorders. Institute for Public Health, University of Calgary. 2012.
62. Stenevi. U*, Claesson. M, Holmberg. Y, Liljegren. A, Toftgård. A, Wonneberger. W, et al. Corneal Crosslinking in Keratoconus [Corneal Crosslinking av keratokonus]. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum. 2011;HTA-rapport 2011:38.
63. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *Journal of Ophthalmology*. 2011;2011:869015.
64. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye*. 2015 Jan;29(1):15-29.
65. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2010 Dec;36(12):2105-14.
66. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015 Jan;41(1):41-6.

67. Seyedian MA, Aliakbari S, Miraftab M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. *Middle East Afr J Ophthalmology*. 2015;22(3):340-5.
68. Yuksel E, Novruzlu S, Ozmen M, Bilgihan K. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2015;31(5):296-302.
69. Spadea L, Salvatore S, Paroli MP, Vingolo EM. Recovery of corneal sensitivity after collagen crosslinking with and without epithelial debridement in eyes with keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015 Mar;41(3):527-32.
70. Keratoconus Australia. Melbourne; 2016 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.keratoconus.asn.au>
71. UK Cross-linking Consortium. Cardiff; 2013 [citado may 2015]. Disponible en: <http://sites.cardiff.ac.uk/ukcxl/trans-epithelial-protocol/>
72. Aetna. Corneal remodeling: Collagen cross-linking for keratoconus. Hartford; 2016 [citado]. Disponible en: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0023.html
73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Corneal Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness. Rapid response report. Ottawa; 2013.
74. Salmon H, Chalk D, Stein K, Frost N. Cost effectiveness of collagen crosslinking for progressive keratoconus on the UK NHS. *Eye*. 2015;29:1504-11.
75. Godefrooij D, van Geuns P, Ardine de Wit G, Wisse RP. What are the costs of corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus? *Journal of Refractive Surgery*. 2016;32(5).

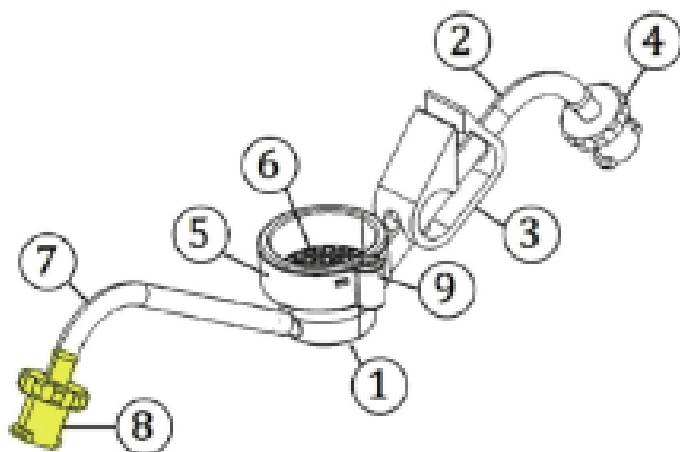
Anexo I. Sistema Iontofores-CXL®

El aplicador corneal para iontoforesis está formado por:

- un anillo de succión (1) que fija el dispositivo a la córnea durante la intervención
- un tubo (2) para aspirar el aire que se cierra por medio de una abrazadera (3)
- un conector luer-lock (4) para conectar el aplicador de jeringa de succión
- un depósito (5) donde se administra la riboflavina (Ricrolin®+)
- un electrodo negativo metálico (6) situado en la parte superior del depósito (5) que transmite la corriente eléctrica a la solución de riboflavina
- otro tubo (7) con un conector amarillo luer-lock (8) para llenar y vaciar el depósito (5) de Ricrolin +®
- un conector eléctrico (9) de todo el sistema con el generador (I-ON CXL)

Se suministra con el electrodo de retorno (PROTENS ELITE 4848LE). Ambos son de un solo uso.

Figura 5: Aplicador corneal para iontoforesis



Anexo II. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en fecha marzo de 2016 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

➤ BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

#1 (Iontophoresis) OR (Ionto) OR (I-CXL)

#2 (Cross-linking) OR (Crosslinking) OR (Cross-linkage)

#3 (Crosslinkage) OR (CXL)

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4

Biblioteca Cochrane (Wiley)

#1 Cross-Linking or Crosslinking or Cross-Linkage or Crosslinkage or CXL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 Iontophoresis or Ionto or I-CXL or i-CXL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 AND #2

➤ BASES DE DATOS GENERALES:

MEDLINE (PUBMED)

#1 Add Search "Cross-Linking"[TW] OR "Crosslinking"[TW] OR "Cross-Linkage"[TW] OR "Crosslinkage"[TW] OR "CXL"[TW]

#2 Add Search "Iontophoresis" [TW] OR "Ionto"[TW] OR "I-CXL" [TW] OR "i-CXL" [TW]

#3 Add Search #1 AND #2

#4 Add Search "Rabbit" [TW] OR "Rabbits" [TW] OR "Porcine" [TW] OR "Pork" [TW] OR "Rat" [TW] OR "Rat" [TW] OR "Monkey" [TW] OR "Monkeys" [TW]

#5 Add Search #3 NOT #4

EMBASE (Ovid)

#1 (Cross-Linking or Crosslinking or Cross-Linkage or Crosslinkage or CXL).ti,ab,kw,tw.

#2 (Iontophoresis or Ionto or I-CXL or i-CXL).ti,ab,kw,tw.

#3 1 and 2

#4 (Rabbit or Rabbits or Porcine or Pork or Rat or Rat or Monkey or Monkeys).ti,ab,kw,tw.

#5 (((Cross-Linking or Crosslinking or Cross-Linkage or Crosslinkage or CXL) and (Iontophoresis or Ionto or I-CXL or i-CXL)) not (Rabbit or Rabbits or Porcine or Pork or Rat or Rat or Monkey or Monkeys)).ti,ab,kw,tw.

ISI WoS

1 TS=(Cross-Linking or Crosslinking or Cross-Linkage or Crosslinkage or CXL) Timespan=All yearsSearch language=Auto

2 TS=(Iontophoresis or Ionto or I-CXL or i-CXL) Timespan=All yearsSearch language=Auto

3 #2 AND #1

4 TS=(Rabbit or Rabbits or Porcine or Pork or Rat or Rat or Monkey or Monkeys) Timespan=All yearsSearch language=Auto

5 #3 NOT #4

6 #3 NOT #4 [excluding] DOCUMENT TYPES: (OTHER OR ABSTRACT OR PATENT OR UNSPECIFIED OR MEETING)

LIMIT TO

Humanos

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

➤ **BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS:**

Clinical Trials

Se han realizado tres interrogaciones a la base de datos con los siguientes términos: Cross-Linking; CrossLinking; Cross-Linkage y Crosslinkage y la palabra Iontophoresis, obteniéndose siempre los mismos 3 resultados.

EU Clinical Trial Register

Se han realizado tres interrogaciones a la base de datos con los siguientes términos: Cross-Linking; CrossLinking; Cross-Linkage y Crosslinkage y la palabra Iontophoresis, no obteniéndose ningún resultado.

Buscadores generales: De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico y también en sociedades científicas.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas "Endnote X.4", con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

Anexo III. Criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Se seleccionará una opción según el siguiente criterio: Bajo riesgo de sesgo: los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia (tabla de números aleatorios, generador de número aleatorios, barajar cartas o sobres, entre otros); Alto riesgo de sesgo: los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia (mediante la fecha de nacimiento par o impar, alguna regla según la fecha/día de ingreso); Riesgo poco claro: no hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia.	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Se seleccionará una opción según el siguiente criterio: Bajo riesgo de sesgo: los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación (asignación central-asignación al azar por teléfono, sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial); Alto riesgo de sesgo: los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones (asignación al azar abierta-lista de número aleatorios, sobres sin protección adecuada, fecha de nacimiento, u otras); Riesgo poco claro: no hay información suficiente. El método de ocultación no se describe o se hace con poco detalle.	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Se seleccionará una opción según el siguiente criterio: Bajo riesgo de sesgo: ningún cegamiento pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido o se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal; Alto riesgo de sesgo: ningún cegamiento o incompleto, o se intentó el cegamiento de participantes y personal pero es probable que se haya roto; Riesgo poco claro: no hay información suficiente o el estudio o abordó este resultado.	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Se seleccionará una opción según el siguiente criterio: Bajo riesgo de sesgo: no hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada o se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados; Alto riesgo de sesgo: no hay cegamiento de la valoración de resultados o se ha realizado la valoración del cegamiento y es probable que se haya roto; Riesgo poco claro: no hay suficiente información o el estudio no abordó este resultado.	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Se seleccionará una opción según el siguiente criterio: Bajo riesgo de sesgo: no hay datos de resultado incompletos, poco probable que los motivos de los datos incompletos se relacionen con el resultado verdadero, se imputaron mediante métodos apropiados, los datos incompletos están equilibrados	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
	entre grupos de intervención, con motivos similares, u otros subgrupos; • Alto riesgo de sesgo: es probable que las razones que causan los datos incompletos estén relacionados con el verdadero resultado, desequilibrio en los números y motivos de los datos incompletos entre los grupos de intervención, análisis por tratamiento realizado con una significativa divergencia en el grupo de la intervención recibida con respecto a la asignada, aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple, entre otras razones; • Riesgo poco claro: no hay información suficiente sobre las pérdidas/ exclusiones (por ej.: no se señala el número de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos incompletos).	
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> • Bajo riesgo de sesgo: el protocolo está disponible y todos los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados o el protocolo no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados; • Alto riesgo de sesgo: no se describieron todos los resultados primarios preespecificados, uno o más resultados primarios que se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos no se preespecificaron, uno o más resultados fueron preespecificados pero se describieron de forma incompleta; • Riesgo poco claro: no hay información suficiente.	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.
Otros sesgos	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> • Bajo riesgo de sesgo: el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo; • Alto riesgo de sesgo: hay al menos un riesgo importante de sesgo, por ej.: existe una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño, desequilibrio inicial extremo, presencia de fraude u otro problema; • Riesgo poco claro: puede existir riesgo de sesgo pero se carece de suficiente información o justificación de que un problema identificado introducirá sesgo.	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración.

Fuente: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

Anexo III.a. Evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane

Bikbova, 2016		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización sin restricciones.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo poco claro
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica aunque no parece constituir un sesgo.	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	No se indica aunque no parece constituir un sesgo.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se detecta manejo incompleto de los resultados.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de resultados	Se analizan las variables predeterminadas en la metodología.	Bajo riesgo
Otros sesgos		
	No hay declaración de conflicto de interés, aunque no parece constituir un sesgo. Financiación del estudio por la Academia Estatal de Ciencias de la República de Bashkortostan.	Bajo riesgo
Valoración global: Riesgo bajo		

Anexo IV. Escala de valoración de la evidencia para series de casos (IHE)

Estudio (autor/año):		Respuesta
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	
Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	
Número total de respuestas "si" (+= si, -=no)		

Fuente: tomado y traducido de Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton [AB]: Institute of Health Economics; 2012.

Anexo IV.a. Evaluación de la calidad: puntuaciones obtenida por los estudios incluidos

Estudio		Buzzonetti, 2015	Magli, 2015	Maurin, 2015	Vinciguerra, 2014
Pregunta	<i>RESPUESTAS</i>				
Objetivo del estudio	1	+	+	+	+
Población a estudio	2	+	+	+	+
	3	-	+	-	-
	4	Parcialmente	+	-	+
	5	Poco claro	+	Poco claro	Poco claro
	6	-	-	-	-
Intervención y co-intervención	7	+	+	+	+
	8	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro
Medidas de resultado	9	+	+	+	+
	10	+	+	+	+
	11	+	+	+	+
Análisis estadístico	12	+	+	+	+
Resultados y conclusiones	13	+	+	+	+
	14	Poco claro	+	Poco claro	+
	15	+	+	+	+
	16	+	+	-	+
	17	+	+	+	+
Declaración de intereses y financiación	18	+	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
<i>N.º total respuestas positivas</i>		12	15	10	13

Respuesta: Sí: +; No: -.

Anexo V. Tablas de evidencia

Estudio	Resultados					Seguimiento y Efectos Adversos	Conclusiones autores																																																																																																																				
Cita: Bikbova G (2016) (41). Objetivos: Comparar la eficacia del CXL estándar frente al CXL-I en pacientes con QC progresivo. Diseño: ensayo clínico aleatorizado (NTC02456961). Periodo de realización: Enero 2010 – Diciembre 2014. Ámbito: Ufa Eye Research Institute (Rusia). Participantes: N=149 ojos (119 pacientes)	Protocolo: -CXL: retirada epitelio (9mm), instilación B₂ 0,1% + dextrano 20% (T-500) 30 minutos, irradiación 3mW/cm², 30 min (a 5cm de distancia). -CXL-I: difusión B₂ 0,1% con iontoforesis 10 min (0,2 mA 1^{er} min, incremento gradual de 0,2 mA cada 10 segundos hasta 1,0 mA), irradiación 3mW/cm², 30 min. Nota: el electrodo pasivo se adhiere a la parte inferior de las vértebras cervicales; anestesia no necesaria; el paciente puede estar sentado o tumbado con la cabeza elevada. Equipos: Iontoforesis: galvanizador Potok-1. Emisor UVA: Ufalink. Topógrafo: ODP-Scan ARK-1000.					Seguimiento: evaluaciones al cabo de 1, 3, 6, 12 y 24 meses tras la intervención. Cuidados postoperatorios: - CXL: antibióticos durante 2 semanas y, tras la regeneración del epitelio corticoides 2 semanas. - CXL-I: corticoides 2 semanas.		El CXL asistido con iontoforesis resulta menos efectivo que la clásica CXL tras 24 meses de seguimiento, posiblemente debido a la formación de entrecruzamientos más superficiales en la córnea.																																																																																																																			
<table><tr><th>Características pacientes</th><th>CXL</th><th>CXL-I</th></tr><tr><td>Total ojos (pacientes), n</td><td>73 (62)</td><td>76 (57)</td></tr><tr><td>Edad media (rango)</td><td>30 (18-42)</td><td>28 (18-44)</td></tr><tr><td>Sexo, hombres, n (%)</td><td colspan="2">82 (68,9)</td></tr><tr><td>Clasificación QC</td><td colspan="2">Grado I-II (Amsler)</td></tr><tr><td>Keratometría (K) (D) (media±SD)</td><td>47,61±3,01</td><td>46,92±3,28</td></tr><tr><td>UDVA (LogMAR) (media±SD)</td><td>0,81±0,39</td><td>0,82±0,24</td></tr><tr><td>Equivalente esférico, Astigmatismo anterior(D)</td><td>5,41±3,74</td><td>4,01±3,54</td></tr><tr><td>CDVA (LogMAR) (media±SD)</td><td>0,32±0,29</td><td>0,33±0,31</td></tr><tr><td>Paquimetría (CCT) (µm) (media±SD)</td><td>484±41</td><td>479±44</td></tr><tr><td>Densidad células endoteliales (cel/mm²)</td><td>2744±301</td><td>2739±312</td></tr></table>	Características pacientes	CXL	CXL-I	Total ojos (pacientes), n	73 (62)	76 (57)	Edad media (rango)	30 (18-42)	28 (18-44)	Sexo, hombres, n (%)	82 (68,9)		Clasificación QC	Grado I-II (Amsler)		Keratometría (K) (D) (media±SD)	47,61±3,01	46,92±3,28	UDVA (LogMAR) (media±SD)	0,81±0,39	0,82±0,24	Equivalente esférico, Astigmatismo anterior(D)	5,41±3,74	4,01±3,54	CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,32±0,29	0,33±0,31	Paquimetría (CCT) (µm) (media±SD)	484±41	479±44	Densidad células endoteliales (cel/mm²)	2744±301	2739±312	<table><tr><th></th><th>1 mes</th><th>3 meses</th><th>6 mes</th><th>12 meses</th><th>24 meses</th></tr><tr><td colspan="6">UDVA (LogMAR)</td></tr><tr><td>CXL</td><td>0,69±0,39</td><td>0,66±0,45</td><td>0,52±0,27</td><td>0,66±0,41</td><td>0,68±0,56</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>0,56±0,41</td><td>0,58±0,41</td><td>0,57±0,51</td><td>0,56±0,439</td><td>0,53±0,42</td></tr><tr><td colspan="6">CDVA (LogMAR)</td></tr><tr><td>CXL</td><td>0,36±0,31</td><td>0,35±0,29</td><td>0,37±0,35</td><td>0,29±0,18</td><td>0,30±0,27</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>0,31±0,41</td><td>0,31±0,39</td><td>0,28±0,27</td><td>0,25±0,29</td><td>0,26±0,56</td></tr><tr><td colspan="6">K (D)</td></tr><tr><td>CXL</td><td>47,28±2,96</td><td>46,82±2,96</td><td>46,49±2,21</td><td>45,39±2,34</td><td>45,46±2,12</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>46,68±1,97</td><td>46,18±2,54</td><td>45,98±2,65</td><td>45,93±2,46</td><td>45,95±2,79</td></tr><tr><td colspan="6">Astigm (D)</td></tr><tr><td>CXL</td><td>3,68±3,01</td><td>3,54±2,91</td><td>2,98±2,01</td><td>2,89±2,12</td><td>2,91±1,24</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>3,54±1,39</td><td>3,37±1,31</td><td>3,23±1,01</td><td>3,16±1,58</td><td>3,10±1,87</td></tr><tr><td colspan="6">CCT (µm)</td></tr></table>						1 mes	3 meses	6 mes	12 meses	24 meses	UDVA (LogMAR)						CXL	0,69±0,39	0,66±0,45	0,52±0,27	0,66±0,41	0,68±0,56	CXL-I	0,56±0,41	0,58±0,41	0,57±0,51	0,56±0,439	0,53±0,42	CDVA (LogMAR)						CXL	0,36±0,31	0,35±0,29	0,37±0,35	0,29±0,18	0,30±0,27	CXL-I	0,31±0,41	0,31±0,39	0,28±0,27	0,25±0,29	0,26±0,56	K (D)						CXL	47,28±2,96	46,82±2,96	46,49±2,21	45,39±2,34	45,46±2,12	CXL-I	46,68±1,97	46,18±2,54	45,98±2,65	45,93±2,46	45,95±2,79	Astigm (D)						CXL	3,68±3,01	3,54±2,91	2,98±2,01	2,89±2,12	2,91±1,24	CXL-I	3,54±1,39	3,37±1,31	3,23±1,01	3,16±1,58	3,10±1,87	CCT (µm)						Consideran que el CXL-I es un método eficaz para impregnar el estroma con B₂ y que es capaz de detener la progresión de la enfermedad a los 24 meses de seguimiento, aunque su eficacia es menor que la del protocolo CXL clásico. Concluyen que el CXL clásico continúa siendo el <i>gold</i> estándar en el tratamiento del QC progresivo.
Características pacientes	CXL	CXL-I																																																																																																																									
Total ojos (pacientes), n	73 (62)	76 (57)																																																																																																																									
Edad media (rango)	30 (18-42)	28 (18-44)																																																																																																																									
Sexo, hombres, n (%)	82 (68,9)																																																																																																																										
Clasificación QC	Grado I-II (Amsler)																																																																																																																										
Keratometría (K) (D) (media±SD)	47,61±3,01	46,92±3,28																																																																																																																									
UDVA (LogMAR) (media±SD)	0,81±0,39	0,82±0,24																																																																																																																									
Equivalente esférico, Astigmatismo anterior(D)	5,41±3,74	4,01±3,54																																																																																																																									
CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,32±0,29	0,33±0,31																																																																																																																									
Paquimetría (CCT) (µm) (media±SD)	484±41	479±44																																																																																																																									
Densidad células endoteliales (cel/mm²)	2744±301	2739±312																																																																																																																									
	1 mes	3 meses	6 mes	12 meses	24 meses																																																																																																																						
UDVA (LogMAR)																																																																																																																											
CXL	0,69±0,39	0,66±0,45	0,52±0,27	0,66±0,41	0,68±0,56																																																																																																																						
CXL-I	0,56±0,41	0,58±0,41	0,57±0,51	0,56±0,439	0,53±0,42																																																																																																																						
CDVA (LogMAR)																																																																																																																											
CXL	0,36±0,31	0,35±0,29	0,37±0,35	0,29±0,18	0,30±0,27																																																																																																																						
CXL-I	0,31±0,41	0,31±0,39	0,28±0,27	0,25±0,29	0,26±0,56																																																																																																																						
K (D)																																																																																																																											
CXL	47,28±2,96	46,82±2,96	46,49±2,21	45,39±2,34	45,46±2,12																																																																																																																						
CXL-I	46,68±1,97	46,18±2,54	45,98±2,65	45,93±2,46	45,95±2,79																																																																																																																						
Astigm (D)																																																																																																																											
CXL	3,68±3,01	3,54±2,91	2,98±2,01	2,89±2,12	2,91±1,24																																																																																																																						
CXL-I	3,54±1,39	3,37±1,31	3,23±1,01	3,16±1,58	3,10±1,87																																																																																																																						
CCT (µm)																																																																																																																											

Período de seguimiento: 24 meses. Declaración conflicto de interés: no indica. Financiación: State Academy of Science of Republic Bashkortostan.	<table><tr><td>CXL</td><td>486±36</td><td>475±41</td><td>472±41</td><td>462±40</td><td>471±32</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>473±44</td><td>476±40</td><td>464±44</td><td>463±45</td><td>472,28±32,29</td></tr><tr><td colspan="6">Profundidad línea demarcación (µm)</td></tr><tr><td>CXL</td><td>287±15/ 294±22</td><td>280±12/ 286±19</td><td>277±11/ 283±23</td><td>264±11/ 278±21</td><td>-</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>169±18/ 173±24</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td colspan="6">OCT/MC</td></tr><tr><td>CXL</td><td>96% pac</td><td>66%</td><td>48% pac</td><td>7%</td><td>-</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td>47%</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td colspan="6">Fracaso</td></tr><tr><td>CXL</td><td colspan="5">0%</td></tr><tr><td>CXL-I</td><td colspan="5">1,3%</td></tr></table> UDVA: Distancia agudeza visual sin corrección; CDVA: distancia agudeza visual con corrección; K: keratometría; D: dipotría, CCT: gosor; OTC/MC: microscopía confocal. Fracaso: progresión de la enfermedad.	CXL	486±36	475±41	472±41	462±40	471±32	CXL-I	473±44	476±40	464±44	463±45	472,28±32,29	Profundidad línea demarcación (µm)						CXL	287±15/ 294±22	280±12/ 286±19	277±11/ 283±23	264±11/ 278±21	-	CXL-I	169±18/ 173±24	-	-	-	-	OCT/MC						CXL	96% pac	66%	48% pac	7%	-	CXL-I	47%	-	-	-	-	Fracaso						CXL	0%					CXL-I	1,3%					- Ninguna complicación.	
CXL	486±36	475±41	472±41	462±40	471±32																																																																
CXL-I	473±44	476±40	464±44	463±45	472,28±32,29																																																																
Profundidad línea demarcación (µm)																																																																					
CXL	287±15/ 294±22	280±12/ 286±19	277±11/ 283±23	264±11/ 278±21	-																																																																
CXL-I	169±18/ 173±24	-	-	-	-																																																																
OCT/MC																																																																					
CXL	96% pac	66%	48% pac	7%	-																																																																
CXL-I	47%	-	-	-	-																																																																
Fracaso																																																																					
CXL	0%																																																																				
CXL-I	1,3%																																																																				
Cita: Buzzonetti L (2015) (42). Objetivo: Evaluar la efectividad del CXL-I en pacientes pediátricos con QC. Diseño: serie de casos. Periodo de realización: Mayo 2013 – Agosto 2013. Ámbito: Bambino Gesù Children´s Hospital (Italia). Participantes: N=14 ojos (14 pacientes) <table><tr><th>Características pacientes</th><th>CXL-I</th></tr><tr><td>Total ojos (pacientes), n</td><td>14 (14)</td></tr><tr><td>Edad media (rango)</td><td>13 (10-18)</td></tr><tr><td>Sexo, hombres, n (%)</td><td>-</td></tr><tr><td>Clasificación QC (Amsler-Krumeich)</td><td>Grado I-II</td></tr><tr><td>CDVA (LogMAR) (media±SD)</td><td>0,7±1,7</td></tr><tr><td>Equivalente esférico (D)</td><td>-2,2±2,7</td></tr><tr><td>Astigmatismo refractivo (D)</td><td>-1,8±2,1</td></tr><tr><td>Kmáx (D)</td><td>47,6±2,0</td></tr><tr><td>Aberración coma (µm)</td><td>1,9±1,1</td></tr></table>	Características pacientes	CXL-I	Total ojos (pacientes), n	14 (14)	Edad media (rango)	13 (10-18)	Sexo, hombres, n (%)	-	Clasificación QC (Amsler-Krumeich)	Grado I-II	CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,7±1,7	Equivalente esférico (D)	-2,2±2,7	Astigmatismo refractivo (D)	-1,8±2,1	Kmáx (D)	47,6±2,0	Aberración coma (µm)	1,9±1,1	Protocolo: Intervención en quirófano bajo tópica. Difusión B₂ 0,1% (Ricrolin+) con iontoforesis 5 min (incremento gradual de 0,5 mA hasta 1,0 mA), irradiación 10mW/cm², 9 min. Tiempo total: 14 minutos. Nota: el electrodo pasivo se adhiere a la frente del paciente. Equipos: Iontoforesis: Iontoforesis CXL + I-ON CXL. Emisor UVA: no indica. Topógrafo: Sirius Scheimpflug. EFICACIA <table><tr><th></th><th>3 meses</th><th>6 meses</th><th>12 meses</th><th>15 meses</th></tr><tr><td>CDVA (LogMAR)</td><td>0,8±1,4</td><td>0,8±1,6</td><td>0,8±1,8</td><td>0,8±1,8</td></tr><tr><td>Equivalente esférico (D)</td><td>-1,7±2,4</td><td>-1,4±1,2</td><td>-1,6±2,1</td><td>-1,5±1,8</td></tr><tr><td>Astigm (D)</td><td>-1,2±1,7</td><td>-1,4±1,5</td><td>-1,3±1,4</td><td>-1,1±1,3</td></tr></table>		3 meses	6 meses	12 meses	15 meses	CDVA (LogMAR)	0,8±1,4	0,8±1,6	0,8±1,8	0,8±1,8	Equivalente esférico (D)	-1,7±2,4	-1,4±1,2	-1,6±2,1	-1,5±1,8	Astigm (D)	-1,2±1,7	-1,4±1,5	-1,3±1,4	-1,1±1,3	Seguimiento: evaluaciones al cabo de 3, 6, 12 y 15 meses tras la intervención. Cuidados postoperatorios: no indica. SEGURIDAD Densidad células endoteliales: no indica. Profundidad penetración Riboflavina: medido con microscopio confocal (OCT): muestra una banda hiperrreflectiva profunda pero no homogénea con un efecto que se desvanece y extiende a través de la parte anterior del estroma a 180µm. COMPLICACIONES: - Buena tolerancia del tratamiento por parte de todos los pacientes. - Postoperatorio: ninguna complicación. - No se observó daño epitelial.	A diferencia de otras técnicas transepiteliales, el CXL-I parece que podría detener la progresión del QC a los 15 meses tras la intervención. Sin embargo, y comparado con los resultados obtenidos con el CXL clásico, el CXL-I no mejora las aberraciones de alto orden ni en los índices topográficos. Consideran que el CXL-I podría representar grandes ventajas en el tratamiento del QC en los pacientes pediátricos, aunque indican que es necesario la realización de estudios de mayor tamaño muestral y																										
Características pacientes	CXL-I																																																																				
Total ojos (pacientes), n	14 (14)																																																																				
Edad media (rango)	13 (10-18)																																																																				
Sexo, hombres, n (%)	-																																																																				
Clasificación QC (Amsler-Krumeich)	Grado I-II																																																																				
CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,7±1,7																																																																				
Equivalente esférico (D)	-2,2±2,7																																																																				
Astigmatismo refractivo (D)	-1,8±2,1																																																																				
Kmáx (D)	47,6±2,0																																																																				
Aberración coma (µm)	1,9±1,1																																																																				
	3 meses	6 meses	12 meses	15 meses																																																																	
CDVA (LogMAR)	0,8±1,4	0,8±1,6	0,8±1,8	0,8±1,8																																																																	
Equivalente esférico (D)	-1,7±2,4	-1,4±1,2	-1,6±2,1	-1,5±1,8																																																																	
Astigm (D)	-1,2±1,7	-1,4±1,5	-1,3±1,4	-1,1±1,3																																																																	

<table><tr><td>Aberración esférica (μm)</td><td>0,31±0,2</td></tr><tr><td>Aberraciones alto orden(μm)</td><td>2,2±1,1</td></tr></table>	Aberración esférica (μm)	0,31±0,2	Aberraciones alto orden(μm)	2,2±1,1	<table><tr><td>Kmáx (D)</td><td>47,9±2,2</td><td>48,1±2,2</td><td>48,2±2,2</td><td>48,2±2,2</td></tr><tr><td>Aberración coma (μm)</td><td>2,0±1,1</td><td>2,2±1,1</td><td>2,2±1,1</td><td>2,1±1,1</td></tr><tr><td>Aberración esférica (μm)</td><td>0,33±0,2</td><td>0,33±0,2</td><td>0,35±0,2</td><td>0,32±0,2</td></tr><tr><td>Aberración alto orden (μm)</td><td>2,4±1,1</td><td>2,5±1,1</td><td>2,5±1,1</td><td>2,3±1,1</td></tr><tr><td>Fracaso</td><td colspan="4">-</td></tr></table>	Kmáx (D)	47,9±2,2	48,1±2,2	48,2±2,2	48,2±2,2	Aberración coma (μm)	2,0±1,1	2,2±1,1	2,2±1,1	2,1±1,1	Aberración esférica (μm)	0,33±0,2	0,33±0,2	0,35±0,2	0,32±0,2	Aberración alto orden (μm)	2,4±1,1	2,5±1,1	2,5±1,1	2,3±1,1	Fracaso	-				seguimiento para confirmar estos resultados e indicar si el CXL-I podría llegar a ser una alternativa a la técnica Epi-off (CXL) que es el que actualmente se considera el <i>gold estándar</i>.																												
Aberración esférica (μm)	0,31±0,2																																																										
Aberraciones alto orden(μm)	2,2±1,1																																																										
Kmáx (D)	47,9±2,2	48,1±2,2	48,2±2,2	48,2±2,2																																																							
Aberración coma (μm)	2,0±1,1	2,2±1,1	2,2±1,1	2,1±1,1																																																							
Aberración esférica (μm)	0,33±0,2	0,33±0,2	0,35±0,2	0,32±0,2																																																							
Aberración alto orden (μm)	2,4±1,1	2,5±1,1	2,5±1,1	2,3±1,1																																																							
Fracaso	-																																																										
Criterios de inclusión: >18 años afectados con QC grado I o II según la escala Amsler-Krumeich. Historia reciente de empeoramiento de la visión, pero no necesario evidencia documentada de progresión, definida como el incremento de 1 D en Kmáx. Criterios de exclusión: no indica Período de seguimiento: 15 meses. Declaración conflictos de interés: sin conflicto. Financiación: sin financiación. Cita: Magli A (2015) (43). Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del CXL-I en pacientes pediátricos con QC progresivo. Diseño: serie de casos prospectiva. Periodo de realización: Noviembre 2013 – Mayo 2015. Ámbito: Pediatric Ophtalmology Department, “San Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona” University of Salerno y Niguarda Hospital, Eye Department, Milan (Italia). Participantes: N=13 ojos (13 pacientes) <table><tr><th>Características pacientes</th><th>CXL-I</th></tr><tr><td>Total ojos (pacientes), n</td><td>13 (13)</td></tr><tr><td>Edad media (rango)</td><td>15,4 (11-18)</td></tr><tr><td>Sexo, hombres, n (%)</td><td>10 (77)</td></tr><tr><td>Clasificación QC, n (%) (Amsler-Muckenhirn modificada)</td><td>Grado I: 3 (23) Grado II: 6 (46) Grado III: 2 (15) Grado IV: 2 (15)</td></tr><tr><td>UDVA (LogMAR) (media±SD)</td><td>0,67±0,22</td></tr><tr><td>CDVA (LogMAR) (media±SD)</td><td>0,45±0,28</td></tr><tr><td>Kmáx (D)</td><td>53,26±3,88</td></tr><tr><td>Grosor mínimo (μm)</td><td>467,88±36,3</td></tr><tr><td>Densidad células endoteliales (mm²)</td><td>2934,5±242,48</td></tr></table> Criterios de inclusión: <18 años con diagnóstico de QC	Características pacientes	CXL-I	Total ojos (pacientes), n	13 (13)	Edad media (rango)	15,4 (11-18)	Sexo, hombres, n (%)	10 (77)	Clasificación QC, n (%) (Amsler-Muckenhirn modificada)	Grado I: 3 (23) Grado II: 6 (46) Grado III: 2 (15) Grado IV: 2 (15)	UDVA (LogMAR) (media±SD)	0,67±0,22	CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,45±0,28	Kmáx (D)	53,26±3,88	Grosor mínimo (μm)	467,88±36,3	Densidad células endoteliales (mm ²)	2934,5±242,48	Protocolo: Intervención en quirófano bajo anestesia tópica (n=11) y anestesia general (n=2). Difusión B₂ 0,1% (Ricrolin+) con iontoforesis 1,0 mA, 5 min (dosis total 5 mA), irradiación 10mW/cm², 9 min. Tiempo total: 14 minutos. Nota: el electrodo pasivo se adhiere a la frente del paciente. Equipos: Iontoforesis: Iontofor CXL + I-ON CXL. Emisor UVA: UV-X 2000; IROC. Topógrafo: Pentacam (OCULUS). EFICACIA <table><tr><th></th><th>1 mes</th><th>6 meses</th><th>12 meses</th><th>18 meses</th><th>p</th></tr><tr><td>UDVA (LogMAR)</td><td>0,57±0,3</td><td>0,59±0,21</td><td>0,62±0,34</td><td>0,63±0,36</td><td>0,05</td></tr><tr><td>CDVA (LogMAR)</td><td>0,35±0,1</td><td>0,36±0,3</td><td>0,39±0,38</td><td>0,42±0,22</td><td>0,03</td></tr><tr><td>Kmáx (D)</td><td>50,58±3,53</td><td>52,97±3,82</td><td>53,57±5,88</td><td>53,98±7,94</td><td>0,04</td></tr><tr><td>CCT mínimo (μm)</td><td>478,33 ±15,73</td><td>468,75 ±37,34</td><td>496 ±15,09</td><td>468,91 ±15,46</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Densidad células endoteliales (mm²)</td><td>2845,2 ±260,2</td><td>2752 ±226,3</td><td>2902 ±281,2</td><td>2874 ± 270,4</td><td>0,03</td></tr></table>		1 mes	6 meses	12 meses	18 meses	p	UDVA (LogMAR)	0,57±0,3	0,59±0,21	0,62±0,34	0,63±0,36	0,05	CDVA (LogMAR)	0,35±0,1	0,36±0,3	0,39±0,38	0,42±0,22	0,03	Kmáx (D)	50,58±3,53	52,97±3,82	53,57±5,88	53,98±7,94	0,04	CCT mínimo (μm)	478,33 ±15,73	468,75 ±37,34	496 ±15,09	468,91 ±15,46	0,01	Densidad células endoteliales (mm ²)	2845,2 ±260,2	2752 ±226,3	2902 ±281,2	2874 ± 270,4	0,03	Seguimiento: evaluaciones al cabo de 1, 6, 12 y 18 meses tras la intervención. Cuidados postoperatorios: colocación de lentes de contacto esclerales que se retiran a los 3 días y se administran corticoides tópicos. SEGURIDAD Recuento células endoteliales: sin cambios significativos a lo largo del seguimiento. COMPLICACIONES: - Postoperatorio: todos los pacientes experimentaron en las primeras horas tras la intervención: hiperemia, sensación de cuerpo extraño y fotobobia (efectos leves). - Al año: ningún paciente desarrolló haza ni infecciones.	A diferencia de otras técnicas transepiteliales, el CXL-I parece que podría detener la progresión del QC en pacientes pediátricos a los 18 meses tras la intervención. Consideran el CXL-I una alternativa viable a la técnica clásica (CXL) en el tratamiento del QC progresivo en pacientes pediátricos, aunque indican la necesidad de evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo, comparado con el CXL clásico.
Características pacientes	CXL-I																																																										
Total ojos (pacientes), n	13 (13)																																																										
Edad media (rango)	15,4 (11-18)																																																										
Sexo, hombres, n (%)	10 (77)																																																										
Clasificación QC, n (%) (Amsler-Muckenhirn modificada)	Grado I: 3 (23) Grado II: 6 (46) Grado III: 2 (15) Grado IV: 2 (15)																																																										
UDVA (LogMAR) (media±SD)	0,67±0,22																																																										
CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,45±0,28																																																										
Kmáx (D)	53,26±3,88																																																										
Grosor mínimo (μm)	467,88±36,3																																																										
Densidad células endoteliales (mm ²)	2934,5±242,48																																																										
	1 mes	6 meses	12 meses	18 meses	p																																																						
UDVA (LogMAR)	0,57±0,3	0,59±0,21	0,62±0,34	0,63±0,36	0,05																																																						
CDVA (LogMAR)	0,35±0,1	0,36±0,3	0,39±0,38	0,42±0,22	0,03																																																						
Kmáx (D)	50,58±3,53	52,97±3,82	53,57±5,88	53,98±7,94	0,04																																																						
CCT mínimo (μm)	478,33 ±15,73	468,75 ±37,34	496 ±15,09	468,91 ±15,46	0,01																																																						
Densidad células endoteliales (mm ²)	2845,2 ±260,2	2752 ±226,3	2902 ±281,2	2874 ± 270,4	0,03																																																						

evolutivo, grosor central de la córnea >370µm en el punto más delgado, incremento de la curvatura máxima ≥1,00 dioptría en los 6 meses previos, córnea transparente y ausencia de estrías de Vogt.

Criterios de exclusión: presencia de opacidad central en la córnea, grosor <370µm en el punto más delgado, keratitis herpética previa, ojo seco severo, infección de la córnea, enfermedad autoinmune, patología de la lente o retina, uso de lentes de contacto rígidas durante más de 4 semanas antes del tratamiento.

Período de seguimiento: 18 meses.

Declaración conflictos de interés: sin conflicto.

Financiación: no indica.

Fracaso	-
----------------	---

--

--

Cita: Maurin (2015) (40).

Objetivo:
Evaluar y comparar el dolor postoperatorio entre el CXL-A y el CXL-I en pacientes con QC progresivo.

Diseño: serie de casos retrospectiva.

Periodo de realización: Julio 2013 – Mayo 2014.

Ámbito: University Hospital of Clermont-Ferrand (Francia)

Participantes: N=38 ojos (38 pacientes)

Características pacientes	CXL-A	CXL-I
Total ojos (pacientes), n	23 (23)	15 (15)
Edad media (rango)	28 (12-52)	
Sexo, hombres, n (%)	20 (87)	9 (60)
Clasificación QC	Grado I-II (Amsler)	
Intensidad Dolor	5,30±3,36	5,25±2,80
	p>0,05	

Criterios de inclusión: pacientes jóvenes con QC unilateral o bilateral con progresión o empeoramiento documentado definido como el incremento de al menos 1 dioptría en Kmáx central o en el astigmatismo corneal central en 6 meses, con córnea transparente, paquimetría central >400µ. Pacientes del departamento con un seguimiento de al menos 1 año.

Criterios de exclusión: cicatrices corneales centrales, queratitis activa, alteraciones del segmento anterior o posterior o

Protocolo:
sin aleatorización. La selección del tratamiento se realizó en función del espesor de la córnea y la edad de los pacientes:
Epi-Off (CXL-A) incluyó pacientes jóvenes con alto riesgo de progresión.
Epi-On (CXL-I) incluyó pacientes de edad avanzada y paquimetría próxima a 400µ.
Todas las intervenciones las realizó el mismo operador.

-**CXL:** retirada epitelio (7mm), instilación B₂ 0,1% + dextrano 20% (Ricrolin®) 20 minutos, irradiación 10 mW/cm², 9 min (a 5cm de distancia).

-**CXL-I:** administración B₂ 0,1% (Ricrolin+) con iontoforesis 5 min (0,5-1 mA), irradiación 10mW/cm², 9 min.

Equipos: Iontoforesis: aplicador Iontoforesis CXL + generador I-ON CXL.
Emisor UVA: lámpara VEGA.
Topógrafo: no indica.

EFICACIA: La evaluación del dolor y la necesidad de analgésicos se evaluó mediante cuestionarios.

	CXL-A	CXL-I	p
Día 1	3,78±2,74	3,64±2,27	0,848
Día 2	2,71±2,68	2,11±1,90	0,191

Seguimiento: evaluaciones diarias desde el preoperatorio hasta el final del primer mes.

Cuidados postoperatorios:
los mismos para ambos grupos: instilación de corticoides y antibióticos tópicos y colocación de una lente blanda durante 5 días.

SEGURIDAD
Dolor: a lo largo de todo el seguimiento no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, excepto entre el 2º y el 3º día donde se encontró una diferencia significativa a favor de la iontoforesis (1,9±2,3 CXL vs 1,0±1,3 CXL-I, p=0,038). Además, en el segundo día la ingesta de analgésicos en el grupo CXL-A fue superior a la del grupo CXL (56,5% vs 13,3%).

El CXL-I es menos doloroso entre el segundo y tercer día tras la intervención y presenta una disminución más rápida del dolor. Además, disminuye el consumo de analgésicos durante la fase inicial, pero a pesar de conservar el epitelio de la córnea, no es un procedimiento indoloro.

enfermedades inmunes. Período de seguimiento: 1 mes. Declaración conflictos de interés: sin conflicto. Financiación: no indica.	Dia 3	1,90±2,32	0,98±1,32	0,038																																																										
	Dia 4	0,88±1,83	0,87±1,37	0,929																																																										
	Dia 5	0,49±1,16	0,64±1,07	0,621																																																										
	Dia 6	0,25±0,85	0,44±0,89	0,545																																																										
	Dia 7	0,17±0,64	0,33±0,77	0,608																																																										
	Dia 15	0,09±0,42	0,47±1,06	0,477																																																										
	Dia 30	0±0	0,2±0,56	0,677																																																										
Cita: Vinciguerra P (2014) (44). Objetivo: Resultados preliminares del CXL con Iontoforesis (CXL-I) en el tratamiento del QC progresivo. Diseño: Serie de casos, prospectiva, no aleatoria. Periodo de realización: Septiembre 2011 – Septiembre 2013. Ámbito: Eye Center of the Humanitas Clinical and Research Center (Italia) Participantes: N=20 ojos (20 pacientes)	Protocolo: administración B ₂ 0,1% (Ricrolin+) con iontoforesis 5 min (1 mA), irradiación 10mW/cm ² , 9 min (45 mm de distancia). Equipos: Emisor UVA: Lámpara UV-X 2000 (IROC). Iontoforesis: Iontofor CXL + generador I-ON CXL (SOOFT). Topógrafo: Pentacam (OCULUS). EFICACIA:	Seguimiento: evaluaciones al cabo de 1 (100%), 3 (85%), 6 (55%) y 12 (40%) meses tras la intervención. Cuidados postoperatorios: lentes de contacto blandas hasta completar la regeneración del epitelio. Analgésicos orales a demanda cada 8 horas, gel oftálmico (Xaternet®) para ayudar a la regeneración y evitar infección. Tras la retirada de las lentes de contacto, corticoides tópicos 10 días (Etacortilen®) y combinación de solución salina y ácido hialurónico (BluYal®) durante 45 días para proteger, humedecer y lubricar el ojo. Suplementos orales de aminoácidos (Aminoftal®) 7 días. SEGURIDAD - ningún paciente desarrolló infección. - no se encontró haze significativo en ningún paciente. - 1 paciente desarrolló blanqueamiento epitelial con dolor en el postoperatorio inmediato que se resolvió con medicación.	Los resultados preliminares sugieren que el CXL-I puede ser efectivo en la estabilización de la progresión del QC en pacientes adultos mostrando mejoras en la agudeza visual con corrección tras 1 año de seguimiento. Sin embargo, indican la necesidad de mayor investigación para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo cuando se compare con la técnica clásica CXL.																																																											
<table><tr><th>Características pacientes</th><th>CXL-I</th></tr><tr><td>Total ojos (pacientes), n</td><td>20 (20)</td></tr><tr><td>Edad media</td><td>27,7</td></tr><tr><td>Sexo, hombres, n (%)</td><td>12 (60)</td></tr><tr><td>Clasificación QC, n (%) (Amsler-Muckenhirn modificada)</td><td>Grado I: 1 (5) Grado II: 5 (25) Grado III: 13 (65) Grado IV: 1 (5)</td></tr><tr><td>CDVA (LogMAR) (media±SD)</td><td>0,26±0,15</td></tr><tr><td>Equivalente esférico (D) (media±SD)</td><td>-0,045±2,756</td></tr><tr><td>Aberración alto orden (µm) (media±SD)</td><td>1,04±0,39</td></tr><tr><td>Aberración coma (µm) (media±SD)</td><td>2,40±1.03</td></tr><tr><td>Aberración esférica (µm) (media±SD)</td><td>0,14±0,44</td></tr><tr><td>Kmáx (D) (media±SD)</td><td>59,7±3,90</td></tr><tr><td>Grosor µm (media±SD)</td><td>434±37,8</td></tr><tr><td>Densidad células endoteliales (mm²)</td><td>2,446±209</td></tr></table>	Características pacientes	CXL-I	Total ojos (pacientes), n	20 (20)	Edad media	27,7	Sexo, hombres, n (%)	12 (60)	Clasificación QC, n (%) (Amsler-Muckenhirn modificada)	Grado I: 1 (5) Grado II: 5 (25) Grado III: 13 (65) Grado IV: 1 (5)	CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,26±0,15	Equivalente esférico (D) (media±SD)	-0,045±2,756	Aberración alto orden (µm) (media±SD)	1,04±0,39	Aberración coma (µm) (media±SD)	2,40±1.03	Aberración esférica (µm) (media±SD)	0,14±0,44	Kmáx (D) (media±SD)	59,7±3,90	Grosor µm (media±SD)	434±37,8	Densidad células endoteliales (mm²)	2,446±209	<table><tr><th></th><th>1 mes</th><th>3 meses</th><th>6 meses</th><th>12 meses</th></tr><tr><td>CDVA (LogMAR)</td><td>-0,05±0,03</td><td>-0,07±0,01</td><td>-0,09±0,03</td><td>-0,12±0,06</td></tr><tr><td>Equivalente esférico (D)</td><td>-2,487 ± 4,218</td><td>0,0±0,0</td><td>1,091 ± 1,233</td><td>1,117 ± 3,783</td></tr><tr><td>Aberración alto orden (µm)</td><td>0,075 ± 0,131</td><td>0,004 ± 0,139</td><td>0,017 ± 0,186</td><td>-0,019 ± 0,182</td></tr><tr><td>Aberración coma (µm)</td><td>0,16 ± 0,17</td><td>0,005 ± 0,211</td><td>0,033 ± 0,237</td><td>0,006 ± 0,258</td></tr><tr><td>Aberración esférica (µm)</td><td>0,23±0,46</td><td>-0,108 ± 0,725</td><td>0,091 ± 0,163</td><td>0,101 ± 0,140</td></tr><tr><td>Kmáx (D)</td><td>0,5±1,2</td><td>0,166 ±</td><td>-0,083 ±</td><td>-0,549 ±</td></tr></table>		1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	CDVA (LogMAR)	-0,05±0,03	-0,07±0,01	-0,09±0,03	-0,12±0,06	Equivalente esférico (D)	-2,487 ± 4,218	0,0±0,0	1,091 ± 1,233	1,117 ± 3,783	Aberración alto orden (µm)	0,075 ± 0,131	0,004 ± 0,139	0,017 ± 0,186	-0,019 ± 0,182	Aberración coma (µm)	0,16 ± 0,17	0,005 ± 0,211	0,033 ± 0,237	0,006 ± 0,258	Aberración esférica (µm)	0,23±0,46	-0,108 ± 0,725	0,091 ± 0,163	0,101 ± 0,140	Kmáx (D)	0,5±1,2	0,166 ±	-0,083 ±	-0,549 ±
Características pacientes	CXL-I																																																													
Total ojos (pacientes), n	20 (20)																																																													
Edad media	27,7																																																													
Sexo, hombres, n (%)	12 (60)																																																													
Clasificación QC, n (%) (Amsler-Muckenhirn modificada)	Grado I: 1 (5) Grado II: 5 (25) Grado III: 13 (65) Grado IV: 1 (5)																																																													
CDVA (LogMAR) (media±SD)	0,26±0,15																																																													
Equivalente esférico (D) (media±SD)	-0,045±2,756																																																													
Aberración alto orden (µm) (media±SD)	1,04±0,39																																																													
Aberración coma (µm) (media±SD)	2,40±1.03																																																													
Aberración esférica (µm) (media±SD)	0,14±0,44																																																													
Kmáx (D) (media±SD)	59,7±3,90																																																													
Grosor µm (media±SD)	434±37,8																																																													
Densidad células endoteliales (mm²)	2,446±209																																																													
	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses																																																										
CDVA (LogMAR)	-0,05±0,03	-0,07±0,01	-0,09±0,03	-0,12±0,06																																																										
Equivalente esférico (D)	-2,487 ± 4,218	0,0±0,0	1,091 ± 1,233	1,117 ± 3,783																																																										
Aberración alto orden (µm)	0,075 ± 0,131	0,004 ± 0,139	0,017 ± 0,186	-0,019 ± 0,182																																																										
Aberración coma (µm)	0,16 ± 0,17	0,005 ± 0,211	0,033 ± 0,237	0,006 ± 0,258																																																										
Aberración esférica (µm)	0,23±0,46	-0,108 ± 0,725	0,091 ± 0,163	0,101 ± 0,140																																																										
Kmáx (D)	0,5±1,2	0,166 ±	-0,083 ±	-0,549 ±																																																										

(media±SD)			2,103	1,897	2,344		
Criterios de inclusión: pacientes con QC >18 años con progresión documentada, que se demostró con al menos dos mapas diferenciales (con cámara Scheimpflug) del espesor y de la topografía obtenidas con la menos 3 meses de diferencia.	CCT μm	-0,4±9,01	2,1±10,4	5,5±10,4	1,2±7,9		
Criterios de exclusión: queratitis herpética previa, ojo seco, infección corneal grave, enfermedad autoinmune, embarazo o lactancia, opacidad central o paracentral, uso de lentes rígidas durante más de 4 semanas antes del examen basal.	Fracaso	0%					
Período de seguimiento: 12 meses.							
Declaración conflictos de interés: el autor principal es consultor de la industria GmbH.							
Financiación: no indica.							

Fuente: elaboración propia. CXL: cross-linking; CXL-A: cross-linking acelerado; CXL-I: cross-linking iontoforesis; UDVA: Distancia agudeza visual sin corrección; CDVA: distancia agudeza visual con corrección; K: keratometría; D: dipotría, CCT: gosor; MC: microscopía confocal. Fracaso: progresión de la enfermedad.

Anexo VI. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a for corneal thinning disorders: An evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series. 2011;11 (5):1-89.	Incluido en HTA de HAS 2015
Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Alcaraz A, Lopez A, et al. Corneal collagen crosslinking for keratoconus patients (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2013.	Actualización posterior
Corneal cross linking. Seoul: Committee for New Health Technology Assessment (CNHTA); 2009.	Idioma coreano
Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal crosslinking for keratoconus and corneal crosslinking for other corneal thinning disorders (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2012.	Incluido en HTA de HAS 2015
Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgard A, Wonneberger W, et al. Corneal crosslinking in keratoconus (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2011.	Incluido en HTA de HAS 2015
Oltulu R, Satirtav G, Donbaloglu M, Kerimoglu H, Ozkagnici A, Karaibrahimoglu A. Intraoperative corneal thickness monitoring during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution with and without dextran. Cornea. 2014 Nov;33(11):1164-7. PubMed PMID: 25211359.	No describe la metodología (narrativa)
Poli M, Lefevre A, Auxenfans C, Burillon C. Corneal Collagen Cross-linking for the Treatment of Progressive Corneal Ectasia: 6-Year Prospective Outcome in a French Population. Am J Ophthalmol. 2015 Oct;160(4):654-62 e1. PubMed PMID: 26149969.	No es CXL transepitelial (hay retirada del epitelio)
Moramarco A, Iovieno A, Sartori A, Fontana L. Corneal stromal demarcation line after accelerated crosslinking using continuous and pulsed light. Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2015 01 Nov;41 (11):2546-51. PubMed PMID: 20160016986.	No es CXL transepitelial (hay retirada del epitelio)
Lin Z, Wu H, Luo S, Liu Z, Dong N, Shang X, et al. [Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: one year results]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2015 Sep;51(9):677-82. PubMed PMID: 26693653.	Artículo en chino
Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, Bedubourg G, Sendon D, Froussart-Maille F, et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. J Refract Surg. 2015 Jan;31(1):36-40	Seguimiento < 1 año (1 mes)
Stanca HT, Tabacaru B. [The use of iontophoresis in corneal crosslinking technique]. Oftalmologia. 2013;57(1):3-8. PubMed PMID: 24027961.	Artículo en rumano
Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2013 August;39 (8):1157-63. PubMed PMID: 2013481103.	No aplica iontoforesis
Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2012 February;38	No aplica iontoforesis

(2):283-91. PubMed PMID: 2012090563.	
Khairy HA, Marey HM, Ellakwa AF. Epithelium-on corneal cross-linking treatment of progressive keratoconus: A prospective, consecutive study. Clinical Ophthalmology. 2014 29 Apr;8:819-23. PubMed PMID: 2014305696.	No aplica iontoforesis
Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. J Refract Surg, 2010;26:942-948.	No aplica iontoforesis
Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2013 August;39 (8):1164-70. PubMed PMID: 2013481111.	No aplica iontoforesis
Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. Clinical Ophthalmology. 2012 31 Oct;6 (1):1785-92. PubMed PMID: 2012671720.	No aplica iontoforesis
Magli A, Forte R, Tortori A, Caparison L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-Off Corneal Collagen Cross-linking Versus Transepithelial Cross-linking for Pediatric Keratoconus. Cornea. 2013;32(5):597-601.	No aplica iontoforesis
Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. Acta Ophthalmol. 2014 Feb;92(1):e30-4.	Pacientes incluidos en un artículo posterior
Laborante A, Longo C, Mazzilli E, Giardinelli K. Corneal iontophoresis and cross linking: a preliminary report of our experience. Clin Ter. 2015;166(4):e254-6.	No describe la metodología empleada, criterios de inclusión/exclusión
Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, Sandali O, Temstet C, Loriaut P, et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Nov;55(11):7601-9.	Seguimiento < 1 año (6 meses)
Li N, Fan Z, Peng X, Pang X, Tian C. Clinical observation of transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin in treatment of keratoconus. Eye Sci. 2014 Sep;29(3):160-4.	Seguimiento < 1 año (6 meses)
Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Wisse RP. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus: Long-Term Results. Cornea. 2016 Mar. PubMed PMID: 27027921	No aplica iontoforesis

