

Medición de la presión intraocular en pacientes con queratocono tras tratamiento con *crosslinking* (riboflavina y UVA)

Laura María Benítez Collante, Javier Casiraghi, Adriana Tytiun

Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires.

Recibido: 19 de diciembre de 2014.

Aprobado: 26 de julio de 2015.

Correspondencia

Dra. Laura Benítez Collante

Huarpes 864, Mendoza

benitezcollantelaura@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2015; 8(4): 91-98.

Resumen

Objetivo: Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas de las medidas de presión intraocular (PIO) luego de la realización de *crosslinking* con riboflavina y luz UVA en pacientes con queratocono y comparar dos instrumentos: tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT) y tonómetro electrónico de Reichert Tonopen AVIA.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo longitudinal experimental. Se estudiaron 24 ojos de 24 pacientes sometidos a toma de presión ocular con tonómetro de aplanación de Goldmann y con tonómetro electrónico de Reichert Tonopen AVIA antes de realizarse *crosslinking* y posteriormente a los 10 y 30 días y a los 3 y 6 meses del tratamiento.

Resultados: La PIO promedio previo *crosslinking* fue de 11.6 mmHg para el tonómetro de Goldmann y de 12.62 mmHg para el Tonopen. A los 10 días, 13,46 mmHg para GAT y 14.37 mmHg para Tonopen. A los 30 días, 15.54 mmHg para GAT y 16.54 mmHg para Tonopen; a los tres meses, 12.58 mmHg para GAT y 13.70 mmHg para Tonopen; y a los 6 meses, 11,64 mmHg para GAT y 12,66 mmHg para Tonopen.

Conclusión: La presión ocular aumenta alrededor de 4 mmHg al mes de realizado el *crosslinking* con ambos instrumentos de medición, para luego volver a la normalidad a los 6 meses posteriores al tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tonómetros.

Palabras clave: Presión intraocular, *crosslinking*, queratocono, tonómetros.

Intraocular pressure measurement in patients with keratoconus following (UVA-riboflavin) crosslinking

Abstract

Objective: To determine whether there are statistically significant differences in intraocular pressure (IOP) readings after crosslinking with UVA light and riboflavin in patients with keratoconus, and to compare two instruments: the Goldmann applanation tonometer and the Reichert Tono-pen AVIA electronic tonometer.

Materials and methods: Longitudinal prospective experimental study including 24 eyes of 24 patients undergoing IOP measurement with Goldmann applanation tonometry (GAT) and the Reichert Tono-pen AVIA electronic tonometer before a crosslinking procedure and 10 days and 1, 3 and 6 months after it.

Results: Average IOP before crosslinking was 11.6 mmHg with GAT and 12.62 mmHg with Tono-pen. After 10 days, it was 13.46 mmHg for GAT and 14.37 mmHg for Tono-pen. On day 30 after the procedure, it was 15.54 mmHg with GAT and 16.54 mmHg with Tono-pen; at 3 months it was 12.58 mmHg for GAT and 13.70 mmHg for Tono-pen, while at 6 months, 11.64 mmHg and 12.66 mmHg, respectively.

Conclusion: IOP increases near 4 mmHg after one month of crosslinking with both tonometers, to regain normality 6 months after the procedure. No statistically significant differences were found between both tonometers.

Keywords: Intraocular pressure, crosslinking, keratoconus, tonometers.

Medição da pressão intraocular em pacientes com ceratocono depois de tratamento com *crosslinking* (riboflavina e UVA)

Resumo

Objetivo: Estabelecer se existem diferenças estatisticamente significativas das medidas de pressão intraocular depois da realização de *crosslinking* com riboflavina e luz UVA em pacientes com cera-

tocono e comparar dois instrumentos: *tonômetro* de aplação de Goldmann e *tonômetro* eletrônico de Reichert Tonopen AVIA.

Materiais e métodos: Estudo prospectivo longitudinal experimental. Foram estudados 24 olhos de 24 pacientes submetidos a toma de pressão ocular com tonômetro de aplação de Goldmann e com tonômetro eletrônico de Reichert Tonopen AVIA antes de realizar-se *crosslinking* e posteriormente aos 10 dias, ao mês, 3 meses e 6 meses depois do tratamento.

Resultados: A média da PIO prévio *crosslinking* foi de 11.6 mmHg para o tonômetro de Goldmann e de 12.62 mmHg para o Tonopen. Aos 10 dias, 13.46 mmHg para GAT e 14.37 mmHg para Tonopen. Aos 30 dias, 15.54 mmHg para GAT e 16.54 mmHg para Tonopen; aos três meses, 12.58 mmHg para GAT e 13.70 mmHg para Tonopen; e aos 6 meses, 11,64 mmHg para GAT e 12,66 mmHg para Tonopen.

Conclusão: A pressão ocular aumenta ao redor de 4 mmHg ao mês de realizado o *crosslinking* com ambos os instrumentos de medição, para depois voltar a normalidade aos 6 meses posteriores ao tratamento. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois tonômetros.

Palavras chave: Pressão intraocular, *crosslinking*, ceratocono, tonômetros.

Introducción

El queratocono es una enfermedad degenerativa no inflamatoria de la córnea, generalmente bilateral. Es relativamente frecuente, con una incidencia de 1 en 2000 en la población general. La edad promedio de aparición es en la segunda década de vida. Desafortunadamente, debido a la temprana edad de comienzo, el queratocono tiene un efecto negativo importante en la calidad de vida de los pacientes que lo presentan. El curso de la enfermedad varía desde un astigmatismo irregular leve a una discapacidad visual severa producto de una protusión corneal creciente y cicatrices subepiteliales. Las lentes de contacto, los anillos intraestromales y la queratoplastia constituyen las modalidades

más comunes para su tratamiento. Sin embargo, los resultados no son alentadores, ya que estas técnicas corrigen sólo los errores refractivos y, como no tratan las causas subyacentes de la ectasia, por lo tanto no pueden detener su progresión¹.

La técnica de *crosslinking* consiste en crear uniones químicas adicionales dentro del estroma corneal anterior mediante la fotopolimerización del colágeno utilizando una sustancia fotosensibilizadora —la riboflavina— y la exposición a rayos ultravioletas tipo A (UVA). De esta forma se incrementa la estabilidad mecánica y la bioquímica del tejido estromal.

Las propiedades biomecánicas de la córnea dependen de las características de las fibras de colágeno, de los enlaces interfibrilares y su disposición espacio-estructural. La resistencia biomecánica de la córnea de pacientes con queratocono es la mitad del valor normal. La técnica de *crosslinking* corneal ha sido usada experimentalmente para bloquear temporalmente la progresión de queratocono en la fase refractiva. El *crosslinking* incrementa la estabilidad biomecánica de la córnea. De esta manera apunta a la causa fisiopatológica del queratocono y cambia las propiedades biomecánicas intrínsecas del colágeno corneal².

La mayoría de los pacientes apropiados para este tratamiento son jóvenes y requieren de cuidados oftalmológicos de por vida debido a su patología de base queratocono. Por lo tanto, para determinar el perfil de riesgo de este nuevo tratamiento es importante determinar cómo el aumento de rigidez corneal afecta las medidas de presión intraocular (PIO)³.

En la práctica diaria la PIO se mide con tonómetros, como el de aplanación de Goldmann (GAT), entre otros. Su principio de trabajo se basa en la suposición de una rigidez corneal estándar. En modelos teóricos, la alteración de la rigidez corneal ha demostrado ejercer una influencia incluso más fuerte que el grosor y la curvatura corneal en las tomas de PIO, que pueden afectar su exactitud³⁻⁴.

A pesar de su importancia clínica, el efecto de *crosslinking* sobre la exactitud de las medidas de presión intraocular no se ha investigado aún³.

El objetivo de este trabajo es valorar la PIO previa y posteriormente a la realización de *crosslinking* con riboflavina y luz UVA (CLX) en pacientes con queratocono y comparar medidas de dos instrumentos: tonómetro de aplanación de Goldmann y tonómetro electrónico de Reichert Tonopen AVIA.

Materiales y métodos

El estudio que se realizó fue del tipo prospectivo longitudinal experimental.

Se incluyeron pacientes atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires, mayores de 18 años con queratocono, quienes fueron sometidos a tratamiento de *crosslinking* corneal.

Se excluyeron pacientes que hubiesen tenido alguna intervención quirúrgica o aplicación de láser ocular previo; pacientes con antecedentes de glaucoma o hipertensión ocular, pacientes con alteraciones del ángulo iridocorneal; pacientes con enfermedades sistémicas del colágeno; pacientes que presentaron alteraciones que dificultaban el registro de una presión intraocular confiable (distrofias, ectasias, degeneraciones, traumatismos) y aquellas personas que no deseaban participar en los estudios realizados o ser sometidos a la totalidad de las mediciones de PIO (rechazo al consentimiento informado).

El trabajo se realizó en el Hospital de Clínicas José de San Martín de Buenos Aires durante el período agosto de 2009 a noviembre 2011. Los investigadores se comprometieron a mantener la confidencialidad de los datos personales de los pacientes que decidieron participar en el estudio.

Se registró la presión intraocular de ambos ojos antes de realizar *crosslinking* una vez y posteriormente a la intervención se midió la presión intraocular a los 10 días, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses del tratamiento. Las mediciones las realizó el mismo operador con el mismo tonómetro de aplanación de Goldmann y con el mismo tonómetro electrónico de Reichert Tonopen AVIA que se utilizó previamente al procedimiento. En todos los casos, todas las medidas se realizaron en la franja horaria entre las 8 y las 10 de la mañana.

MECIDIÓN*tonómetro; LS Means
 Comparación perfil de ambas curvas $F(4, 184)=.01460, p=.99958$
 Diferencias entre mediciones ($F=23.43; p< 0.0001$)
 Comparación entre tonómetro ($F=2.108; p=0.1533$)

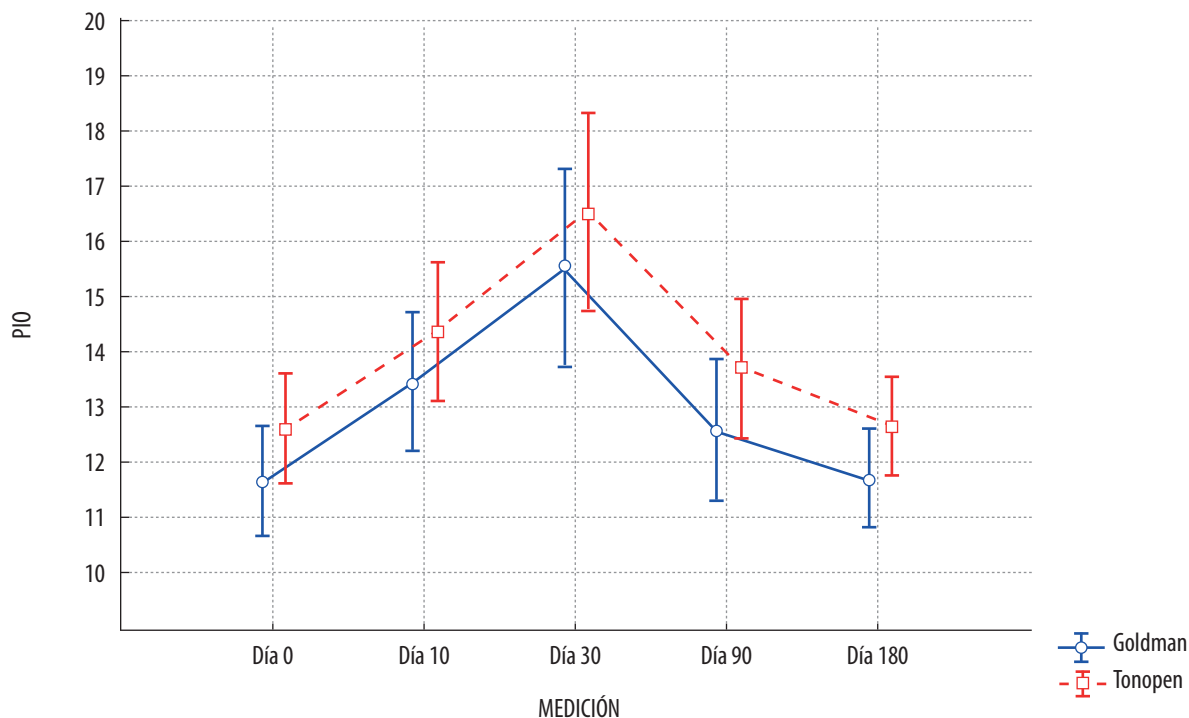


Figura 1

La paquimetría ultrasónica se midió previamente *crosslinking* y tras un mes de tratamiento.

El procedimiento quirúrgico de *crosslinking* se realizó bajo condiciones estériles en una sala de operaciones. Cada paciente recibió anestesia tópica, lidocaína al 4% quince minutos antes de la exposición a la radiación UVA. Después de la colocación del blefarostato, los 7 mm de diámetro centrales de la córnea fueron removidos con cuchillito de crescent sin filo o esponja de merocel para permitir mejor difusión de la riboflavina dentro del estroma. La riboflavina al

0.1% (10 mg de riboflavina-5-fosfato en 10 ml de Dextran 500 al 20%) se aplicó cada 3 minutos, intercalando con el anestésico, comenzando 15 minutos antes de la irradiación. El emisor de la luz UV-A que se utilizó fue CL II TM (Lab. Pentium, Argentina), que consta de dos LED (*light-emitting diodo*) (Roithner Lasertechnik UV-A 370 nm), que posee una irradiancia de 3mW/cm² (cada LED emite 1,5 mW/cm²) lo que corresponde a una dosis de 5.4 J/cm² en el lecho tratado. El sistema de estabilización de energía fue de PWM (*pulse-width modulation*).

La energía radiante se controló con un medidor del poder de la luz UVA antes de que la córnea comenzase a ser irradiada. La fuente de irradiación fue colocada a 1,5 cm de la córnea para obtener una energía radiante de 3mW/cm² durante 30 minutos^{1,3,16}. Después del tratamiento, se irrigó la córnea profusamente con abundante solución fisiológica y se colocó una lente de contacto terapéutica durante 4 días hasta la epitelización de la úlcera. En el posquirúrgico se indicó tratamiento con: Oflox[®] (ofloxacina al 0,3%) cuatro veces por día y Voltaren[®] (diclofenac sódico 1 mg) dos veces por día (ambos se instilaban hasta el cierre de la úlcera corneal). Prednefrin forte[®] (cada 100 ml contiene: acetato de prednisolona, suspensión microfina: 1.000 mg; clorhidrato de fenilefrina: 120 mg) cuatro veces por día iniciando inmediatamente luego del procedimiento durante 30 días. Después se rotó a FML Forte liquifilm[®] (cada 100 ml contiene: fluorometolona 0.250 g; alcohol polivinílico, liquifilm, 1.4 g) por 60 días; primero tres veces por día durante 30 días. Luego del mes se rotó 2 veces por día 30 días más. Redoxon[®] (vitamina C) una por día durante 3 meses y Megacistin[®] (L-cistina 500 mg; piridoxina, vitamina B6, clorhidrato 100 mg) 3 comprimidos por día (ambos durante 90 días). Genteal[®] lágrimas artificiales (cada 1 g de gotas oftálmicas contiene: hidroxipropilmetilcelulosa 3,00 mg), según necesidad. Aldoron[®] (nimesulida 200 mg) un comprimido por día durante los primeros 3 días⁵⁻⁶.

Se almacenaron los datos en una hoja de cálculos sistema Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office). Se expresaron los resultados en %, $\bar{X} \pm Ds$ estándar y mediana y las medidas se acompañaron de intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis de varianza para mediciones repetidas ANOVA.

Resultados

Se analizaron los datos de 24 ojos de 24 pacientes sometidos a toma de presión ocular con tonómetro de aplanación de Goldmann y con tonómetro electrónico de Reichert

Tonopen AVIA antes de realizarse *crosslinking* y luego a los 10 días, al mes, a los 3 meses y a 6 meses del tratamiento.

De los 24 pacientes, 8 eran de sexo femenino (33.33%) y los 16 restantes, de sexo masculino (66.66%). La edad promedio fue de 26.33 (desvío estándar 6.44); del sexo masculino fue 26.06 y del sexo femenino fue de 26.88.

La mediana de edad entre los varones fue 25.5 (desvío estándar de 6.628), mientras que entre las mujeres la mediana de edad fue 27 (desvío estándar de 6.468). Se testeó la homogeneidad de las muestras al separarlas según sexo y comparar las edades promedio sin registrarse diferencias estadísticamente significativas entre esas edades cuando la muestra global se subdividió en función del sexo.

La PIO promedio previo al *crosslinking* fue de 11.6 mmHg (rango de 8 a 19 mmHg) para el tonómetro de Goldmann y de 12.62 mmHg para el Tonopen (rango 9 a 19 mmHg); a los 10 días, 13,46 (rango 10 a 20 mmHg) para GAT y 14.37 mmHg (rango 11 a 22 mmHg) para Tonopen; a los 30 días 15.54 mmHg (rango 10 a 26 mmHg) para GAT y 16.54 mmHg para Tonopen (rango 10 a 26 mmHg); a los 3 meses 12.58 mmHg para GAT (rango 9 a 19 mmHg) y 13.70 mmHg (rango 9 a 23 mmHg) para Tonopen; y a los 6 meses 11,64 mmHg para GAT (rango 9 a 15 mmHg) y 12,66 mmHg para Tonopen (rango 9 a 17 mmHg) (tabla 1).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la PIO inicial y final ($p = .92001$ para GAT y $p = .93308$ para Tonopen); pero sí hubo un aumento en la PIO tomada a los 30 días estadísticamente significativa para los dos tonómetros (fig. 1). ($p = 0.000065$ para GAT y $p = 0.00001475$ para Tonopen).

Existe claramente una variación constante en los dos tonómetros de aproximadamente 1 mmHg, no significativo ($p = .99958$). Las curvas para ambos instrumentos son similares. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tonómetros ($p = .1533$).

La paquimetría promedio previo a *crosslinking* fue de 463.66 micras (DS 37,29) y posquirúrgica al mes de 480.29 micras (DS 30,43).

Tabla 1. Cuadro comparativo de presiones oculares tomadas con tonómetro de Goldmann y Tonopen.

Paciente N°	Tonometría Goldmann					Tonometría Tonopen				
	Día 0	Día 10	Día 30	Día 90	Día 180	Día 0	Día 10	Día 30	Día 90	Día 180
1	15	10	11	12	12	16	13	12	12	13
2	14	12	15	19	12	12	13	17	19	13
3	10	18	18	16	12	13	20	19	17	14
4	8	10	11	11	10	11	13	12	13	13
5	9	10	18	15	10	10	11	19	17	12
6	9	11	11	9	9	10	11	11	9	9
7	14	20	26	16	15	16	22	25	17	16
8	12	14	19	15	15	14	16	21	16	16
9	12	15	15	17	15	14	13	15	13	12
10	11	12	19	12	10	9	16	20	23	17
11	10	11	14	13	11	12	13	16	13	11
12	12	10	24	16	15	15	11	26	18	16
13	12	12	11	11	11	11	11	11	10	10
14	10	15	15	9	10	13	15	16	10	10
15	14	17	15	14	14	14	16	17	15	15
16	12	16	15	10	10	12	16	16	11	10
17	12	13	13	12	12	12	13	14	13	12
18	9	10	10	10	10	10	11	10	10	10
19	19	19	22	10	15	19	20	23	13	17
20	14	16	17	10	10	15	17	19	11	11
21	9	11	10	10	10	11	12	11	11	11
22	10	15	16	11	11	10	15	17	12	12
23	12	14	16	13	11	12	15	17	14	12
24	11	12	12	11	11	12	12	13	12	12
Promedio	11,667	13,458	15,542	12,583	11,708	12,625	14,375	16,542	13,708	12,667

Discusión

El *crosslinking* corneal con riboflavina y UVA es una nueva técnica quirúrgica usada en el tratamiento del queratocono. El tratamiento está basado en la activación de la riboflavina por

UVA, el cual produce radicales de oxígeno que induce la formación de enlaces químicos fuertes entre las fibras de colágeno; de esa manera incrementa la rigidez corneal⁷⁻⁸.

Algunos estudios han comunicado el aumento de la rigidez posterior al *crosslinking* con ribofla-

vina y UVA. Un estudio *in vitro* indicó que el CXL en córneas humanas aumentaba la presión real en un rango de 1.8 a 3.1 mmHg dependiendo del tipo de tonómetro (GAT, tonometría dinámica de contorno y Tonopen)³. Sin embargo, esta sobreestimación fue considerada menor a la magnitud de la esperada de cálculos teóricos⁴ a pesar de un incremento de más del 330% en la rigidez corneal después del CXL en córneas humanas⁹.

En un estudio *in vivo* la presión ocular obtenida a los 6 meses en pacientes con queratocono sometidos a CXL fue ligeramente más alta que los valores obtenidos en el preoperatorio, sin embargo este incremento no es estadísticamente significativo¹⁵.

En este estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la PIO medida por GAT y por Tonopen después de un mes de tratamiento con CXL y UVA.

Las alteraciones biomecánicas, el aumento de la rigidez corneal y en la paquimetría probablemente estarían relacionados con el cambio en la presión ocular posterior al CXL. También deberíamos tener en cuenta que durante el primer mes de tratamiento el paciente recibió un esteroide de gran penetración ocular, el cual podría estar implicado en el aumento de PIO. Al reemplazarlo la presión ocular vuelve a valores obtenidos en el prequirúrgico.

El cambio en las mediciones de PIO no estuvieron relacionadas con la edad del paciente, sexo o paquimetría preoperatoria. Ehlers y colaboradores reportaron que la tonometría de aplanación daba resultados precisos sólo cuando el espesor centro corneal era de 520 micras; cuando era más fino o más grueso registraba lecturas falsas más bajas o altas respectivamente¹⁰. Sin embargo, en este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto de la paquimetría.

A pesar de que creemos que la sobreestimación de la presión se deba a la alteración de rigidez y elasticidad causada por el CXL, no se puede excluir la posibilidad de que la PIO verdadera aumente luego del *crosslinking*. Esta posibilidad debería verificarse a través de mediciones con medios invasivos. En nuestra serie no detectamos un descontrol tensional o un aumento

significativo de la PIO que pudiera atribuirse a una hipertensión ocular inducida por esteroides.

En conclusión, después del tratamiento para el queratocono con *crosslinking*, riboflavina y UVA hubo un incremento significativo de la PIO al mes de tratamiento, medido con GAT y Tonopen para luego volver a sus valores normales a los 6 meses. Este incremento se debió probablemente al uso de corticoides de alta penetración o a un aumento en la rigidez corneal, lo cual tendría importancia clínica en los pacientes con diagnóstico o sospechosos de glaucoma y que son sometidos a este tratamiento.

Referencias

1. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385-9.
2. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23: 503-7.
3. Romppainen T, Bachmann LM, Kaufmann C, Kniestedt C, Mrochen M, Thiel MA. Effect of riboflavin-UVA-induced collagen cross-linking on intraocular pressure measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5494-8.
4. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 146-55.
5. Croxatto JO, Tytiun A, Argento C, Pfoertner T. Cambios estructurales microscópicos *in vivo* en pacientes tratados con *crosslinking* UVA por queratocono. *Arch Ophthalmol B Aires* 2008; 79(3): 33-40.
6. Argento C, Battistella M, Chiaradía P. Cross-linking: evolución de las queratometrías a lo largo de un año en queratoconos: nuestra experiencia. *Arch Ophthalmol B Aires* 2008; 79(3): 17-22.
7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-7.

8. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356-60.
9. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004; 23: 43-9.
10. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53: 34-43.
11. Mencucci R *et al.* Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: in vivo thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1005-8.
12. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, Caporossi T, Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 530-5.
13. Mazzotta C *et al.* Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007; 26: 390-7.
14. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 580-2.
15. Gkika MG, Labiris G, Kozobolis VP. Tonometry in keratoconic eyes before and after riboflavin/UVA corneal collagen crosslinking using three different tonometers. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 142-52.
16. Kymionis GD *et al.* Intraocular pressure measurements after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1724-7.