

# Cross-linking corneal en queratocono

## Corneal cross-linking in keratoconus

T. Salvador Playà, I. Sassot Cladera, M. Barbany Rodríguez, M. Rosell Raventós

### Resumen

El *cross-linking* con riboflavina (vitamina B2) es el único tratamiento dirigido a la patología de base de la ectasia corneal. Creando enlaces covalentes de colágeno, aumenta la rigidez de la córnea. Su principal indicación es la progresión del queratocono. Tiene escasas contraindicaciones, y ha demostrado ser una técnica segura y eficaz.

A partir del protocolo de Dresden, se han desarrollado múltiples protocolos, pero éste primero constituye la técnica estándar y la que ha demostrado su efectividad en series amplias y de largo seguimiento. Existen también protocolos de *cross-linking* personalizados (en función del mapa paquimétrico o combinados con queratectomía fotorrefractiva, PRK) para intentar mejorar el resultado visual.

El manejo postoperatorio es sencillo, y la presencia de línea de demarcación y "haze" sugerirán la efectividad del tratamiento.

Las complicaciones son escasas y más frecuentes en personas de más de 35 años.

Estudios controlados y randomizados muestran un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la potencia corneal refractiva (K máx.). Dada su comprobada efectividad, está especialmente indicada en el queratocono infanto-juvenil de rápida progresión, quedando por demostrar su efecto a largo plazo.

Además, al tratarse de una técnica segura, en caso de no alcanzar el objetivo, se puede plantear un retratamiento.

### Resum

El *cross-linking* amb riboflavina (vitamina B2) és l'únic tractament dirigit a la patologia de base de la ectasia corneal. Creant enllaços covalents de col·lagen augmenta la rigidesa de la còrnia. La seva principal indicació és en la progressió del queratocon. Té escasses contraindicacions i s'ha demostrat una tècnica segura i eficaç. A partir del protocol de Dresden s'han desenvolupat múltiples protocols però aquest primer constitueix la tècnica estàndard i la que ha demostrat la seva efectivitat en sèries àmplies i de llarg seguiment. Existeixen també protocols de *cross-linking* personalitzats (en funció del mapa paquimètric o combinats amb queratectomia fotorrefractiva PRK) per intentar millorar el resultat visual. El maneig postoperatori és senzill i la presència de línia de demarcació i "haze" ens suggeriran efectivitat del tractament. Les complicacions són escasses i més freqüents en persones de més de 35 anys. Estudis controlats i randomitzats mostren un efecte estadísticament significatiu en la reducció de la potència corneal refractiva (K max.). Donada la seva comprovada efectivitat està especialment indicada en queratocon infantojuvenil de ràpida progressió, quedant per demostrar el seu efecte a llarg termini. A més, en tractar-se d'una tècnica segura, en cas de no assolir l'objectiu, es pot plantejar un retractament.

### Abstract

The *cross-linking* with riboflavin (vitamin B2) is the only treatment aimed at the basic pathology of corneal ectasia. Creating covalent collagen bonds increases the rigidity of the cornea. Its main indication is in the progression of keratoconus. It has few contraindications and a safe and effective technique has been demonstrated. Based on the Dresden protocol, multiple protocols have been developed, but this first constitutes the standard technique and has demonstrated its effectiveness in large and long-term series. There are also customized *cross-linking* protocols (depending on the pachymetric map or combined with photorefractive keratectomy, PRK) to try to improve the visual result. The postoperative management is simple and the presence of demarcation line and "haze" will suggest effectiveness of the treatment. Complications are rare and more frequent in people over 35 years of age. Controlled and randomized studies show a statistically significant effect in the reduction of refractive corneal power (K max.). Given its proven effectiveness is especially indicated in keratoconus infanto-juvenile rapid progression, remaining to demonstrate its long-term effect. In addition, as it is a safe technique, in case of not reaching the objective, a retreat can be proposed.

## 4.1. Cross-linking corneal en queratocono

### Corneal cross-linking in keratoconus

**T. Salvador Playà<sup>1</sup>, I. Sassot Cladera<sup>2</sup>, M. Barbany Rodríguez<sup>2</sup>, M. Rosell Raventós<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona.

<sup>2</sup>Oftalmólogo Adjunto del Servicio de Oftalmología. Sección del Segmento Anterior. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona.

#### Correspondencia:

Toni Salvador Playà

E-mail: tonisalvador8@gmail.com

### Introducción

El *cross-linking* (CXL) con riboflavina y radiación ultravioleta de onda larga (UVA) es una técnica mínimamente invasiva que modifica el estroma corneal y aumenta su estabilidad.

Es el único tratamiento dirigido a la patología de base de la ectasia corneal. La riboflavina actúa como fotosensibilizador y protege de la penetración de la UVA en tejidos profundos, creando enlaces covalentes de colágeno intrafibrilar e interfibrilar, y aumentando la rigidez de la córnea humana en un 300%<sup>1</sup>.

### Historia

La disminución de la fuerza de cohesión interlamelar se considera un factor causal del cono en la ectasia y puede ser reforzado por *cross-linking*<sup>2</sup>. Basándose en el uso de luz UVA en odontología para dar dureza a los materiales de relleno y en el trabajo de Milne y Zika, la terapia riboflavina/UVA se adapta a la córnea por Seiler *et al.*<sup>3</sup> a mediados del año 1990. En 2003, Spoerl E, *et al.*<sup>4</sup> demuestran la eficacia clínica y la biocompatibilidad del *cross-linking* en córneas humanas. Durante el *cross-linking* se forman nuevos enlaces químicos, lo que lleva a un aumento de la resistencia corneal frente a la degradación enzimática.

### Cambios físico-químico corneales

El objetivo del CXL es alcanzar una rigidez similar a la de una córnea normal.

Los radicales de oxígeno son necesarios para que se produzca el *cross-linking* fotooxidativo. La riboflavina (vitamina B2) es uno de los más potentes productores de estos radicales. Además tiene la propiedad de absorber la radiación ultravioleta (UV). Para que se produzca el CXL, es necesario que el estroma corneal absorba la riboflavina.

Wollensak *et al.*<sup>5</sup> y Kolhlhass *et al.*<sup>6</sup> demuestran el efecto positivo del *cross-linking* sobre las propiedades biomecánicas de la córnea humana y porcina; aumenta la rigidez corneal actuando sobre todo en las 200 micras anteriores de estroma, que es donde la mayor parte de la radiación UVA es absorbida. Tras una hora de tratamiento sobre una córnea de banco de ojos, se observa la contracción de queratocitos, la condensación de la cromatina y los cuerpos apoptóticos<sup>7</sup>. Estudios de toxicidad sobre queratocitos en un modelo animal (conejo) con riboflavina al 0,1%, en solución con dextrano y 30 minutos de radiación UVA, con una longitud de onda de 370 nm y una superficie de irradiación de 3 mW/cm<sup>2</sup>, limitan la muerte celular a una profundidad de 300 μm<sup>8</sup>. Por debajo de este nivel, no se observa toxicidad del CXL, aumen-

tando la resistencia enzimática a la digestión<sup>4</sup> y la resistencia a la difusión estromal de determinados solutos, como la fluoresceína<sup>9</sup>. Por ello, el grosor corneal no debe estar por debajo de 400  $\mu\text{m}$  durante la irradiación, para no poner en riesgo el endotelio y otras estructuras intraoculares.

### Indicaciones de *cross-linking*

El *cross-linking* se debe realizar en un estadio de la enfermedad en la cual los pacientes conservando una buena agudeza visual, evidencien una progresión del queratocono: aumento de K máx. superior a 1 dioptría (Dp) en un año, aumento de miopía por encima de 3 Dp o astigmatismo mayor de 1,5 Dp en un año, aumento de la potencia corneal media superior a 1,5 en un año o reducción del mínimo grosor corneal por encima del 5% en 12 meses.

### Consideraciones especiales en edad pediátrica

La progresión de la enfermedad es más pronunciada en los jóvenes que en las personas de más edad, por lo que el CXL estará especialmente indicado. Por otro lado, el efecto del tratamiento también es más intenso.

### Contraindicaciones

Hay que tener en cuenta las siguientes contraindicaciones:

- Espesor corneal inferior a 400  $\mu\text{m}$  (descontando el epitelio).
- Infección herpética previa debida a la posible reactivación del virus.
- Infección activa. Leucomas severos. Historia de mala cicatrización. Enfermedad de superficie severa. Enfermedades autoinmunes o de tejido conectivo.

### Otras aplicaciones en oftalmología

La técnica de CXL, descrita en primer lugar para el tratamiento del queratocono, está siendo utilizada para el tratamiento de otras patologías corneales, como las ectasias posteriores a cirugía refractiva o su prevención, la degeneración marginal pelúcida, la degeneración de Terrien, la queratopatía bullosa o las úlceras corneales infecciosas. También se están realizando estudios para el tratamiento de ampollas de filtración avasculares en cirugía de glaucoma (Figura 1).



**Figura 1.** Tratamiento mediante *cross-linking* de una ampolla de filtración avascular.

### Técnica estándar: protocolo de Dresden

En 2003, Wollensak<sup>10</sup> describió el llamado protocolo de Dresden y publicó los primeros resultados del CXL como tratamiento del queratocono. Este protocolo constituye la técnica estándar y continúa siendo la única que ha demostrado en series amplias y de largo seguimiento su efectividad y persistencia en el tiempo<sup>11</sup>. Sus pasos son:

- *Desepitelización.* Se realiza mecánicamente. La utilización de alcohol al 20% no es recomendable, ya que puede interferir en la creación de radicales y enlentecer la reepitelización. Debe ser amplia, como mínimo de 8 mm, y ha de incluir la zona de ectasia.
- *Saturación de la córnea con riboflavina.* Se utiliza riboflavina al 0,1%. Para evitar el adelgazamiento corneal se usa sin dextrano en 1,1% de hidroxipropilmetilcelulosa (Figura 2). Se instila cada 2 minutos una gota que cubra toda la córnea durante 30 minutos, tras lo cual se verifica en la lámpara de hendidura con el filtro azul la presencia de riboflavina en el humor acuoso, además de valorar la distribución homogénea en el estroma corneal.



Figura 2. Riboflavina comercial sin dextrano al 0,1% en hidroxipropilmetilcelulosa.



Figura 3. Fase de irradiación durante el tratamiento estándar con *cross-linking*.

Con un paquímetro, se comprueba que el grosor de la córnea excede las 400 micras de seguridad. En caso de ser inferior, se instila riboflavina hipotónica, hasta conseguir las 400 micras de seguridad.

- *Irradiación con rayos ultravioleta A*. La radiación con UV (con una longitud de onda de 370 nm) necesaria para conseguir el efecto es de 5,4 J/cm<sup>2</sup>. En la técnica estándar, esto significa 3 mW/cm<sup>2</sup>, aplicado en 30 minutos (Figura 3). Durante este tiempo, se debe ir instilando riboflavina isotónica en intervalos regulares, para evitar la desecación, así como un anestésico ocasional si se precisa.

## Técnicas de CXL alternativas

### Protocolos acelerados

Con el fin de poder acortar la duración del tratamiento, han surgido protocolos acelerados alternativos. Estos se basan en la



Figura 4. Emisor de radiación ultravioleta programado para un tratamiento acortado de 10 minutos a 9 mW.

aplicación de la Ley de Bunsen-Roscoe<sup>12</sup>, que teóricamente consigue el mismo efecto fotoquímico manteniendo una irradiación total constante de 5,4 J/cm<sup>2</sup> (el mismo valor que en el protocolo estándar), en base a incrementar la intensidad UVA y, de forma inversa, disminuir la duración de irradiación UVA. Sin embargo, este principio tiene un factor limitante, la necesidad de oxígeno para una correcta reacción fotoquímica<sup>13</sup>. Por ello, hasta el momento, solamente han demostrado resultados similares a los obtenidos con el protocolo clásico los protocolos que reducen el tiempo a 10 minutos de exposición con intensidades UVA de 9 mW/cm<sup>2</sup> (Figura 4)<sup>14</sup>.

### Protocolos combinados con cirugía refractiva

En los últimos años, se han publicado diferentes protocolos que combinan la cirugía refractiva (habitualmente una PRK transepitelial) que modifica la forma del cono y después aplica el CXL, para reforzar el estroma y frenar el avance de la ectasia corneal. Entre ellos, los más conocidos son los protocolos de Creta (PTK + CXL)<sup>15</sup>, Atenas (PRK topografiada parcial + CXL)<sup>16</sup> y los basados en PRK transepitelial guiada por un frente de ondas + CXL<sup>16</sup>. En función del protocolo y del estado de la córnea en cuestión, se personalizan las micras de tratamiento y la corrección del cilindro o de las aberraciones corneales que se quieran tratar.

### Protocolos de CXL personalizado

En los últimos meses, se han publicado protocolos que incluyen un nuevo sistema de aplicación de CXL personalizado, donde se ajusta la cantidad de energía irradiada en función del mapa

paquimétrico<sup>17</sup>. De esta manera, se consigue más efecto de aplanamiento corneal y de aumento de resistencia en las áreas más débiles del cono. Este tratamiento se puede combinar también con una PRK topoguiada para optimizar el resultado visual. Sin embargo, faltan resultados a corto, medio y largo plazo respecto a la predictibilidad y la estabilidad refractiva, así como respecto a la progresión de la enfermedad.

### Otros tratamientos combinados

El CXL también se puede combinar con otras cirugías, como pueden ser la implantación de anillos intraestromales (sintéticos o de tejido alogénico<sup>18</sup>), donde se puede instilar la riboflavina en el mismo bolsillo creado para el anillo. También, en casos de queratocono estable con un defecto esférico o un astigmatismo regular residual, se puede implantar una lente fáquica o pseudo-fáquica con o sin toricidad.

### Tratamientos de CXL adaptados para córneas finas

Hay un gran número de pacientes afectados de queratocono con signos de progresión donde no se puede realizar una técnica estándar debido a que presentan una paquimetría inferior a 400 micras.

Estos pacientes se pueden beneficiar de diferentes maniobras que buscan incrementar unas micras el grosor corneal. Entre ellas está el uso de riboflavina hipotónica o la aplicación de una lente de contacto sin filtro UV<sup>19</sup> durante el tratamiento con CXL. La lente de contacto incrementa la paquimetría en unas 90 micras, y debe estar previamente impregnada con riboflavina para que haga su función.

### Manejo postratamiento

Al finalizar el tratamiento, se lavan los restos de riboflavina y se coloca una lente de contacto terapéutica. Se prescriben tópicamente antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o esteroides, además de analgesia oral y un suplemento de lágrima artificial.

Se realiza el primer control a los 2-3 días, cuando se retira la lente de contacto, si el epitelio se ha regenerado. Se retira el antibiótico y los AINE, si fuese el caso, y se sustituyen por corticosteroides de superficie, que se dejan durante 4-6 semanas.

En el control postoperatorio, al cabo de un mes, hay que buscar la línea de demarcación con lámpara de hendidura (Figura 5) y, en



Figura 5. Línea de demarcación al mes del tratamiento a medio estroma.

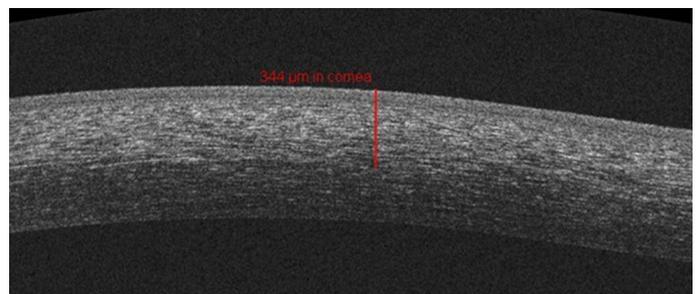


Figura 6. Línea de demarcación de la Figura 5 captada y medida con tomografía de coherencia óptica (OCT) corneal.

caso de disponibilidad, con la tomografía de coherencia óptica (OCT) de segmento anterior (Figura 6). Su presencia y profundidad indicarán la efectividad del tratamiento. Es frecuente y deseable, ya que indica una efectividad, un cierto enturbiamiento estromal (*haze*) los primeros meses. Este puede producir una disminución transitoria de la agudeza visual de unas dos líneas.

Los pacientes pueden usar su lente de contacto habitual cuando se considere que la superficie está completamente restaurada, aunque nunca antes de un mes después del tratamiento.

Las visitas de control se espaciarán entre 4-6 meses y un año, en función de cada caso, y en cada visita, se realizará una refracción óptica, topografía, paquimetría y contaje endotelial.



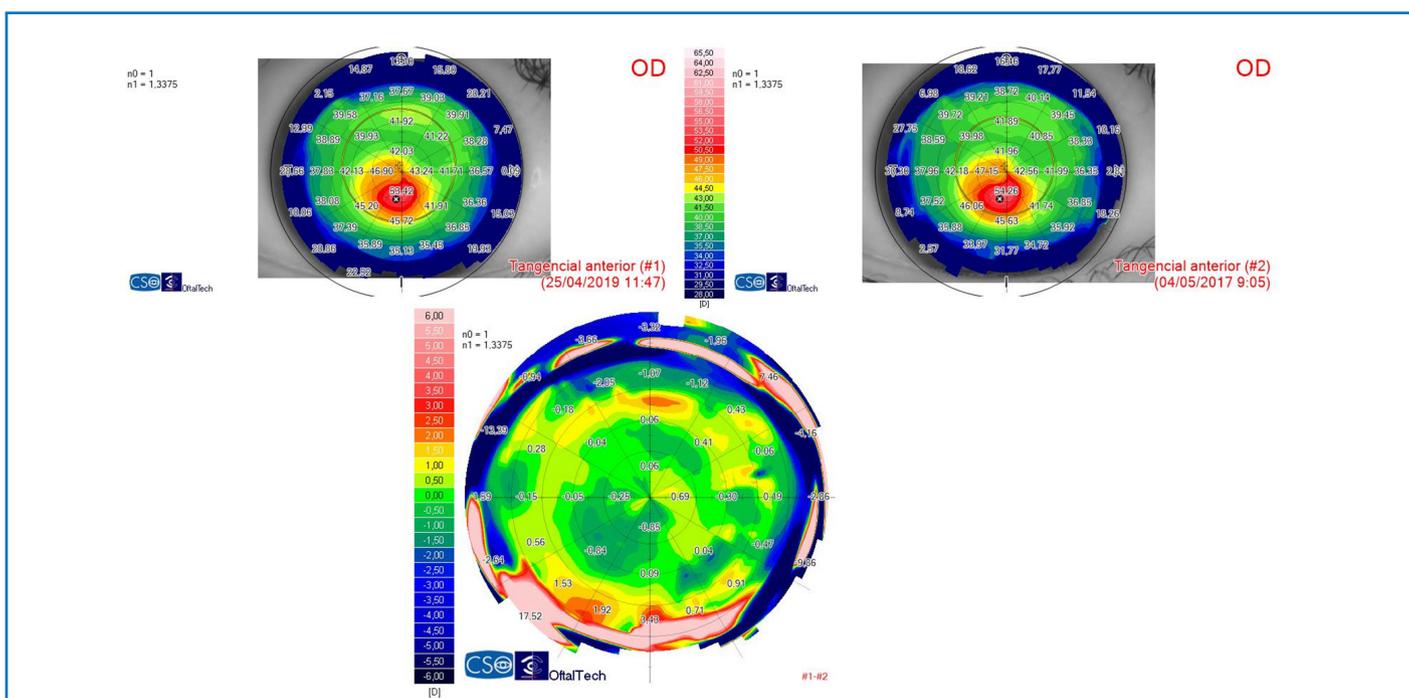
**Figura 7.** Complicaciones del *cross-linking* corneal: **(A)** Defecto epitelial por retraso de epitelización. **(B)** Infiltrados estériles periféricos. **(C)** Queratitis intersticial inflamatoria con "haze".

### Complicaciones

Su incidencia se estima alrededor de un 3%<sup>20</sup> y son más frecuentes en pacientes mayores de 35 años. Entre las complicaciones referenciadas se encuentran los defectos epiteliales persistentes o un retraso en la epitelización, los infiltrados estériles periféricos y la queratitis intersticial inflamatoria (Figura 7). Otras complicaciones muy poco frecuentes son la descompensación endotelial, la uveítis anterior, melting corneal, queratitis infecciosa, daño limbar o reactivación de una queratitis herpética.

### Resultados

Se debe recordar que el objetivo primario de la aplicación del CXL en el queratocono es frenar la evolución. Los estudios controlados y aleatorizados<sup>21,22</sup> muestran todos ellos un efecto estadísticamente significativo en la disminución de la potencia corneal refractiva (Figura 8), que se estabiliza en unas 2 dioptrías cuando en el ojo contralateral, usado como control y sin tratar, siguió aumentando la K máx. Algunos además encuentran una mejoría en la mejor



**Figura 8.** Aplanamiento moderado dos años después del *cross-linking* visto en topografía anterior de seguimiento.

agudeza visual no corregida y una disminución de la corrección requerida. Si se revisan los metaanálisis<sup>23</sup> de las publicaciones y las revisiones Cochrane<sup>24</sup>, también se encuentra un efecto de aplanamiento sobre la córnea, con evidencia científica suficiente para que su uso haya sido aprobado por diferentes agencias de salud pública, incluyendo la *Food and Drug Administration* (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos). Dada su comprobada efectividad, está especialmente indicada en los queratoconos infanto-juveniles de rápida progresión. Queda, sin embargo, por demostrar su efecto a largo plazo. Otro efecto positivo será, con el tiempo, la disminución de queratoplastias por queratocono.

Existe aproximadamente un 8% de tratamientos que no alcanzan el objetivo y siguen progresando. En estos casos, se puede plan-tear de nuevo el tratamiento.

## Bibliografía

- Spörl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. Artificial stiffening of the cornea by induction of intrastromal cross-links. *Ophthalmologe*. 1997;94:902-6.
- Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:156-62.
- Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:822-5.
- Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29:35-40
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:1780-5.
- Kohlhass M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:279-83.
- Dhaliwal JS, Kaufman SC. Corneal collagen cross-linking: a confocal electron, and light microscopy study of eye bank corneas. *Cornea*. 2009;28:62-7.
- Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavine/UVA treatment. *Cornea*. 2004;23:43-9.
- Stewart JM, Schultz DS, Lee OT, Trinidad ML. Collagen cross-links reduce corneal permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1606-12.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620-7.
- Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8145651.
- Bunsen R, Roscoe HE. Photochemische untersuchungen. *Poggendorff's Annalen*. 1855;96:373-94.
- Kymionis GD, Tsoularas KI, Liakopoulos DA, Grentzelos MA, Paraskevopoulos TA, Zacharioudaki ME, et al. Corneal stromal demarcation line determined with anterior segment optical coherence tomography following a very high intensity corneal collagen cross-linking protocol. *Cornea*. 2015;34:664-7.
- Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, et al. Accelerated (9-mW/cm<sup>2</sup>) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea*. 2014;33:769-73.
- 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;40:1439-45.
- Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Epithelial remodeling after partial topography-guided normalization and high-fluence short-duration crosslinking (Athens protocol): results up to 1 year. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1597-602.
- Kanellopoulos AJ. Management of progressive keratoconus with partial topography-guided PRK combined with refractive, customized CXL - a novel technique: the enhanced Athens protocol. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:581-8.
- Jacob S, Patel SR, Agarwal A, Ramalingam A, Saijmol AI, Raj JM. Corneal allogenic intrastromal ring segments (CAIRS) combined with corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 2018;34:296-303.
- Mazzotta C, Jacob S, Agarwal A, Kumar DA. In vivo confocal microscopy after contact lens-assisted corneal collagen cross-linking for thin keratoconic corneas. *J Refract Surg*. 2016;32:326-31.
- Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol*. 2011;2011:869015.
- Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:5652.
- O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1519-24.
- Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:78.
- Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010621.