

Cross-linking en la edad pediátrica

Cross-linking in pediatric keratoconus

N. Planas Domènech, N. Barnils García

Resumen

El queratocono (QC) pediátrico se manifiesta antes de los 18 años y presenta unas características específicas en comparación con el adulto. Se suele diagnosticar en un estadio más evolucionado, se asocia a más incidencia de alergia y progresa de forma más rápida que el QC adulto. Además, hay más dificultad en su diagnóstico y en su seguimiento.

El *cross-linking* (CXL) trata el QC aumentando la rigidez de las fibras de colágeno de la córnea mediante la activación de la riboflavina con radiación ultravioleta A (UVA). Es un método efectivo para detener la progresión del QC, manteniendo la estabilidad visual, refractiva y topográfica, tanto en adultos como en la edad pediátrica, como se puede comprobar en la bibliografía.

Resum

El queratocon (QC) pediàtric es manifesta abans dels 18 anys i presenta unes característiques específiques en comparació amb l'adult. Es sol diagnosticar en un estadi més evolucionat, s'associa a més incidència d'al·lèrgia i progressa de forma més ràpida que el QC adult. A més a més, hi ha més dificultat en el diagnòstic i en el seguiment.

El *cross-linking* (CXL) tracta el QC augmentant la rigidesa de les fibres de col·lagen de la còrnia mitjançant l'activació de la riboflavina amb radiació ultraviolada A (UVA). És un mètode efectiu per aturar la progressió del QC, mantenint l'estabilitat visual, refractiva y topogràfica, tan en adults com en la edat pediàtrica, com es pot comprovar a la bibliografia.

Abstract

Pediatric keratoconus (QC) manifests before the age of 18 and has specific characteristics compared to the adult. It is often more advance at diagnosis, is associated with more incidence of allergy and may progress more rapidly than adult QC. In addition, the diagnosis and follow-up are complicated. *Cross-linking* (CXL) treats the QC by strengthening the collagen fibers of the cornea by activating the riboflavin with ultraviolet A (UVA) radiation. It is an effective method to halt the progression of QC, maintaining visual, refractive and topographic stability, both in adults and in pediatric age as we can read in the literature.

4.2. Cross-linking en la edad pediátrica

Cross-linking in pediatric keratoconus

N. Planas Domènech^{1,2}, N. Barnils García²

¹Facultativo Especialista de Oftalmología. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

²Facultativo Especialista de Oftalmología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Núria Planas Domènech

E-mail: nplanas@sjdhospitalbarcelona.org

Introducción

El queratocono es una enfermedad ectásica no inflamatoria, progresiva, bilateral y asimétrica¹. Se produce una inestabilidad mecánica de las fibras de colágeno de la córnea y, como consecuencia, un adelgazamiento e incremento de la curvatura corneal².

El CXL se originó en el año 2003, siendo descrito por primera vez por el Dr. Wollensack, en la Universidad de Dresden, Alemania. La técnica radica en usar la riboflavina como un fotosensibilizante, a través de la cual, la radiación ultravioleta (UV) generará nuevos enlaces covalentes que darán mayor rigidez a la córnea y, en consecuencia, una detención de la progresión de la ectasia^{3,4}. Hasta el momento, es el único medio descrito para actuar en la fisiopatología del QC (Figura 1).

Técnica y protocolos

Existen diversos protocolos de tratamiento⁵: el protocolo de CXL estándar (Dresden), el CXL acelerado (A-CXL) y el CXL transepitelial (T-CXL)/iontoforesis.

El protocolo de Dresden se inicia con la retirada del epitelio corneal en un diámetro de 8-9 mm para, posteriormente, aplicar

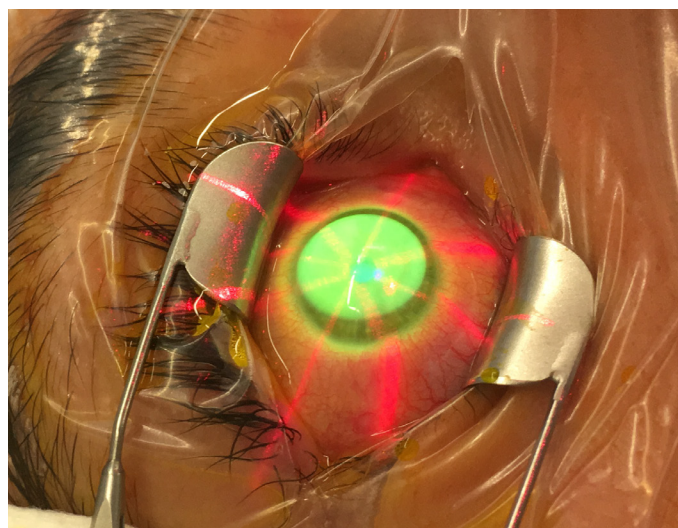


Figura 1. Fase de radiación ultravioleta en el tratamiento con cross-linking (CXL).

una solución de riboflavina al 0,1% isotónica y dextrano al 20%, que actuará como fotosensibilizador. Se instila una gota cada 2 minutos durante 30 min. Posteriormente se aplica la luz ultravioleta A (UVA) durante 30 minutos⁵. Es el protocolo más estudiado y usado en la edad pediátrica.

El A-CXL intenta acortar el tiempo y aumentar la potencia de la luz ultravioleta manteniendo la misma seguridad y eficacia. En estos protocolos, se reduce el tiempo de aplicación de la riboflavina y el de luz UVA, por lo que es más fácil realizarlos con anestesia local.

El T-CXL se realiza sin desepitelizar la córnea^{5,6}. De esta manera, se intentan evitar complicaciones, como el dolor postoperatorio, la recuperación visual, los infiltrados corneales, las infecciones y el reticulado corneal (*haze*)⁷. La limitación del T-CXL es que el epitelio dificulta la difusión de la riboflavina hacia el estroma corneal. Así pues, la penetración estromal de la vitamina parece ser el principal factor que limita la eficacia de los procedimientos transepiteliales⁸.

El CXL transepitelial con iontoforesis aplica bajas dosis de corriente eléctrica antes de la instilación de riboflavina, para favorecer la penetración en el estroma corneal⁶. Esta técnica intenta evitar el desbridamiento epitelial y además acorta el tiempo del procedimiento⁵.

Resultados

El protocolo estándar de CXL ha demostrado detener con éxito la progresión del QC y reducir los valores de queratometría en adultos⁶. Desde la primera publicación en una población pediátrica en 2011⁹, numerosas publicaciones han demostrado que el protocolo estándar de CXL *epitelio-off*, el protocolo de Dresden, es tan seguro y efectivo para el tratamiento del QC progresivo en niños y adolescentes como en adultos^{1,6}. En el mayor estudio¹⁰ hasta la fecha, se concluyó que el tratamiento con CXL sigue siendo eficaz para estabilizar el QC durante más de dos años en la mayoría de los ojos pediátricos, sin embargo, el seguimiento a largo plazo (más allá de los cuatro años) reveló que algunos ojos mostraban características que sugerían una reversión del aplanamiento queratomético. En el estudio con el seguimiento más largo¹¹, el 80% de los ojos permanecieron estables diez años después del CXL.

El número de publicaciones que evalúan los resultados del protocolo de T-CXL y A-CXL en pacientes pediátricos también continúan aumentando, aunque no hay ninguno con un seguimiento mayor de 24 meses⁶.

No hay estudios randomizados de ojos contralaterales comparando la realización del tratamiento en el momento del diagnóstico, con la realización del tratamiento cuando se detecta la progresión.

Sin embargo, debido a la rápida y severa progresión del QC en niños y adolescentes, la mayoría de los autores sugieren proceder con el tratamiento en el momento del diagnóstico^{6,12}. Se han publicado progresiones desde 2,6 dioptrías (DP) en siete semanas hasta 5 D en un año¹³, y una progresión del 88% en 12 meses¹². Esta drástica progresión justifica el comienzo del tratamiento en el momento del diagnóstico, a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los pacientes adultos, en los cuales se prefiere un enfoque más conservador al inicio en cuanto a su manejo¹⁴.

Al observar los estudios del CXL a largo plazo^{10,11,15} junto con la tasa de progresión del QC en niños, es probable que un porcentaje mucho mayor de pacientes de los estudios hubieran requerido cirugías mayores, como la queratoplastia, si no se hubiera realizado CXL¹⁴. Todos estos estudios han demostrado, tanto estadística como clínicamente, que el CXL con el protocolo de Dresden detiene la progresión del QC al tiempo que efectúa un aplanamiento de la córnea y una mejoría visual variable, y disminuye significativamente la necesidad de queratoplastia debida al QC¹⁴.

Eficacia

Después del protocolo estándar de CXL *epitelio-off*, la mayoría de los pacientes pediátricos experimentan un aplanamiento de la queratometría más pronunciada hasta diez años después del procedimiento^{1,10-12}. En contraste, estudios publicados que evalúan el efecto del T-CXL proporcionan una evidencia contradictoria, con algunos que muestran un efecto comparable^{16,17} o menos pronunciado¹⁸, e incluso una regresión topográfica de 9 a 12 meses después del procedimiento transepitelial^{19,20}. La ventaja del T-CXL es que ofrece un tratamiento mínimamente invasivo con un mejor perfil potencial de seguridad, debido al epitelio intacto. Sin embargo, dado su menor efecto, el T-CXL puede ser reservado para su uso en pacientes que presenten estadios iniciales de la enfermedad o en poblaciones de pacientes específicas, como en aquellos que tienen síndrome de Down y otras consideraciones especiales, que pueden plantear dificultades con el cumplimiento postoperatorio⁶.

Efectos topográficos

La respuesta a CXL en pacientes pediátricos parece ocurrir con mayor fuerza en pacientes con córneas más delgadas (por debajo de 450 μm)^{21,22} y conos ubicados centralmente¹³. Se ha observado

un aplanamiento inicial de la córnea durante los primeros tres meses posteriores al procedimiento¹⁰, y se ha sugerido que puede ser el resultado de la remodelación epitelial temprana²³. Más allá del primer año y durante los primeros dos años posteriores al protocolo estándar de CXL *epitelio-off*, el 25% de los pacientes permanecen estables, y más del 60% muestran una regresión, que se manifiesta como un aplanamiento promedio de 1,5 D en la queratometría más pronunciada, mientras que del 11 al 20% no muestra respuesta al tratamiento, con progresión de la elevación de la córnea^{1,6,10,12}.

Se ha observado un detenimiento del efecto de aplanamiento después de dos años del procedimiento, y tres años después, del 20 al 50% de los pacientes pueden continuar la progresión de la elevación de la córnea, a pesar de la mejora inicial¹⁰⁻¹², indicando un efecto transitorio del CXL en esta población que puede no ser suficiente para detener total y permanentemente la progresión⁶. Algunos factores identificados como influyentes en la progresión del QC a largo plazo después del CXL son la ubicación paracentral del cono y la paquimetría más delgada, por debajo de 450 μm ⁶. Entre los factores asociados a la progresión del QC, a pesar del CXL, se encuentra el frotamiento ocular persistente, asociado en muchos casos a queratoconjuntivitis vernal. Por tanto, es importante asegurarse del control de la enfermedad subyacente, y se debe aconsejar al paciente que deje de frotarse los ojos⁵.

Hay muy pocos casos de retratamiento publicados en la literatura. En una serie recientemente publicada de 62 ojos de pacientes pediátricos, dos niños mostraron una progresión de hasta 3,2 D en Kmax. en la visita de seguimiento de 36 meses, requiriendo retratamiento. Ambos pacientes experimentaron una estabilización de los valores de Kmax. 12 meses después del retratamiento¹¹.

El T-CXL también ha demostrado detener la progresión en hasta el 80% de los pacientes, y en algunos estudios, también se ha demostrado que mejora los valores de queratometría en un grado comparable con el protocolo estándar de Dresden^{16,17}. Sin embargo, la mejora de los valores de queratometría con el T-CXL no se ha visto tan consistentemente como con el protocolo estándar de Dresden¹⁹, y la regresión topográfica ha sido documentada de 9 a 12 meses después del procedimiento¹⁹⁻²⁰.

Los estudios sobre A-CXL son escasos y con pequeños grupos de pacientes. Sin embargo, los resultados son prometedores, en tér-

minos de mejora, en los valores de queratometría, especialmente en aquellos protocolos que utilizan periodos de exposición más largos (9 y 10 minutos)^{24,25}, en comparación con exposiciones mucho más cortas²⁶.

Efectos refractivos

Aunque el efecto más relevante del CXL es detener la progresión de la enfermedad, se puede observar una mejora refractiva tras todos los protocolos de CXL. La agudeza visual no corregida y corregida puede mejorar un promedio de una a dos y dos a tres líneas, respectivamente, desde un 30 a un 60% de los pacientes a los dos años^{12,13}, y un 69% a los cuatro años¹⁰ del protocolo estándar de Dresden. También puede haber una reducción significativa en las aberraciones de alto orden, específicamente en el coma y la aberración esférica^{1,12,21}. Los cambios en la agudeza visual después del T-CXL son menos significativos clínicamente^{17,19}, ocasionalmente sin cambios¹⁶. En los protocolos de A-CXL, los cambios refractivos también son menores, pero más evidentes, después de exposiciones más largas (9-10 minutos)²⁴⁻²⁶.

Seguridad

La queratitis microbiana después de CXL es poco frecuente, pero se ha reportado tanto tras protocolos estándar como acelerados en la población pediátrica. Aunque la mayoría de los casos han ocurrido después de la eliminación del epitelio, la queratitis microbiana también se ha reportado después de T-CXL y A-CXL⁶. La mayor serie reportada de queratitis microbiana después de CXL fue publicada recientemente por Maharana *et al.*, que describió siete casos de queratitis microbiana en 532 procedimientos de CXL²⁷.

No se han reportado otras complicaciones mayores después de diferentes protocolos de CXL, excepto *haze* transitorio, que generalmente se resuelve después del tratamiento con esteroides tópicos, aunque puede persistir en un 3% de los pacientes⁶.

Hay una disminución transitoria en la paquimetría más delgada durante los primeros seis meses posteriores al procedimiento, que vuelve a la línea de base después de un año^{1,6}. Los recuentos de células endoteliales se han mantenido sin afectación durante un periodo de seguimiento de seis años en todos los protocolos⁶.

Conclusiones

El CXL en adultos es, sin lugar a duda, un procedimiento necesario para prevenir la progresión del QC. En comparación con el QC adulto, el QC pediátrico ha demostrado ser más agresivo y más rápidamente progresivo. Por lo tanto, el tratamiento con CXL tiene un papel claro en la prevención de la progresión del QC en niños, y la experiencia mundial con la técnica ha demostrado que no es un procedimiento experimental¹⁴. Por lo tanto, se debe ofrecer CXL a todos los niños que presenten QC para que se pueda intentar un tratamiento precoz, pues su retraso puede causar un deterioro visual irreversible a largo plazo.

Bibliografía

- McAnena L, O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *J AAPOS*. 2015;19:228-32.
- Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30:223-32.
- Oxlund H, Simonsen AH. Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. *Acta Ophthalmol*. 1985;63:666-9.
- Kenney MC. Causes of keratoconus. En: Boxer Wachler BS, ed. *Manejo moderno del Queratocono*. Nueva Delhi: Jaypee-Highlight Medical Publisher; 2009. p. 5-10.
- Peris C, Alejandre N. Tratamiento estándar mediante Crosslinking. En: *Actualización en Queratocono*. Grupo Español de Córnea y Superficie Ocular (GESOC); 2018. Cap. 13.
- Perez-Straziota C, Gaster RN, Rabinowitz YS. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus Review. *Cornea*. 2018;37:802-9.
- Dhawan S, Rao K. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol*. 2011;2011:869015.
- Bottos KM, Schor P, Dreyfuss JL, Nader HB, Chamon W. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74:348-51.
- Soeters N, Van der Lelij A, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal crosslinking for progressive keratoconus in four children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48 Online:e26-29.
- Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, Natarajan R, Iyer G, Srinivasan B, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients-long-term results. *Cornea*. 2017;36:138-43.
- Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Bagaglia S, Caporossi O, Villano A, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results. *Cornea*. 2018;37:560-66.
- Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012;28:753-8.
- Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg*. 2014;30:454-60.
- Lalgudi VD, Nischal KK. Pediatric corneal collagen cross-linking for keratoconus: not an experimental procedure. *J AAPOS*. 2019;23:63-5.
- Zotta PG, Diakonis VF, Kymionis GD, Grentzelos M, Moschou KA. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *J AAPOS*. 2017;21:397-401.
- Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013;32:597-601.
- Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1164-70.
- Eraslan M, Toker E, Cerman E, Ozarslan D. Efficacy of epithelium-off and epithelium-on corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2017;43:155-61.
- Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg*. 2012;28:763-7.
- Soeters N, Wisse RP, Godefröoij 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;159:821-8.e3.
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012;31:227-31.
- Ulusoy DM, Goktas E, Duru N, Özköse A, Ataş M, Yuvacı I, et al. Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:319-25.
- Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. Epithelial and stromal remodeling after corneal collagen cross-linking evaluated by spectral-domain OCT. *J Refract Surg*. 2014;30:122-7.
- Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int*. 2014;2014:894095.
- Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31:11-8.
- Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg*. 2014;30:843-9.
- Maharana PK, Sahay P, Sujeeth M, Singhal D, Rathi A, Titiyal JS, et al. Microbial keratitis after accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea*. 2018;37:162-7.