

Cross-linking corneal para el tratamiento del queratocono: resultados clínicos en el Hospital Clínic de Barcelona

Corneal cross-linking for treating keratoconus: clinical outcomes at Hospital Clínic de Barcelona

S. Feu-Basilio, N. Sabater-Cruz, F. Spencer, J. Peraza, R. Quintana, C. Rocha de Losada, J. Torras

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Correspondencia:

Silvia Feu Basilio

E-mail: SFEU@clinic.cat

Resumen

Introducción: El queratocono es una ectasia corneal progresiva potencialmente invalidante que afecta a pacientes jóvenes. El *cross-linking* corneal (CXL) ha demostrado frenar su progresión. El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados clínicos de pacientes con queratocono que recibieron CXL en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB).

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de los pacientes con queratocono sometidos a CXL en el HCB entre diciembre de 2010 y julio de 2019.

Resultados: Se realizaron 27 procedimientos de CXL en 27 ojos de 24 pacientes. Se analizaron los 22 ojos con seguimiento mayor a 1 año. Comparando la visita preoperatoria vs la postoperatoria al año, los pacientes tuvieron de media: paquimetría en el punto más fino de $455\pm 31,1$ vs $438,0\pm 39,8$; queratometría máxima de $51,2\pm 4,0$ vs $50,8\pm 5,0$; mejor agudeza visual corregida de $0,7\pm 0,21$ vs $0,7\pm 0,19$; y astigmatismo queratométrico de $2,1\pm 1,8$ vs $2,2\pm 1,7$. En ningún caso se detectó progresión clínica ni complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Conclusión: Los resultados del estudio son equiparables a las series publicadas y apoyan la eficacia del CXL como tratamiento para frenar la progresión del queratocono.

Palabras clave: *Cross-linking*. Queratocono. Córnea.

Resum

Introducció: El queratocon és una ectàsia corneal progressiva potencialment invalidant que afecta a pacients joves. El *cross-linking* corneal (CXL) ha demostrat frenar la seva progressió. L'objectiu d'aquest treball és avaluar els resultats clínics de pacients amb queratocon que van rebre CXL a l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB).

Materials i mètodes: Es va realitzar un estudi observacional descriptiu retrospectiu dels pacients amb queratocon sotmesos a CXL al HCB entre Desembre del 2010 i Juliol del 2019.

Resultats: Es van realitzar 27 CXL en 27 ulls de 24 pacients. Es van analitzar els 22 ulls amb seguiment superior a 1 any. Comparant la visita preoperatoria vs la postoperatoria a l'any, els pacients van tenir de mitja: paquimetria en el punt més fi de $455\pm 31,1$ vs $438,0\pm 39,8$; queratometria màxima de $51,2\pm 4,0$ vs $50,8\pm 5,0$; millor agudeza visual corregida de $0,7\pm 0,21$ vs $0,7\pm 0,19$; astigmatisme queratomètric de $2,1\pm 1,8$ vs $2,2\pm 1,7$. En cap cas va haver-hi progressió clínica ni complicacions relacionades amb el procediment.

Conclusió: Els resultats de l'estudi són equiparables a les series publicades i donen suport a l'eficàcia del CXL com a tractament per frenar la progressió del queratocon.

Paraules clau: *Cross-linking*. Queratocon. Còrnia.

Abstract

Introduction: Keratoconus is a progressive corneal ectasia potentially invalidating that affects young patients. It has been reported that corneal cross-linking (CXL) could stop its progression. The aim of this paper is to evaluate the clinical results of patients with keratoconus treated with CXL at Hospital Clínic de Barcelona (HCB).

Materials and methods: An observational retrospective descriptive study of patients with keratoconus that underwent CXL at HCB between December 2010 and July 2019 was conducted.

Results: A total of 27 CXL were performed in 27 eyes of 24 patients. 22 eyes had more than 1 year follow-up and were analyzed. Comparing the preoperative visit vs the 1 year postoperative visit, patients had in average: thinnest pachymetry of 455 ± 31.1 vs 438.0 ± 39.8 ; maximum keratometry of 51.2 ± 4.0 vs 50.8 ± 5.0 ; best corrected visual acuity of 0.7 ± 0.21 vs 0.7 ± 0.19 ; and keratometric astigmatism of 2.1 ± 1.8 vs 2.2 ± 1.7 . There was no clinical progression in any case, as well as no complications associated to the procedure.

Conclusion: The results of this study are comparable with the published series and support the efficacy of CXL as a treatment to halt the progression of keratoconus.

Key words: Cross-linking. Keratoconus. Cornea.

Introducción

El queratocono (QC) es un trastorno ocular degenerativo y ectásico que habitualmente se inicia entre los 10 y los 30 años. Se manifiesta como un adelgazamiento central o paracentral del estroma corneal, acompañado de un aumento progresivo de la curvatura corneal, provocando un astigmatismo irregular creciente. La consiguiente pérdida progresiva de la agudeza visual produce un importante impacto en la calidad de vida^{1,2}.

Existen diversos tratamientos para esta patología, aunque la mayoría de ellos – gafas, lentes de contacto rígidas, anillos intraestromales – solo permiten mejorar la agudeza visual sin conseguir frenar la progresión. El trasplante de córnea se reserva para casos de QC avanzados. La queratoplastia penetrante (QPP) y la queratoplastia lamelar anterior (DALK) son las técnicas más utilizadas en la actualidad^{2,3}.

La reticulación (o *cross-linking*) del colágeno corneal es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo aprobado por la FDA en 2016⁴ que se utiliza como tratamiento para diferentes patologías corneales como la ectasia post-LASIK, degeneración marginal pelúcida (PMD), infecciones o causticaciones corneales, queratopatía bullosa y otras formas de edema corneal, así como el queratocono^{3,5}. En el caso del QC, se considera actualmente como el único tratamiento disponible que puede frenar la progresión o incluso revertir la enfermedad en fases iniciales^{2,3}.

Aunque no existe consenso, se han propuesto diferentes parámetros para definir la progresión del QC. El cumplimiento de un criterio marcaría la indicación de CXL. Los más aceptados son: incremento de 1 o más dioptrías de la queratometría máxima (Kmax), aumento mayor o igual a 1 dioptría del cilindro corneal, aumento de 0,5 o más dioptrías del equivalente esférico en un año, o reducción del espesor corneal central $\geq 5\%$ en el punto más fino en 3 tomografías consecutivas en 6 meses^{4,6}.

Para realizar el CXL corneal se requiere la instilación tópica de riboflavina (vitamina B₂) en el ojo afecto, seguida de la exposición a luz ultravioleta A. De esta manera se provoca la producción de especies de oxígeno reactivo que generan reacciones químicas en el estroma corneal que convierten los monómeros de colágeno a polímeros entrecruzados. El resultado final es el fortalecimiento de los enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno corneal, que provoca un aumento de la rigidez corneal^{2,4,5}.

El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados clínicos obtenidos tras el tratamiento del QC con CXL corneal en nuestro centro

y compararlos con los descritos en la literatura. El objetivo final es revisar la eficacia actual de este procedimiento a medio plazo en los pacientes con QC.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio de tipo descriptivo retrospectivo, no intervencionista, de análisis de datos y cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (HCB/2019/0814).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de edad con queratocono no estable (con progresión) sometidos a tratamiento de CXL corneal en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (HCB) entre diciembre de 2010 y julio de 2019.

Se recogieron los siguientes datos clínicos: datos demográficos, diagnóstico, medidas queratométricas (paquimetría más fina y queratometría máxima de la cara anterior de la córnea – Kmax –), mejor agudeza visual corregida (MAVC, escala decimal) y astigmatismo refractivo en la visita preoperatoria y la visita de control al año. También se recolectaron los datos sobre el procedimiento: fecha, tipo de riboflavina administrada, epitelio (“on” versus “off”), tiempo de irradiación, intensidad y complicaciones registradas. La información se recogió en una base de datos especialmente diseñada para este proyecto. Todos los datos personales fueron anonimizados y se ha mantenido la total confidencialidad con relación a los pacientes, conforme a la normativa europea de protección de datos, Reglamento (UE) 216/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016 (RGPD).

Se siguió el protocolo convencional de Dresden – desepitelización, instilación de riboflavina (0,1% en solución de dextrano al 20%) durante 30 minutos e irradiación con UVA de 370 nm a una potencia de 3 mW/cm² durante otros 30 minutos³ – y variantes de este con menor tiempo de irradiación. El aparato de CXL fue Peschke CXL system (CCL-Vario Crosslinking; Peschke Meditrade GmbH, Zurich, Switzerland). A partir de 2018 se cambió a PXL Sapphire 318 (Ophtec).

Para la discusión se efectuó una búsqueda bibliográfica sobre el rol del CXL corneal en PubMed (MEDLINE) y Cochrane Library. La búsqueda se ciñó a artículos publicados en los últimos seis años con el objetivo de evaluar publicaciones y actualizaciones recientes.

Resultados

Se recogieron los datos de un total de 27 procedimientos de CXL realizados en 27 ojos de 24 pacientes en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona entre diciembre de 2010 y julio de 2019. De los 24 pacientes, 6 eran mujeres y 18 hombres. La media de edad en el momento de la intervención era de 32,5 años \pm 9,06, con un rango de 21 a 47 años.

En todos los casos la indicación fue progresión de QC; 3 pacientes recibieron tratamiento en ambos ojos. De los 21 pacientes en los que sólo se trató un ojo, 14 tenían QC (estable) en el ojo adelfo, 1 tenía degeneración marginal pelúcida en su ojo adelfo que requirió un trasplante de córnea tipo DALK y 6 presentaban ojo adelfo sano.

Los 27 CXL se realizaron en un total de 7 sesiones – dos en 2010 y una en 2011, 2015, 2017, 2018 y 2019 – con un rango de 2 a 6 ojos por sesión. Todos los casos fueron *epi-off* (con desepitelización corneal); en ningún caso se registraron complicaciones relacionadas con el procedimiento. La riboflavina administrada fue en la mayoría de casos isotónica; el tiempo de irradiación ultravioleta (UVA) así como la intensidad de energía variaron según las sesiones. En la Tabla 1 se detallan los protocolos utilizados.

En 5 casos el seguimiento fue inferior a un año y, por lo tanto, no fueron incluidos en la comparación de resultados entre la visita preoperatoria y al año del CXL. La media de los valores preoperatorios de estos casos con tiempo de seguimiento insuficiente

	Visita preoperatoria	Visita al año del CXL
Paquimetría más fina (micras)	455 \pm 31,1	438,0 \pm 39,8
Kmax (dioptrías)	51,2 \pm 4,0	50,8 \pm 5,0
MAVC (sistema decimal)	0,7 \pm 0,21	0,7 \pm 0,19
Astigmatismo queratométrico (dioptrías)	2,1 \pm 1,8	2,2 \pm 1,7

CXL: *cross-linking* corneal; Kmax: queratometría máxima; MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Tabla 2. Valores medios de paquimetría más fina, queratometría máxima, mejor agudeza visual corregida y astigmatismo refractivo en la visita preoperatoria y la visita al año del *cross-linking* de los 22 casos con seguimiento mínimo de un año.

fueron los siguientes: paquimetría más fina 439,1 \pm 21,76; Kmax 57,72 \pm 1,5; MAVC 0,44 \pm 0,23 y astigmatismo refractivo 2,47 \pm 0,86.

Los valores medios de paquimetría más fina, Kmax, MAVC y astigmatismo refractivo preoperatorio y al año del CXL de los 22 casos con suficiente seguimiento se detallan en la Tabla 2.

En todos los casos la valoración clínica al año fue de no progresión.

Discusión

El CXL es un tratamiento con una tasa de éxito descrita en un 66,7-91,9% de los casos⁷. Aunque no existe consenso, el fallo de tratamiento se ha definido como la progresión continua con un aumento de Kmax de 1,0 o más dioptrías (D) en comparación con el valor preoperatorio⁶. La revisión Cochrane publicada en 2015

Sesión	Número de casos de CXL	Status del epitelio (on vs off)	Tipo de riboflavina	Tiempo de irradiación (minutos)	Intensidad (mW/cm ²)
01.12.2010	2	off	iso	30	<3
21.12.2010	3	off	iso	30	<3
10.03.2011	3	off	iso	30	<3
21.01.2015	4	off	iso	10	9
29.08.2017	2	off	iso	10	9
	2	off	iso	5	18
	1	off	hipo	5	18
	1	off	hipo + iso	10	9
21.08.2018	4	off	hipo	30	3
23.07.2019	5	off	iso	11	9

off: desepitelización; iso: isotónica; hipo: hipotónica

Tabla 1. Protocolos de *cross-linking* utilizados en las diferentes sesiones.

por Skykakis *et al.*² lo definió como un aumento de Kmax superior o igual a 1,5 D a los 12 meses post-tratamiento.

En este estudio se observa que las medidas queratométricas, la MAVC y el astigmatismo refractivo se mantienen estables al año del CXL (Tabla 1). Dado que no se cumplen los criterios cuantitativos de fallo de tratamiento propuestos en la literatura^{2,6} y que los facultativos concluyeron que no existía progresión clínica en ninguno de los casos, se puede decir que la tasa de éxito fue del 100%.

El estudio cuenta con algunas limitaciones: el número de casos es pequeño y los últimos pacientes que recibieron CXL no disponen de suficiente tiempo de seguimiento para poder conocer los resultados clínicos y descartar progresión tras el tratamiento. Otra limitación es que durante estos años se han utilizado múltiples protocolos, lo que hace difíciles las comparaciones.

A pesar de estas limitaciones, los resultados hallados son comparables con la literatura. En los artículos publicados se observa que los casos de QC tratados con CXL progresan menos que los no tratados⁸⁻¹⁰ e incluso pueden presentar una mejoría significativa de las medidas queratométricas y de la agudeza visual. En algunos estudios se observa también mejoría significativa de las medidas refractivas^{2,3,5,9}.

No obstante, como concluyó la revisión sistemática Cochrane de 2015, la calidad de la evidencia publicada hasta ahora sobre la eficacia del CXL también es limitada². De hecho, aunque un estudio ha descrito que el CXL consigue una estabilización mantenida durante más de 10 años¹¹ y otro durante 7 años¹⁰, la mayoría de las publicaciones al respecto consisten en estudios de pocos casos ($n < 50$) con seguimiento corto^{2,3,5}. Las escasas revisiones sistemáticas disponibles destacan la necesidad de investigar el efecto de este tratamiento a largo plazo y con estudios clínicos intervencionistas controlados aleatorizados^{2,4,5}.

El CXL se considera una técnica segura y eficaz, aunque se han descrito complicaciones tales como edema corneal, inflamación de cámara anterior, erosión corneal recurrente, infiltrados subepiteliales, vascularización corneal periférica, queratitis infecciosas, melting y perforación corneal. Estas complicaciones se asocian sobre todo a la desepitelización previa al CXL^{2,3,5}. No obstante, en la serie de casos presentada no se registraron complicaciones.

En cuanto a los protocolos de CXL, en este estudio se realizó desepitelización corneal (*epi-off*) previa a la administración de

riboflavina en todos los casos. La elección entre las técnicas *epi-off* y *epi-on* genera aún controversia en la actualidad. Por un lado, la desepitelización asegura la adecuada penetración de la riboflavina en el estroma corneal para facilitar la posterior absorción de oxígeno y de UVA³⁻⁶. No obstante, comporta inconvenientes como un postoperatorio doloroso, prolongación de la recuperación visual debida al importante defecto epitelial e imposibilidad de realizarse en córneas finas ($< 400 \mu\text{m}$) debido al riesgo de daño endotelial³. Las revisiones publicadas por Mohammadpour *et al.*⁴ y Mastropasqua *et al.*⁶ concluyeron que, si bien se ha descrito que el porcentaje de complicaciones de los pacientes tratados con CXL transepitelial (*epi-on*) es inferior, también lo es la efectividad de esta técnica comparada con el CXL *epi-off*. Ante estos resultados se ha propuesto que el CXL *epi-on* se reserve para pacientes con córneas finas (paquimetría más fina inferior a $400 \mu\text{m}$ tras desepitelización) y para mayores de 26 años con queratoconos lentamente progresivos⁴.

La riboflavina utilizada mayoritariamente en este estudio – forma iso-osmolar – coincide con la más comúnmente empleada. No obstante, en la actualidad existe una tendencia creciente a utilizar riboflavina hipotónica, ya que induce el aumento del espesor corneal, consiguiendo que aquellas córneas demasiado finas ($< 400 \mu\text{m}$) – en las que estaría contraindicado el CXL – puedan someterse a este procedimiento^{3,12}. Las sesiones de 2017 y 2018, en que se administró la forma hipotónica, reflejan esta tendencia. El bajo número de casos con cada tipo de riboflavina no permitió hacer comparaciones estadísticas.

Se siguió el protocolo convencional de Dresden en 9 casos (sesiones de 2010 y 2018). En el resto de pacientes se utilizaron modificaciones de este protocolo con el objetivo de reducir el tiempo de irradiación con UVA aumentando su intensidad, como es tendencia en la actualidad²⁻⁴. Estas técnicas aceleradas de CXL tienen como ventaja el menor tiempo de procedimiento, no obstante no se ha conseguido demostrar que sean más efectivas que el protocolo convencional^{3,4,6}.

La gran heterogeneidad de protocolos de CXL aplicados a lo largo de los años en este estudio concuerda con la realidad científica de la gran variedad de protocolos emergentes que minimizan las complicaciones inmediatas del CXL convencional y con la poca evidencia disponible sobre cuál es el protocolo de CXL más óptimo para el tratamiento del QC^{2-6,13,14}.

Conclusiones

Los resultados del estudio son comparables con los publicados en la literatura y apoyan la eficacia del CXL corneal como tratamiento para estabilizar la progresión del QC. No obstante, la evidencia es limitada por el bajo número de casos y la heterogeneidad de los protocolos de CXL aplicados. Son necesarios futuros estudios controlados aleatorizados que investiguen el papel de este procedimiento a largo plazo y también proyectos que comparen las diferentes técnicas de CXL para establecer el protocolo óptimo para el tratamiento del QC.

Bibliografía

1. Bowling B, Kanski. *Oftalmología clínica: un enfoque sistemático*. Barcelona: Elsevier; 2016.
2. Sykakis E, Karim R, Evans JR, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(3):CD010621.
3. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:1363–84.
4. Mohammadpour M, Masoumi A, Mirghorbani M, et al. Updates on corneal collagen cross-linking: Indications, techniques and clinical outcomes. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29:235–47.
5. Sorkin N, Varssano D. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. *Ophthalmologica*. 2014;232:10–27.
6. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis*. 2015;2:19.
7. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye*. 2015;29:15–29.
8. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology*. 2014;121:812–21.
9. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, et al. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology*. 2017;124:1259–70.
10. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1154–63.
11. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:41–6.
12. Chen X, Stojanovic A, Eidet JR, et al. Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye Vis*. 2015;2:15.
13. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:533–40.
14. Medeiros CS, Giacomini NT, Bueno RL, et al. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:1826–35.