

GUÍA CROSS LINKING CORNEAL OU

Autores: **Velazco Casapía, Jorge; Triviño García-Franco, Carmen**

Tipos de Cross Linking corneal (CXL)¹

BASADOS EN EPITELIO:

CXL Epi OFF^{2,3} - Se retira el epitelio para realizar el tratamiento.

Las técnicas de CXL Epi ON pueden realizarse con dos tipos de riboflavina

- Riboflavina Isotónica: (20% Dextran 500) + 0,1% Riboflavina
- Riboflavina Hipotónica: (Dextran free) + 0,1% Riboflavina

CXL Epi ON (TE-transepitelial technique)⁴ - Se conserva el epitelio para realizar el tratamiento.

Las técnicas de CXL Epi ON pueden realizarse con dos tipos de riboflavina

- Peschke TE o Paracel o Medicross TE: (1.2%HPMC) + 0,25% Riboflavina + potenciadores (Cloruro de 0.1% Benzalconio)
- RICROLIN+: (Dextran free) + 0,1% Riboflavina + potenciadores (EDTA + TROMETADOL)

BASADOS EN PROTOCOLOS:

Protocolos publicados mas conocidos:

- Dresden
- Protocolos acelerados
- Hafezzi
- Protocolos Epi-ON
- Otras técnicas
- Protocolos profilácticos - Combinados

1. PROTOCOLO DE DRESDEN²

Es la primera técnica en ser descrita, se realiza siempre retirando el epitelio corneal (Epi OFF) de forma mecánica, recordar que se tiene que respetar >400um corneal con el epitelio ya retirado con riboflavina isotónica.

Técnica original: Impregnación de Riboflavina 1gt cada 5 min x 30 minutos + 30 min de 3mWcm² repartidos en ciclos de 5 minutos (Total de irradiación 5.4J)

(No se aplica Riboflavina en el momento de irradiación corneal con luz ultravioleta)

2. PROTOCOLO ACELERADO⁵(A-CXL o AXL)

Estos protocolos derivan de la reacción fotoquímica de *The Bunson-Roscoe law⁶*, que establece que el efecto fotoquímico de la luz ultravioleta que es proporcional a la cantidad total de energía suministrada, y debe ser equivalente las dosis totales

equivalentes independientemente del tiempo de irradiación relativo y de la intensidad para cada protocolo.

The Bunson-Roscoe law: 1 joule (J) = 1 watt (W) × second (s)

3-minute irradiation at 30 mW/cm² (180 s × 0.03 W = 5.4 J)

5 minutes at 18.0 mW/cm² (300 s × 0.018 W = 5.4 J)

10 minutes at 9.0 mW/cm² (600 s × 0.009 W = 5.4 J)

Los resultados hasta la fecha son controvertidos, parece haber una caída en la eficacia cuando se usan irradiaciones más altas⁷, esto puede deberse a la conversión de luz UV y la reposición de las moléculas de oxígeno.^{8,9}

3. PROTOCOLO HAFEZI¹⁰

Descrito por Hafezzi, Mrochen, Peter Heseli y Theo Seiler en 2009, su uso es aplicable en córneas que tienen un espesor menor a 400um sin epitelio.

En esta técnica se caracteriza por usar dos tipos de riboflavina. La descripción es: realizar la desepitelización corneal, hacer la impregnación cada 3 minutos con riboflavina Isotónica durante 30 minutos (tipo Dresden) y posteriormente hacer impregnación con riboflavina Hipotónica cada 20 segundos por 5 minutos hasta que el grosor corneal alcance las 400um de espesor, para finalizar se lleva a cabo la irradiación con luz ultravioleta de forma convencional.

El estudio menciona que no debe hacerse en córneas sin epitelio que tienen menos de 320um de espesor o en queratometrías mayores a 58D.

4. PROTOCOLOS EPI-ON (CXL TRANSEPITELIAL)¹¹

El CXL transepitelial surgió como una estrategia para mejorar el perfil de seguridad y reducir las molestias postoperatorias. Sin embargo, los estudios en córneas humanas in vitro han demostrado una menor penetración de riboflavina en el estroma corneal cuando el epitelio permanece intacto.¹²

Los estudios mencionan que en la técnica CXL transepitelial se puede apreciar menor efecto, esto es debido a la posición de la línea de demarcación que en promedio se presenta a unas 100µm debajo del epitelio,^{13,14} en comparación con 320-340µm después de los tratamientos sin epitelio.

La técnica de CXL EPI ON (TE)

Se usa impregnación de riboflavina RICROLIN+ (en desuso): (Dextran free) + 0,1% Riboflavina + potenciadores (EDTA + TROMETADOL) o Riboflavina PESCHKE TE: 0.25 % Riboflavin (Vitamin B2), 1.0 % HPMC, 0.007 % Benzalkoniumchloride. Se coloca una gota cada 2 minutos por 20 minutos y posteriormente la irradiación de luz ultravioleta similar a las técnicas anteriormente descritas.

Iontoforesis (I-CXL)¹⁵

Esta técnica consiste en aplicar una pequeña corriente eléctrica antes de la instilación de riboflavina para mejorar su penetración en el tejido estromal corneal. Los resultados en animales comparando con CXL Epi OFF dan resultados prometedores¹⁶ En vitro hay buenos resultados biomecánicos.¹⁷ Sin embargo, estudios realizados con OCT de segmento anterior han determinado que la línea de demarcación solo se presenta en 47% en adultos, lo que en el CXL convencional y acelerado se presenta 93 a 87%. Por lo que creemos que es necesario tener mas evidencia científica respecto a la efectividad de esta técnica.¹⁸

La técnica de I-CXL (Ionforesis)

En este caso se usa un aparato que contiene dos electrodos y un anillo de succión, el electrodo positivo se coloca en la frente del paciente y el electrodo negativo esta en la rejilla del anillo de succión que estará en contacto con el ojo del paciente.

Cabe mencionar que para esta técnica no se requiere la desepitelización corneal, además la descarga eléctrica reduce el tiempo de impregnación de la riboflavina 0.1% (hipotónica) a 5 minutos. Seguido de la impregnación se deberá realizar la irradiación con luz ultravioleta de forma convencional o de forma acelerada.^{19,20}

5. OTRAS TÉCNICAS DE CXL

Debridación imparcial mecánica, Debridación customizada epitelial y uso de DAYA'S disruptor, se usa con el epitelio intacto y el objetivo es hacer punciones en el estroma para después hacer un protocolo cross linking convencional. El objetivo de estas 3 técnicas es no afectar la zona mas delgada corneal al desepitelizar la córnea y así tener mayor seguridad en dicha zona.^{21,22}

Mazzota y Ramovecchi mencionaron que usando esta técnica la zona corneal con el epitelio intacto presentó menor penetración de los rayos UV²¹ por lo que se requiere mas estudios para evaluar la efectividad.

Contact lens Assisted (CACXL)²³

Soosan Jacob y colaboradores describió esta técnica en córneas con espesores de 350 a 400 micras al retirar el epitelio corneal. En corneas que presentaban espesores menores a 400um se colocó un lente de contacto que estaba empapado por 30 minutos Riboflavina Isotónica al 0,1% + Dextran 20%, posterior a ello se realizaba el procedimiento de forma convencional. El estudio realizando en esta técnica fue alentador y presento resultados prometedores sin embargo que se requiere de mas estudios para evaluar su efectividad a largo plazo.

Lenticule-assisted Crosslinking²⁴

Sachdev y col. describió una técnica de expansión estromal a medida en córneas con paquimetría <400um. En esta técnica, utilizaron la lentícula del estroma extraída de pacientes sometidos a extracción de lentícula de incisión pequeña (SMILE²⁵) para la corrección miope, y esta se colocó encima de la cornea para posterior ser tratada con CXL convencional.

6. TRATAMIENTOS PROFILACTICOS - COMBINADOS

Protocolo de Athenas^{26,27} implica el desbridamiento epitelial con láser excimer PRK (50 µm) con mitomicina C por 20 segundos, ablación estromal con láser excimer parcial guiada por topografía en zona de 5.5mm (respetando la cama estromal de 350µm), impregnación con Riboflavina libre de dextran por 10 minutos e irradiación UVA de alta fluencia (10 mW /cm²) acelerado. Este protocolo se usa para regularizar la superficie corneal por defectos ectásicos.

Otras técnicas de PRK + AXL en presentación de forma profiláctica

- PRK + CXL: 10min Riboflavina seguido de 3 minutos de 30mW/cm² UVA + descanso para depleción de oxígeno.²⁸
- Lasik+CXL: 1.5 min riboflavina 0.1% seguido 3 minutos de 30mW/cm² UVA²⁹

Uso de femtosegundo + CXL

La técnica realizada AZTEC protocol³⁰ es la combinación de la extracción de lenticulo estromal con femtosegundo (Smile²⁵) con la aplicación de riboflavina 0.1% + dextran 20% dentro del bolsillo estromal cada 1 a 3 minutos por 15 minutos seguido de irradiación con luz ultravioleta 3mW/cm² por 30 minutos.

Opiniones de los autores

Los casos tratados con protocolo de Dresden han sido ampliamente estudiados por lo que se ha confirmado su efectividad, sin embargo creemos que en córneas con adelgazamiento corneal <400µm o defectos refractivo considerables se abre un abanico de opciones las cuales requieren en muchos casos mas control a mediano y largo plazo.

Concordamos con los demás autores³¹ que existen muchos factores a tomar en cuenta en el proceso de cross linking corneal, factores como la depleción de oxígeno³², el efecto de barrera del epitelio³³, la formulación de la riboflavina usada³⁴, la eficacia del tratamiento según el grosor estromal, la forma de aplicación de la riboflavina³⁵, el tiempo de luz ultravioleta³⁶, los patrones de irradiación³⁷, el tipo de maquina de luz ultravioleta³⁸, la seguridad de tratamientos combinados³⁹, entre otros. Consideramos que estos factores deberán tenerse en cuenta en futuros estudios, para evaluar la variabilidad individual de cada uno en los resultados del CXL.

Bibliografía

1. Sinjab M. *Quick Guide to the Management of Keratoconus.*; 2012. doi: 10.1007/978-3-642-21840-8
2. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998. doi:10.1006/exer.1997.0410
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003. doi:10.1016/S0002-9394(02)02220-1
4. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J*

- Refract Surg.* 2010. doi:10.3928/1081597X-20100212-09
5. Gatzoufas Z, Richo O, Brugnoli E, Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: Preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg.* 2013. doi:10.3928/1081597X-20131023-03
 6. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011. doi:10.1167/iovs.11-7818
 7. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013. doi:10.1167/iovs.12-11409
 8. Hammer A, Richo O, Mosquera SA, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014. doi:10.1167/iovs.13-13748
 9. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012. doi:10.1167/iovs.11-9385
 10. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009. doi:10.1016/j.jcrs.2008.10.060
 11. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: Riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg.* 2009. doi:10.1016/j.jcrs.2009.01.009
 12. Gore DM, O'Brart D, French P, Dunsby C, Allan BD. Transepithelial riboflavin absorption in an ex vivo rabbit corneal model. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015. doi:10.1167/iovs.15-16903
 13. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea.* 2006. doi:10.1097/01.ico.0000225720.38748.58
 14. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012. doi:10.1016/j.jcrs.2011.08.030
 15. Arboleda A, Kowalczyk L, Savoldelli M, et al. Evaluating in vivo delivery of riboflavin with Coulomb- controlled iontophoresis for corneal collagen cross- linking: A pilot study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014. doi:10.1167/iovs.14-13931
 16. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016. doi:10.1167/iovs.13-12595
 17. Lombardo M, Serrao S, Rosati M, Ducoli P, Lombardo G. Biomechanical changes in the human cornea after transepithelial corneal crosslinking using iontophoresis. *J Cataract Refract Surg.* 2014. doi:10.1016/j.jcrs.2014.04.024
 18. Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014. doi:10.1167/iovs.14-15662
 19. Jia HZ, Pang X, Fan ZJ, Li N, Li G, Peng XJ. Iontophoresis-assisted corneal crosslinking using 0.1% riboflavin for progressive keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2017. doi:10.18240/ijo.2017.05.09
 20. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol.* 2014. doi:10.1111/aos.12235
 21. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: Epithelial island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol.* 2014. doi:10.2147/OPTH.S66372
 22. Cagil N, Sarac O, Can GD, Akcay E, Can ME. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol.* 2017. doi:10.1007/s10792-016-0234-3
 23. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg.* 2014. doi:10.3928/1081597X-20140523-01
 24. Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2015. doi:10.1016/j.jcrs.2015.04.007
 25. Sekundo W, Gertnere J, Bertelmann T, Solomatina I. One-year refractive results, contrast

- sensitivity, high-order aberrations and complications after myopic small-incision lenticule extraction (ReLEx SMILE). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014. doi: 10.1007/s00417-014-2608-4
26. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2012. doi:10.2147/OPTH.S27170
 27. Kanellopoulos AJ, Pamel GJ. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery. In: *Indian Journal of Ophthalmology*. ; 2013. doi:10.4103/0301-4738.116074
 28. Iqbal M, Elmassry A, Tawfik A, et al. Standard cross-linking versus photorefractive keratectomy combined with accelerated cross-linking for keratoconus management: a comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2019. doi:10.1111/aos.13986
 29. Celik HU, Alagöz N, Yildirim Y, et al. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2012. doi:10.1016/j.jcrs.2012.03.034
 30. Graue-Hernandez EO, Pagano GL, Garcia-De La Rosa G, et al. Combined small-incision lenticule extraction and intrastromal corneal collagen crosslinking to treat mild keratoconus: Long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015. doi:10.1016/j.jcrs.2015.06.027
 31. Erratum: Corneal Cross-Linking (CXL): Standardizing terminology and protocol nomenclature (*Journal of Refractive Surgery* (2017) 33: 11 (727-729) DOI: 10.3928/1081597X-20170925-01). *J Refract Surg*. 2018. doi: 10.3928/1081597X-20171206-01
 32. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzoufas Z, Hafezi F. The Biomechanical Effect of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) With Riboflavin and UV-A is Oxygen Dependent. *Transl Vis Sci Technol*. 2013. doi:10.1167/tvst.2.7.6
 33. Cruzat A, Shukla AN, Arafat SN, et al. Ex vivo study of transepithelial corneal cross-linking. *J Refract Surg*. 2017. doi:10.3928/1081597X-20161206-04
 34. Ehmke T, Seiler TG, Fischinger I, Ripken T, Heisterkamp A, Fueh BE. Comparison of corneal riboflavin gradients using dextran and HPMC solutions. *J Refract Surg*. 2016. doi:10.3928/1081597X-20160920-03
 35. Vinciguerra P, Romano V, Rosetta P, et al. Transepithelial iontophoresis versus standard corneal collagen cross-linking: 1-year results of a prospective clinical study. *J Refract Surg*. 2016. doi:10.3928/1081597X-20160629-02
 36. Kling S, Hafezi F. An algorithm to predict the biomechanical stiffening effect in corneal crosslinking. *J Refract Surg*. 2017. doi:10.3928/1081597X-20161206-01
 37. Lim WK, Da Soh Z, Choi HKY, Theng JTS. Epithelium-on photorefractive intrastromal cross-linking (PiXL) for reduction of low myopia. *Clin Ophthalmol*. 2017. doi:10.2147/OPTH.S137712
 38. EMAGine Switzerland: Corneal Cross-Linking (CXL) unbound. <https://www.emagine-eye.com/>. Accessed April 2, 2020.
 39. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis G, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2019. doi:10.4103/ijo.IJO_1403_18

