

Peticion:

13300970



Pedido por:

Centro: Bibliotheque de la Faculte de Medecine (Geneve) Mail:ge8-
requester-medecine@unige.chCodigo:-99CHE0001

Dirección centro: Rue Michel-Servet 1 . CP Ciudad: CH-1211 Genève 4. CH

Departamento:

Usuario: Codigo:

Datos bibliograficos:

Publicacion: Técnicas de modelado corneal: desde la ortoqueratología hasta el
cross-linking

Articulo: Estado actual de la reticulación del colágeno corneal.

Issn/Isbn: 9788493314477

Autores: Iseli, H.P., Hafezi, F., Mrochen, M. & Seiler, T.

Lugar de publicacion:

Editor:

Año: 2009

Volumen: -

Número: -

Páginas: ~~381-390~~ 387-392

Notas: AHMO/458300 - MCB 79878 / 12/615087 // Worldcat

Tipo de documento: L

Préstamo: N

Soporte solicitado: E

Medio servido: E

Datos del 1 curso:

Pedido a: !BNEA - Biblioteca Nacional de España. Alcalá

Pedido el: 2013-03-04 09:38:20

Respuesta el: 0000-00-00 00:00:00

Respuesta:

Notas:

Datos del préstamo:

J.L.

**TÉCNICAS DE MODELADO
CORNEAL
DESDE LA ORTOQUERATOLOGÍA
HASTA EL CROSS-LINKING**

Julián Cezón Prieto
Oftalmólogo

Director del Centro Internacional de Microcirugía Ocular (CIMO)
Sevilla

TRATAMIENTO DE LA CórNEA ECTÁSICA

Cross-linking del colágeno corneal

CAPÍTULO 30

Estado actual de la reticulación del colágeno corneal

Hans Peter Iseli, Farhad Hafezi, Michael Mrochen, Theo Seiler

INTRODUCCIÓN

Desde que se utilizó por vez primera la reticulación (CXL) en tejidos oculares, no han cesado los debates sobre las indicaciones, las contraindicaciones y las técnicas de reticulación del colágeno corneal. En este capítulo se abordan y discuten estos temas.

La CXL consiste en la creación de enlaces covalentes o iónicos que unen una macromolécula (polímero) a otra. Por macromolécula podemos entender un polímero sintético o natural, como las proteínas. La reticulación es un proceso bien conocido en los tejidos humanos, asociado al envejecimiento (1) y a la diabetes mellitus (2), y consecuencia de las reacciones de Maillard. El curtido de pieles de animales fue la primera aplicación de la CXL. En medicina se utilizó por vez primera en odontología (3) para el curado de compuestos con luz ultravioleta (fotopolimerización). En cirugía cardíaca, la CXL con glutaraldehído reduce la calcificación temprana y el deterioro tisular de las válvulas cardíacas. En el tejido corneal, la riboflavina genera radicales del oxígeno por medio de una reacción de fotooxidación, los cuales transforman grupos amino terminales de las cadenas laterales de las fibrillas del colágeno corneal en grupos aldehído. Seguidamente, los grupos amino y los grupos aldehído forman enlaces covalentes entre cadenas laterales (fig. 1).

Los efectos de la reticulación (CXL) del colágeno corneal comprenden el aumento de la rigidez (4), la resistencia a la digestión enzimática del colágeno (5) y la disminución del edema estromal (6). Todos ellos pueden ser útiles en diversas queratopatías. En las queratectasias interesa el aumento de la rigidez, y en los cuadros de queratomalacia, la mayor resistencia a la proteólisis enzimática; en cuanto a la distrofia endotelial de Fuchs, la menor tendencia al edema corneal puede reducir el dolor y mejorar la agudeza visual.

TRATAMIENTO HABITUAL

TRATAMIENTO

Para obtener resultados terapéuticos comparables es de suma importancia seguir un procedimiento tipificado, todavía más si se trata de una técnica nueva, ya que se sabe poco sobre su eficacia y sus efectos secundarios. El tratamiento que describimos a continuación es una técnica tipificada de reticulación del colágeno corneal (tabla 1).

Se aplica anestesia tópica instilando tres veces colirio de tetracaína y oxibuprocaina. Se desinfecta la conjuntiva con povidona yodada (Betadine) en dilución 1:10 antes de proceder a la abrasión de la córnea (de 9 mm de diámetro) para permitir la penetración de la riboflavina en el estroma. En algunos casos de degeneración marginal pelúcida (DMP) se recomienda desepitelizar toda la córnea para dejar al descubierto la zona de interés y permitir la penetración de la riboflavina hasta el estroma de la córnea periférica, donde se localiza la DMP. En estos

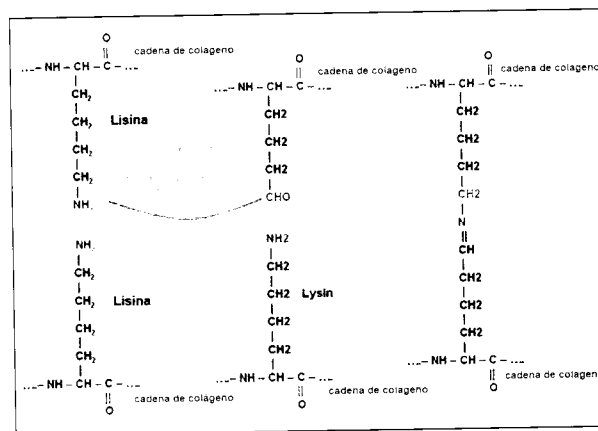


Fig. 1: Los radicales del oxígeno generados por la riboflavina y la luz UV transforman grupos amino del final de las cadenas laterales en grupos aldehído. Un grupo aldehído y un grupo amino establecen un enlace covalente entre dos cadenas laterales.

Tabla 1. Parámetros del tratamiento del queratocono mediante CXL

Tratamiento del queratocono

- Tetracaína y oxibuprocaina: aplicar cada uno de ellos tres veces (alternando cada 2 minutos)
- Desinfección con povidona yodada (Betadine) al 1:10
- Abrasión corneal de 9 mm de diámetro.
- Paquimetría ultrasónica >400 μm ; en caso contrario, procedimiento alternativo
- Riboflavina al 0,1% en dextrano al 20% cada 3 minutos durante 30 minutos
- Paquimetría ultrasónica (punto más delgado >400 μm ; de lo contrario, procedimiento alternativo)
- Exploración al biomicroscopio: coloración amarilla de la cámara anterior (con luz azul)
- 365 nm, 3 mW/cm² durante 30 minutos en el queratocono
 - Véase el manual de instrucciones del aparato
 - Oxibuprocaina y riboflavina al 0,1% alternando cada 3 minutos
- Pomada de ofloxacino (Floxal) y lente de contacto terapéutica

tratamientos se coloca un anillo de MeroCel para proteger las células madre del epitelio, que se localizan cerca del limbo.

Seguidamente se mide el espesor corneal por paquimetría ultrasónica. La paquimetría óptica sólo es adecuada si se lleva a cabo con luz infrarroja. Los dispositivos ópticos que emplean longitudes de onda iguales a cualquiera de los máximos de absorción de la riboflavina (365 nm-465 nm) plantean problemas para determinar los límites de la superficie posterior de la córnea. Por consiguiente, la paquimetría ultrasónica es la técnica de referencia para determinar el espesor corneal. Tras la desepitelización, el espesor corneal no debe bajar de los

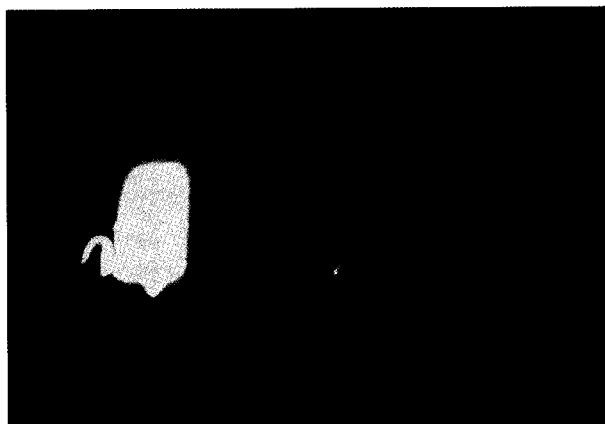


Fig. 2: Tinción amarilla de la cámara anterior que demuestra la penetración de la riboflavina en ella y, por consiguiente, la saturación del estroma corneal por esta sustancia.

400 μm en el punto más delgado. Para determinar dicho punto es indispensable llevar a cabo una serie de mediciones y registrar los valores más bajos.

Tras verificar el espesor corneal, se instilan cada 3 minutos gotas de una solución de riboflavina al 0,1% en dextrano al 20% durante 30 minutos para saturar el estroma corneal con riboflavina. Si el espesor corneal es inferior a 400 μm , puede utilizarse una solución de riboflavina al 0,1% sin dextrano para que el estroma se edematice y la córnea supere los 400 μm de espesor (procedimiento alternativo). Según nuestra experiencia, se recomienda este procedimiento en córneas que superen los 320 μm . Si el espesor es menor, probablemente el efecto edematógeno de la riboflavina hiposmolar sea insuficiente. Si no se logra un espesor de 400 μm , puede dañarse el endotelio. En esta fase es fundamental utilizar un blefarostato para evitar que las lágrimas diluyan la solución de riboflavina. Una vez saturado el estroma, la exploración al biomicroscopio muestra una tinción amarillenta de la cámara anterior que es indispensable y demuestra que el tejido estromal está correctamente saturado de riboflavina. Además, dicha tinción actúa como protección de las estructuras oculares internas más posteriores, como el cristalino y la retina. Se explora el ojo al biomicroscopio con luz azul para visualizar mejor la tinción con riboflavina en la cámara anterior (fig. 2). La ausencia de este *flare* amarillo es signo de una saturación insuficiente del estroma con riboflavina y, por consiguiente, de un efecto también insuficiente del tratamiento. Spoerl y cols. (10) constataron que 30 minutos después de aplicar la riboflavina, la concentración de esta superaba el 0,04% en todos los niveles hasta 400 μm de profundidad. Según la ley de Lambert-Beer, la absorción determina que la irradiancia sea 5,5 veces menor al atravesar una capa de 400 μm de espesor. Por consiguiente, gracias a la protección adicional que ofrece la riboflavina, todas las estructuras situadas por detrás del estroma corneal, lo que incluye el endotelio, la cámara anterior, el iris, el cristalino y la retina, quedan expuestas a una irradiancia de la radiación UV residual inferior a 1 J/cm². Se recomienda este valor como umbral de seguridad. Antes de proceder a la fototerapia con UV es preciso medir de nuevo el espesor de la córnea para asegurarse de que es suficiente.

Se emplea seguidamente una fuente de luz UV durante 30 minutos con una densidad de 3 mW · cm⁻² y una longitud de onda de 365 nm, correspondiente al máximo de absorción de la riboflavina. Con esta longitud de onda optimizamos simultáneamente la producción de radicales del oxígeno y el efecto protector.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Una vez terminada la reticulación, se aplica pomada antibiótica y se coloca una lente de contacto terapéutica. Veinte minutos después se explora la córnea al biomicroscopio para confirmar la correcta posición de la lente de contacto. En algunos pacientes es aconsejable ocluir el ojo.

Para el tratamiento postoperatorio (tabla 2) se prepara un botiquín con los medicamentos para los tres primeros días de tratamiento postoperatorio en el domicilio:

- Ibuprofeno, 500 mg cada 6 horas, empezando inmediatamente después del tratamiento; con ello se garantiza una analgesia básica y se reduce la inflamación en el postoperatorio temprano.
- Colirio anestésico en dilución 1:4 para interrumpir los episodios de dolor intenso; permite al paciente suprimir eficazmente el dolor durante unos 10 minutos.
- También se administra ofloxacino (Floaxal) tres veces al día hasta la reepitelización completa.

La exploración del primer día del postoperatorio es opcional y le corresponde al paciente decidir si necesita acudir al oftalmólogo. En algunos casos hemos tenido que retirar la lente terapéutica porque el paciente no la toleraba. La revisión del tercer día del postoperatorio es obligatoria. Si la reepitelización se retrasa, se aconseja volver a aplicar la lente de contacto y seguir con el mismo tratamiento. Si al cabo de 5 días no se logra la reepitelización, aconsejamos retirar la lente de contacto durante una semana para estimular la proliferación del epitelio. Una vez reepitelizada la córnea, se instilan corticoides tópicos dos veces al día durante dos semanas. Se desaconseja el uso de antiinflamatorios no esteroideos tópicos junto con los corticoides tópicos porque aumenta el riesgo de queratólisis tóxica (11). Las siguientes revisiones se llevan a cabo al mes, a los 6 meses, a los 12 meses, y luego con periodicidad anual. Es fundamental que durante las dos semanas anteriores a cada una de estas revisiones el paciente no lleve lentes de contacto, porque la deformación corneal que inducen puede imitar la regresión o progresión de un queratocono inmediatamente después de retirar la lente.

INDICACIONES

La principal indicación de la CXL la constituyen las queratectasias progresivas, ya sea el queratocono, la degeneración marginal pelúcida o las queratectasias iatrogénicas inducidas por tratamientos

Tabla 2. Tratamiento tipificado del postoperatorio de la CXL

Medidas postoperatorias

- Botiquín doméstico
 - Colirio de oxibuprocaina (Novesine) en dilución 1:4
 - Antiinflamatorio no esteroideo oral (comprimidos): inmediatamente después del tratamiento y luego cada seis horas
 - Colirio de ofloxacino (Floaxal): tres veces al día hasta la reepitelización completa (no se instilan corticoides)
 - Número del teléfono móvil del oftalmólogo
- Revisión el tercer día del postoperatorio: exploración al biomicroscopio
- Si la reepitelización es completa:
 - Colirio de fluorometolona dos veces al día durante 14 días
 - Retirar la lente de contacto
- Revisiones:
 - 1 mes: agudeza visual cc y sc; biomicroscopía: profundidad de la línea de demarcación, haz; Pentacam; topografía)
 - 6 meses
 - 12 meses
 - Revisiones anuales
- El paciente debe dejar de llevar lentes de contacto desde al menos dos semanas antes de cualquiera de las visitas de revisión

con láser o queratotomías refractivas. Para certificar la progresión es preciso registrar una variación del valor de K del meridiano más curvo de al menos 1 D en el mapa de potencia neta real (Pentacam) o de 2 D en la curvatura sagital (topografía) a lo largo de un determinado periodo de observación (tabla 3).

Tabla 3. Criterios de inclusión y contraindicaciones de la CXL corneal

Criterios de inclusión

- Espesor corneal mínimo >400 μ m
- Prueba de la progresión
 - Pentacam: $K_{m\acute{a}x}$ (como potencia neta real) aumenta 1 D (entre dos mediciones)
 - Topografía: $K_{m\acute{a}x}$ (como curvatura sagital) aumenta 2 D (entre tres mediciones)
- Ausencia de fibrosis corneal
- Es factible la rehabilitación visual mediante lentes de contacto y gafas

Contraindicaciones

- MAVC >25/20
- $K_{m\acute{a}x}$ >58 D
- Edad >35 años
- Frotamiento ocular importante (por fenómeno digitoocular o de causa alérgica)

El intervalo entre dos exploraciones depende de la historia del paciente. Si hay pruebas muy claras de progresión, como variaciones rápidas de los defectos refractivos o cambios topográficos, optamos por un intervalo de tres meses. Si la segunda evaluación no muestra progresión, hay que repetirla a los seis meses. Para que las medidas sean comparables, deben tomarse con el mismo topógrafo.

Es raro que una queratectasia progrese en pacientes de más de 35 años. Si ocurre, suele tratarse generalmente de una DMP o una queratectasia iatrogénica. Como se ha comentado anteriormente, en la DMP es preciso desepitelizar toda la córnea para que la riboflavina penetre mejor en la zona debilitada de esta. Asimismo, debe colocarse un anillo que protegerá a las células madre del epitelio durante la irradiación. En algunos pacientes con DMP también es útil llevar a cabo una CXL antes de la queratoplastia penetrante. En efecto, después de esta, el tejido receptor restante sigue siendo débil, especialmente en la parte inferior de la córnea, por lo que puede aparecer una ectasia inferior progresiva. Para prevenir esta recidiva en las córneas con DMP progresiva puede aumentarse la rigidez del tejido mediante una CXL preoperatoria.

El embarazo puede provocar un empeoramiento del queratocono (14), incluso en córneas sometidas a CXL. El ablandamiento general de los tejidos que se produce durante la gestación parece afectar también al estroma corneal, lo cual concuerda con la observación de que después del embarazo puede producirse un descenso de los valores máximos de K.

Si se observa fibrosis del estroma corneal, no se aconseja la CXL, porque la propia fibrosis aumenta la rigidez de la córnea lo suficiente como para impedir la progresión de la ectasia. En los casos de progresión documentada topográficamente pese a la fibrosis estromal debe descartarse una degeneración de Salzmann inducida por lentes de contacto. Desde el punto de vista clínico, esta degeneración se manifiesta como una acumulación de nódulos superficiales blancoazulados en la zona de la irritación. En el queratocono, los nódulos se localizan a menudo en el vértice del cono y pueden eliminarse con el lado romo de un bisturí.

Por lo general, exigimos que la mejor agudeza visual corregida (MAVC) sea inferior a 0,8 (25/20). De lo contrario, se interviene un ojo sano y el paciente no difícilmente entendería una justificación para el tratamiento. En este caso no es posible determinar si los beneficios del procedimiento compensan los riesgos. Por encima de una $K_{m\acute{a}x}$ de 58 D es frecuente que haya fibrosis corneal (12), por lo que se recomienda el tratamiento en ojos que no sobrepasen ese

límite. A ello se añade que la tasa de complicaciones (pérdida de dos o más líneas de MAVC) es inferior al 1% si se respeta el límite de 58 D para la $K_{m\acute{a}x}$.

A menudo, los pacientes esperan que la agudeza visual mejore. En alrededor del 40% de los ojos sometidos a CXL observamos una disminución de los valores máximos de K de unas dos dioptrías en dos años, pero seguimos sin saber en qué grupo de pacientes la agudeza visual mejora y en qué grupo obtenemos sólo el efecto de estabilización y aumento de la rigidez. Por consiguiente, la estabilización sigue siendo el principal efecto de la CXL. Ello significa que está indicada cuando la visión es suficiente y lo que se desea es «congelar» la situación actual del paciente. Las directrices de nuestra clínica establecen que la MAVC debe ser de al menos 0,4 para aplicar el tratamiento. Si es inferior, hace falta una rehabilitación visual después de la estabilización. Unos valores de $K_{m\acute{a}x}$ inferiores a 55 D permiten llevar a cabo la rehabilitación con implantes intraestromales combinados con una queratectomía fotorefractiva (PRK) o una queratomileusis epitelial con láser (LASEK). En estos casos el oftalmólogo debe aclarar que la CXL aumenta la rigidez de la córnea, pero la cirugía corneal secundaria, como la PRK, la debilita y puede inducir la progresión del queratocono. Cuando el paciente está muy incapacitado por sus condiciones visuales y los valores de $K_{m\acute{a}x}$ superan el límite de las 55 D, se recomienda la queratoplastia lamelar profunda.

RESULTADOS CLÍNICOS

Inmediatamente después de la reticulación, la córnea presenta un gran defecto epitelial. En algunos casos, la reepitelización se prolonga y es necesario aplicar las medidas especiales comentadas más arriba. La tinción amarilla intensa, que desaparece en 24 horas, se debe a la riboflavina. Es frecuente observar una irritación moderada de la cámara anterior. Tres días después del tratamiento retiramos la lente de contacto. Bajo ella, el epitelio es irregular, pero sin soluciones de continuidad, y la reacción de la cámara anterior ha remitido. Pasados 4 días, el estroma anterior muestra *haze* al biomicroscopio. Al cabo de un mes, el estroma anterior tiene un aspecto algo turbio y está separado del estroma posterior, transparente, por una nítida línea de demarcación. Dicha línea separa la parte anterior del estroma, en la que se destruyeron queratocitos, de la posterior, en la que permanecen vivos. El estroma anterior se repuebla a partir de los queratocitos de la parte posterior. Poco a poco la línea de demarcación

va difuminándose y desplazándose hacia la membrana de Bowman. Si se observa *haze*, se recomienda administrar corticoides tópicos durante más tiempo. En la mayoría de los casos desaparece al cabo de 3 a 6 meses. Tras la CXL, la topografía corneal muestra una regularización de la forma de la córnea (13) acompañada de un aumento de la agudeza visual, tanto espontánea como corregida.

DESEPITELIZAR O NO DESEPITELIZAR, HE AHÍ EL DILEMA

Persiste el debate en torno a si debe eliminarse totalmente el epitelio antes de aplicar la riboflavina, si debe eliminarse sólo parcialmente, o si debe dejarse intacto. Algunos autores se inclinan por esta última opción y llevan a cabo un tratamiento transepitelial. Según Pinelli (7), los resultados son similares a los obtenidos con la desepitelización, pero hasta la fecha no se han publicado datos en revistas con revisión por expertos. En los pacientes con epitelio intacto, el examen al biomicroscopio muestra una coloración amarilla ligera o nula en la cámara anterior, lo que lleva a poner en duda que la córnea se sature de riboflavina y que esta ejerza su función protectora de las estructuras oculares subyacentes. Cuando se opta por desepitelizar la córnea, la microscopía confocal posterior a la CXL muestra queratocitos muertos en la parte anterior del estroma y queratocitos sanos en la posterior. La frontera entre las dos capas se denomina línea de demarcación (8) y es claramente visible a la lámpara de hendidura. Estas dos manifestaciones clínicas son la prueba de que se generaron radicales suficientes para causar la muerte de los queratocitos y, al mismo tiempo, inducir la aparición de enlaces reticulantes en el estroma anterior. Por otra parte, puede observarse un efecto similar de muerte de queratocitos en el estroma anterior de córneas de conejo en las que se ha eliminado el epitelio, pero no se ha inducido la producción de radicales del oxígeno (9). Cuando no desepitelizamos la córnea, ni observamos queratocitos muertos con la microscopía confocal ni apreciamos una línea de demarcación con la lámpara de hendidura. Los cálculos muestran un aumento exponencial de la polimerización al aumentar la concentración de riboflavina en el estroma corneal (10). En conclusión: incluso en córneas con epitelio intacto pueden producirse reticulaciones, pero la cantidad de enlaces creados y, por consiguiente, el aumento de la rigidez corneal serán menores que con la técnica habitual, ya que la saturación del estroma con riboflavina es menor.

COMPLICACIONES

No hay pruebas fundadas de que la CXL terapéutica cause complicaciones. En el congreso sobre CXL celebrado en Dresde (Alemania) en 2008 se comunicaron casos de retraso de la reepitelización, e incluso una infección debida a dicho retraso; se trató con éxito mediante una segunda CXL y pudo estabilizarse, si bien quedaron cicatrices corneales.

Se han descrito casos esporádicos de recidiva del queratocono (14) durante el embarazo, estado en el que se cree que los tejidos de la mujer se «ablandan» para prepararse para el nacimiento, y la córnea no sería una excepción. Las recidivas podrían explicarse, asimismo, por el uso de fuentes de luz UV con las que se obtiene una distribución irregular de la densidad luminosa sobre la zona tratada. Si la fuente de luz UV incluye una óptica tipo Koehler, la distancia de tratamiento (distancia de la fuente de luz a la córnea) no es tan determinante como en otros aparatos en los que una ligera aberración del enfoque da lugar a áreas de hiperexposición o hipoxposición a la iluminación en la zona que se desea tratar. En principio, puede llevarse a cabo una segunda CXL sin aumentar los riesgos.

En nuestros pacientes observamos una tasa global de complicaciones del 2,9% un año después del tratamiento. La definición de complicación era la pérdida de dos o más líneas de la MAVC al cabo de un año. Considerando exclusivamente a los pacientes con una $K_{m\acute{a}x}$ inferior a 58 D, la tasa de complicaciones se reducía a menos del 1%. La tasa de fracasos entre nuestros pacientes es de un 7,6% de recidivas del queratocono un año después del tratamiento.

INDICACIONES ESPECIALES

Hemos mencionado los casos especiales de las córneas delgadas y las aquejadas de DMP. Otra indicación de la CXL la constituyen los cuadros de queratomalacia (15). La conclusión fundamental de la pequeña serie de casos que hemos presentado es que la CXL es una opción viable para tratar los casos de queratitis infecciosa con miras a posponer la queratoplastia (ya sea lamelar o penetrante). En todos los casos que hemos podido revisar, el tamaño del infiltrado y el proceso de necrosis remitieron de inmediato después de la CXL y aparecieron cicatrices corneales. Evidentemente, la CXL puede destruir microorganismos, ya que no observamos ningún caso de reaparición de la infección tras dar por terminado el tratamiento específico. Evitar una queratoplastia de

urgencia ofrece varias ventajas. En primer lugar, esta intervención suele llevarse a cabo mediante un injerto penetrante para reducir todo lo posible el riesgo de que la infección reaparezca, mientras que la queratoplastia programada puede ofrecer la oportunidad de recurrir a un injerto lamelar. En segundo lugar, incluso en las queratoplastias penetrantes, la tasa de reinfección puede llegar al 15% (16). En tercer lugar, obtener un antibiograma de microorganismos de crecimiento lento (p. ej., micobacterias) puede llevar hasta 3 ó 4 semanas, plazo durante el que no puede aplicarse una antibioterapia específica y es probable que el injerto se infecte. Por último, la tasa de rechazo tras la queratoplastia de urgencia llega al 38% (16), muy superior a la de la queratoplastia convencional ($\leq 10\%$) (17). Desde este punto de vista, es útil disponer de otra opción terapéutica para tratar las queratitis infecciosas y necrosantes que no responden a antibióticos de amplio espectro.

Krueger y cols. (18) informaron recientemente acerca de la posibilidad de utilizar la CXL con riboflavina y UVA en la queratopatía bullosa. Con este tratamiento es posible reducir el edema corneal debido a la descompensación del endotelio en la distrofia de Fuchs. El espesor de la córnea puede disminuir hasta 100 μm , y aunque la agudeza visual no se recupera por completo, sí aumenta respecto a la que el paciente tenía antes del tratamiento. Además, la CXL mejora el aspecto bulloso del epitelio corneal, lo que reduce el dolor y las molestias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malik NS, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta*, 1992; 1138(3): 222-8.
2. Dominiczak MH. The significance of the products of the Maillard (browning) reaction in diabetes. *Diabet Med*, 1991; 8(6): 505-16.
3. Lee HL, Orlowski JA, Rogers BJ. A comparison of ultraviolet-curing and self-curing polymers in preventive, restorative and orthodontic dentistry. *Int Dent J*, 1976; 26(2): 134-51.
4. 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(9): 1780-5.
5. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*, 2004; 29(1): 35-40.
6. Wollensak G, et al., Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg*, 2007; 33(3): 516-21.
7. Pinelli R. Corneal abrasio for CCL - Contra. International Corneal Crosslinking Congress 2007, 2007. Comunicación personal.
8. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*, 2006; 25(9): 1057-9.
9. Moller-Pedersen T. et al. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology*, 2000; 107(7): 1235-45.
10. Spoerl E, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007; 26(4): 385-9.
11. Alvarez MT, Figueroa MS, Teus MA. Toxic keratolysis from combined use of nonsteroid anti-inflammatory drugs and topical steroids following vitreoretinal surgery. *Eur J Ophthalmol*, 2006; 16(4): 582-7.
12. Weed KH, et al. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye*, 2008; 22(4): 534-41.
13. Vinciguerra P, et al. Refractive, Topographic, Tomographic, and Aberrometric Analysis of Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Cross-Linking. *Ophthalmology*, 2009.
14. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 2008; 34(7): 1219-21.
15. Iseli HP, et al. UV Cross Linking in cases of infectious keratitis associated with corneal melting. *Cornea*, 2008 jun; 27(5): 590-4.
16. Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea*, 2007; 26(2): 158-62.
17. Green M, Chow A, Apel A. Outcomes of combined penetrating keratoplasty and cataract extraction compared with penetrating keratoplasty alone. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2007; 35(4): 324-9.
18. Krueger R., et al. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Sur*, 2008 Sep; 24(7): 730-6.