

Crosslinking en la cirugía refractiva

Crosslinking in refractive surgery

Michel Guerra Almaguer, Taimi Cárdenas Díaz, Raúl Gabriel Pérez Suárez, Dunia Cruz Izquierdo, Enrique Machado Fernández, Javier Alan Garza Chavarría

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La cirugía refractiva con la utilización del láser de excímero se ha convertido a nivel mundial en una cirugía muy demandada, por la posibilidad de mejorar no solamente la visión del paciente, sino también su calidad de vida. Estos procedimientos refractivos y los grandes avances tecnológicos de la cirugía refractiva hacen posible la búsqueda de técnicas para fortalecer la córnea y mejorar la estabilidad refractiva. El uso del crosslinking en la cirugía refractiva ha demostrado que podría modificar estos aspectos, y a su vez disminuir la regresión de las ametropías tratadas. Se realizó una búsqueda de diversos artículos publicados en los últimos diez años, con el objetivo de conocer los resultados de la aplicación del crosslinking en la cirugía refractiva corneal. Se utilizó la plataforma Infomed, específicamente la Biblioteca Virtual de Salud.

Palabras clave: Crosslinking; cirugía refractiva; láser de excímero.

ABSTRACT

Excimer laser refractive surgery has become a very much demanded surgical alternative worldwide, due to the possibility of improving not only the patient's vision, but also their quality of life. These refractive procedures as well as the great technological advances in refractive surgery allow the search for techniques to strengthen the cornea and improve refractive stability. The use of crosslinking in refractive surgery has shown that it is possible to modify these aspects and at the same time reduce the regression of the ametropias treated. A search was conducted for papers published in the past ten years, to become acquainted with the results of

the application of crosslinking in corneal refractive surgery. Use was made of the platform Infomed, specifically the Virtual Health Library.

Key words: Crosslinking; refractive surgery; excimer laser.

INTRODUCCIÓN

La cirugía refractiva con la utilización del láser de excímero se ha convertido a nivel mundial en una cirugía muy demandada, por la posibilidad de mejorar no solamente la visión del paciente, sino también su calidad de vida. Estos procedimientos refractivos y los grandes avances tecnológicos de la cirugía refractiva hacen posible la búsqueda de técnicas para fortalecer la córnea y mejorar la estabilidad refractiva. El uso del crosslinking (CXL) en la cirugía refractiva ha demostrado modificar estos aspectos, y a su vez disminuir la regresión de las ametropías tratadas.^{1,2}

El entrecruzamiento de colágeno corneal (Crosslinking, CXL por su siglas en inglés), se utiliza con la finalidad terapéutica de la prevención de la progresión de las ectasias corneales (queratocono, degeneración marginal pelúcida) y en las ectasias tras cirugía queratorrefractiva.³ Su papel en la prevención de la ectasia iatrogénica cuando se combina inicialmente con el procedimiento ablativo con láser excímero es motivo de varias investigaciones, y que en la actualidad ya han publicado sus resultados.

El CXL incluye la utilización de riboflavina (vitamina B₂) como un fotosensibilizador, acoplado a una irradiación con luz ultravioleta tipo A (UVA) sobre la córnea, para generar un incremento en la rigidez de la córnea, por medio del aumento de los enlaces covalentes entre las distintas fibras de colágeno del estroma corneal.³ La riboflavina cumple una doble función como mediador de la producción de radicales libres que facilita la reticulación de las fibras, y a su vez bloquea el paso de las radiaciones ultravioletas a las capas más profundas de la córnea.¹

El estroma corneal representa el 90 % del espesor de la córnea. Tiene un grosor aproximado de 500 micras (µm) y está formado por la matriz extracelular y las células corneales o queratocitos. La matriz extracelular está fundamentalmente compuesta de colágeno (principalmente de tipos I, IV y V) y proteoglicanos (queratán sulfato-QS y dermatán sulfato-DS), que mantienen uniones entre las fibras de colágeno estromales. Las fibras de colágenos están dispuestas de manera lamelar y son las responsables de la fuerza tensil de la córnea.⁴

La córnea posee las características biomecánicas necesarias para equilibrar las fuerzas ejercidas por las acciones externas a esta, de manera que mantiene estable sus cualidades ópticas proporcionadas, principalmente por su espesor, curvatura y transparencia. Las principales características biomecánicas de la córnea se relacionan con la especial disposición, densidad y entrecruzamientos de las fibras colágenas del estroma en el seno de una córnea con un espesor adecuado.⁴

La biomecánica corneal como ciencia estudia la deformación del tejido corneal en estado de equilibrio, al ser sometido a cualquier acción exterior, toma mayor relevancia clínica en las dos últimas décadas.⁴ A pesar de ser un tema que comienza a mostrar resultados iniciales, decidimos realizar esta investigación, con el objetivo de

conocer los resultados recientes de la aplicación del crosslinking en la cirugía refractiva corneal.

CROSSLINKING EN LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

Se realiza una búsqueda de los últimos diez años de diversos estudios que han evaluado el uso del crosslinking como procedimiento en la cirugía refractiva. El objetivo de la aplicación del CXL es disminuir la fuerza tensional de la córnea posterior al tratamiento fotoablativo y aumentar su fortaleza biomecánica. La fuerza tensional de la córnea tratada mediante cirugía refractiva láser puede disminuir al 14-33 %; esto depende del grosor del flap y del espesor del tejido estromal ablacionado.¹

En la cirugía refractiva, el estudio de la biomecánica corneal es de gran importancia al aportar datos del estado estructural de la córnea, que añadidos a los datos ópticos o morfológicos obtenidos con los estudios refractivos, topográficos y paquimétrico, complementan la valoración pre y posoperatoria del paciente.⁴ Los parámetros morfológicos geométricos que definen la córnea (espesor y curvatura) son indispensables para caracterizarla, pero en la subespecialidad de cirugía refractiva no son suficientes, por ser indispensables para su valoración los parámetros morfológicos y biomecánicos.⁴

A pesar de los grandes avances en la cirugía refractiva corneal, aún aparecen casos de ectasia corneal poscirugía refractiva corneal. La causa que se propone en algunos casos es una inestabilidad biomecánica inducida por la cirugía.⁴ El desarrollo de una ectasia posquirúrgica dependerá de la técnica quirúrgica empleada, así como de la magnitud del procedimiento. En la actualidad se han publicado más casos de ectasia iatrogénica después de LASIK en comparación con la cirugía de superficie (PRK, LASEK).⁵

La técnica LASIK ha supuesto un enorme avance por su efectividad en la corrección de ametropías moderadamente altas, con menor riesgo de opacidad corneal y de regresión que las técnicas de superficie. En un procedimiento refractivo LASIK estándar, los cambios biomecánicos que se inducen responden fundamentalmente a dos mecanismos: creación del colgajo corneal que origina una disrupción en las lamelas de colágeno del estroma anterior y una incisión en la membrana de Bowman, y la sustracción de tejido en las lamelas de colágeno, que produce cambios en la paquimetría y curvatura corneal.⁴

La sustracción central de tejido para eliminar el defecto refractivo produce una contracción de las fibras de colágeno, y aumenta su espesor en la periferia de la zona tratada. Esta contracción de las fibras de colágeno centrales supone un aplanamiento de la zona y un engrosamiento de la periferia por hidratación, como consecuencia de una disminución de la resistencia local inducida por la contracción central. Estos mecanismos de redistribución del agua intraestromal posterior a la cirugía refractiva son los responsables de inducir cambios en la cicatrización de la herida quirúrgica y de los fenómenos de regresión.^{4,6}

En el LASIK se produce una mayor agresión a las propiedades viscoelásticas de la córnea y se genera un proceso de reparación diferente, porque la ablación se realiza en una región más profunda del estroma, donde existe menor densidad de queratocitos, el entrecruzamiento de las fibras de colágeno es menor y los proteoglicanos son más hidrofílicos.⁴ Un adelgazamiento corneal excesivo podría ocasionar un debilitamiento corneal, tanto por la reducción del espesor como por la modificación de su resistencia y estructura. Este hecho podría ser un factor

desencadenante de una ectasia posLASIK, inducidas por actos quirúrgicos sobre córneas consideradas sanas.⁴

La ley fotoquímica de *Bunsen y Roscoe* hace referencia a que el producto de la intensidad de un estímulo luminoso y la duración de la exposición son contantes. En el caso del crosslinking significa que el resultado de la dosis entregada al tejido (J/cm^2) será contante si el tiempo de exposición (segundos) disminuye, pero la potencia del estímulo aumenta en consonancia (W/cm^2). La dosis de energía óptima en los tratamientos de crosslinking adyuvante a la cirugía refractiva se ha estimado en $2,7 J/cm^2$, al tratar una córnea no ectásica.¹ Se sugiere la instilación de riboflavina según la técnica quirúrgica utilizada (PRK, LASIK, SMILE) posterior a la fotoablación o la extracción del lente, y realizar, a su vez, un lavado con solución salina balanceada para la posterior aplicación de irradiación con luz ultravioleta.¹

El protocolo de CXL acelerado en cirugía refractiva (LASIK XTRA) está diseñado para proporcionar al tejido una fracción de la energía necesaria para el tratamiento de las ectasias. La creación del flap corneal en el LASIK disminuye la fuerza tensil de la córnea aproximadamente en un 20 %. Para compensar esta pérdida en la fuerza tensil se requiere aproximadamente un 50 % de la dosis estándar ($2,7 J/cm^2$).¹ Se recomienda utilizar el CXL acelerado en pacientes menores de 25 años, con antecedentes de atopía y antecedentes familiares de queratocono; en pacientes hipermetropes de más de 4 dioptrías y astigmatismo mayores de 3,5 dioptrías; en pacientes con topografías irregulares sin índices de queratocono y en aquellos que requieran retratamientos.

El crosslinking acelerado reduce el tiempo de exposición de radiación ultravioleta. El objetivo de acortar el tiempo de tratamiento es la de reducir la incomodidad del paciente, evitar una excesiva deshidratación corneal y el consecuente adelgazamiento, además de reducir el riesgo potencial de daño endotelial. La idea que sustenta el crosslinking acelerado es la de acortar el tiempo de radiación ultravioleta mediante el aumento de la intensidad de iluminación.⁷ Existen diferentes técnicas descritas para fortalecer la córnea y mejorar la estabilidad refractiva (LASIK Xtra) y el PiXL, crosslinking fotorrefractivo intraestromal, técnica de crosslinking fotorrefractivo guiada por topografía para la corrección de defectos bajos de miopía, hipermetropía y astigmatismo.²

LASIK Xtra: ASOCIADO A CROSSLINKING²

Aplicación del cross-linking después del LASIK

La utilización del LASIK Xtra asegura la estabilidad refractiva tras el LASIK en ojos con mayor riesgo de regresión, como pueden ser los pacientes con miopía mayor de -5,00 D; aquellos con más de 1,50 D de astigmatismo, y todos los grados de hipermetropía. Con respecto a la edad, se sugiere en pacientes jóvenes menores de 23 años, con el objetivo de fortalecer la córnea. Posterior a la ablación, se aplica la riboflavina 0,25 % isotónica durante 60 segundos y el colgajo se vuelve a colocar irrigando la superficie corneal. Se coloca bajo la luz ultravioleta, y la córnea queda expuesta durante aproximadamente 76 segundos para un total de $30 mW/cm^2$ de irradiación. El LASIK Xtra ofrece ventajas similares al LASIK por la rápida recuperación visual posoperatoria.

Celik,⁸ en su estudio, al evaluar 8 ojos donde realizó en un mismo paciente LASIK-CXL en un ojo y en el otro LASIK, reporta resultados similares, pero prometedores, para la prevención de ectasia corneal después del tratamiento de LASIK.

*Kanellopoulos*⁹ reportó recientemente un estudio a largo plazo en el que comparó LASIK Xtra con LASIK estándar para miopías altas. En el grupo de LASIK Xtra, el

95,4 % tenía una agudeza visual sin corrección de 20/25 en comparación con el grupo de LASIK, que fue de un 89,3 %. Los estudios realizados por este experto concluyen que el LASIK Xtra es un estabilizador de refracción en alta miopía, presumiblemente a través de su efecto de estabilización biomecánica. En pacientes con hipermetropías simples y astigmatismo hipermetrópicos que se les realizó LASIK Xtra se reportó una regresión media del tratamiento de $0,22 \pm 0,31$ D, mientras que los ojos que se sometieron a LASIK solamente mostraron una mayor regresión.⁹⁻¹¹ Fernández² refiere en su artículo que el LASIK Xtra no se trataría de un método para hacer LASIK seguro en los pacientes con riesgo de ectasia pos-LASIK, sino que requiere confirmarse con estudios posteriores que avalen estos resultados, como una mejora de la estabilidad a largo plazo del estado refractivo. Recientemente han comenzado un trial multicéntrico en los Estados Unidos, con un ensayo clínico en curso de cinco centros de evaluación de LASIK Xtra para pasar el proceso de aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA), que en última instancia mostrarán si hay una diferencia entre LASIK estándar y el LASIK Xtra.²

Un estudio que evaluó los resultados visuales y refractivos en pacientes operados a los 6 meses de miopía elevada por diferentes técnicas (SMILE, LASEK y LASEK-CXL) reportó que el equivalente esférico fue respectivamente $0,34 \pm 0,25$ D, $0,50 \pm 0,36$ D, y $0,42 \pm 0,34$ D, y mostró resultados seguros y eficaces.¹² Otros investigadores sugieren realizar estudios a largo plazo para evaluar estos aspectos, así como la estandarización de protocolos para su aplicación.¹³⁻¹⁶

Xu W⁷ evaluó los cambios de propiedades biomecánicas de la córnea en pacientes miopes y con presencia de córneas delgadas que se les realizó femtosecond-láser (FS-LASIK- CXL), y demostró que el uso del crosslinking es una opción eficaz y segura para mejorar la agudeza visual.

PIXL: CROSSLINKING FOTORREFRACTIVO INTRAESTROMAL²

Esta técnica está en desarrollo, pero resulta novedosa, ya que el crosslinking convencional fortalece la córnea mediante el aumento de la formación de enlaces dentro de la matriz de colágeno del estroma. La aplicación localizada de Crosslinking en el procedimiento PiXL trataría de redistribuir las tensiones biomecánicas en la córnea de una manera controlada para producir la corrección refractiva sin debilitamiento o la ablación de tejido. Los candidatos ideales serían pacientes con bajos errores refractivos (miopía hasta 2 dioptrías) que presentan algunas de estas condiciones: córneas delgadas, topografías sospechosas o pacientes con error refractivo poscirugía de catarata o cirugía refractiva.

El actual protocolo emplea tomografía Pentacam, que se importa directamente en el Sistema Mosaic KXL II (Avedro), y el patrón de tratamiento de luz ultravioleta para el procedimiento PiXL está programado en el sistema mosaico. La recuperación del posoperatorio tras PiXL es similar a la PRK. Sin embargo, el cierre epitelial se produce más rápidamente en PiXL que en PRK, ya que el defecto epitelial es más pequeño. Como resultado, la mejora visual es evidente antes de la primera semana después de la operación.²

El CXL como procedimiento refractivo no está exento de complicaciones. El hazo corneal puede aparecer en el primer mes del posoperatorio y disminuir a partir del tercero. Asimismo, también pueden presentarse alteraciones de la superficie ocular, queratitis, edema corneal transitorio y pliegues endoteliales.¹ A medida que avancen las investigaciones y se muestren los resultados alentadores del uso del crosslinking, la cirugía refractiva corneal logrará resultados satisfactorios en el tratamiento fotoablativo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duch F. Cirugía refractiva corneal. En: Castillo A, Duch F. Guía SECOIR de diagnóstico y tratamiento. Sociedad española de cirugía refractiva; 2016. p. 79-86.
2. Fernández J. Controversias sobre el Cross-Linking: Cross-Linking como procedimiento refractivo. 2015 [citado 6 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.qvision.es/blogs/joaquin-fernandez/2015/11/cross-linking-lasik-xtra-pixl-cirurgia-refractiva/>
3. Balparda K, Maldonado MJ. Entrecruzamiento del colágeno corneal. Revisión de sus aplicaciones clínicas. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2017;92(4):166-7.
4. Buey Sayas MA, Peris Martínez C, editor. Biomecánica y arquitectura corneal. Barcelona: Elsevier S.L; 2014.
5. Guirao A. Theoretical elastic response of the cornea to refractive surgery: risk factors for keratectasia. J Refract Surg. 2005;21. pp. 176-85.
6. Dupps WJ Jr, Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. J Refract Surg. 2001;17. pp. 658-69.
7. Fernández J. Controversias sobre el Cross-Linking: Standar vs. Acelerado. 2015 [citado 6 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.qvision.es/blogs/joaquinferrandez/2015/10/controversias-cross-linking-standar-vs-acelerado/>
8. Celik HU, Alagöz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Demirok A, Yilmaz OF. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2012;38(8):1424-31.
9. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Epithelial remodeling after femtosecond laser-assisted high myopic LASIK: comparison of stand-alone with LASIK combined with prophylactic high-fluence cross-linking. Cornea. 2014;33(5):463-9.
10. Kanellopoulos AJ, Pamel GJ. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery. Indian J Ophthalmol. 2013;61(8):430-2.
11. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Combined laser in situ keratomileusis and prophylactic high-fluence corneal collagen crosslinking for high myopia: two-year safety and efficacy. J Cataract Refract Surg. 2015;41(7):1426-33.
12. Hyun S, Lee S, Kim JH. Visual outcomes after smile, lasek, and lasek combined with corneal collagen cross-linking for high myopic correction. Cornea. 2017;36(4):399-405.
13. Tomita M. Combined laser in-situ keratomileusis and accelerated corneal cross-linking: an update. Curr Opin Ophthalmol. 2016;27(4):304-10.

14. Chan TC, Yu MC, Ng AL, Cheng GP, Zhang J, Wang Y, Jhanji V. Short-term variance of refractive outcomes after simultaneous lasik and high-fluence cross-linking in high myopic correction. *J Refract Surg.* 2016;32(10):664-70.
15. Ng AL, Kwok PS, Wu RT, Jhanji V, Woo VC, Chan TC. Comparison of the demarcation line on ASOCT after simultaneous LASIK and different protocols of accelerated collagen crosslinking: a bilateral eye randomized study. *Cornea.* 2017;36(1):74-7. 16. Kornilovskiy IM, Sultanova AI, Burtsev AA. Riboflavin photoprotection with cross-linking effect in photorefractive ablation of the cornea. *Vestn Oftalmol.* 2016;132(3):37-41.
17. Xu W, Tao Y, Wang L, Huang Y. Evaluation of biomechanical changes in myopia patients with unsatisfactory corneas after femto second-laser *in situ* keratomileusis (fs-lasik) concurrent with accelerated corneal collagen cross-linking using corvis-st: two-year follow-up results. *Med Sci Monit.* 2017;23:3649-56.

Recibido: 07 de agosto de 2018.

Aprobado: 05 de septiembre de 2018.

Michel Guerra Almaguer. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba. Correo electrónico: michguerra@infomed.sld.cu