



Universidad de Valladolid



# **Cirugía combinada láser Excimer y “Crosslinking” Revisión bibliográfica**

---

**Trabajo fin de máster**  
**Máster en Subespecialidades Oftalmológicas 2017/2018**  
**Especialidad: Cirugía Refractiva**

**Universidad de Valladolid**  
**Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada**

Autor: Ana Hervás Ontiveros  
Director: Dr. Miguel José Maldonado López

## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

*(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)*

D. Miguel José Maldonado López en calidad de Tutor de la alumna Dña. Ana Hervás Ontiveros del Máster en Cirugía Refractiva, curso académico 2017-2018.

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado “**Cirugía combinada láser Excimer y “Crosslinking”. Revisión bibliográfica**” y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Julio de 2018.

En Valladolid a 14 de Julio de 2018

Vº Bº



Fdo.: Miguel José Maldonado López  
El Tutor

# ÍNDICE

---

Curriculum Vitae Abreviado.....	1
Aprobación del Comité de Investigación del IOBA.....	2
Abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Justificación.....	8
Hipótesis y Objetivos.....	8
Material y Métodos.....	9
Resultados.....	10
Resultados bibliométricos.....	10
Resultados de contenido.....	12
Discusión.....	17
Discusión bibliométrica.....	17
Discusión de contenido.....	17
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexo. Tabla 1 .....	10
Tabla 2 y 3 .....	11
Tabla 4.....	13

# LISTA DE ABREVIATURAS

---

**LASIK:** Laser assisted in Situ Keratomileusis

**PRK:** Photorefractive keratectomy

**CXL:** “Crosslinking”

**LASIK Xtra ®:** Laser assisted in situ keratomileusis Xtra ®

**S-CXL:** S- “Crosslinking”

**RMEE:** Refracción Manifiesta del Equivalente Esférico

**AVSC:** Agudeza Visual Sin Corrección

**AVCC:** Agudeza Visual Con Corrección

**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica

**ORA:** Ocular Response Analyzer

**QC:** Queratocono

**UVA:** Ultravioleta A

**UVB:** Ultravioleta B

# RESUMEN

---

**Introducción:** La cirugía con láser Excimer (LASIK y PRK) se ha utilizado desde principios de los años noventa con el fin de corregir los defectos de refracción convirtiéndose en el procedimiento refractivo más frecuentemente realizado. Paralelamente a la evolución del LASIK, una nueva técnica fue introducida con el fin de endurecer el tejido corneal. Se evidenció que este procedimiento denominado "Crosslinking" era capaz de prevenir la progresión de la ectasia corneal. Durante los últimos 3 años, combinaciones de estas dos técnicas han sido investigadas para la prevención de la ectasia corneal asociada a los procedimientos de cirugía queratorrefractiva. La mayoría de los casos de ectasia corneal postcirugía tras láser Excimer son manifestaciones ectásicas ocultas pero en pacientes con factores de riesgo moderados, es posible que una cirugía algo debilitante para la córnea, como es la queratorrefractiva, se vea compensada por un procedimiento que le dota de rigidez a la córnea, como es el "Crosslinking".

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es describir la técnica asociada de láser Excimer y "Crosslinking" a través de una revisión de la literatura científica ya que se ha postulado como prometedora con el fin de prevenir la ectasia corneal tras cirugía láser corneal.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos MEDLINE (vía PubMed) y de la Biblioteca Cochrane Plus de los últimos 10 años. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: "*corneal ectasia*", "*Excimer and Crosslinking*" "*LASIK and Crosslinking*" y "*Post-LASIK corneal ectasia*". No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio.

**Resultados y discusión:** La mayoría de las recomendaciones terapéuticas realizadas por los diferentes grupos de estudio fueron a través de artículos de investigación basados en análisis refractivo y queratométrico comparando 2 grupos de estudio. Respecto a los diseños de los artículos científicos hubo ensayos clínicos aleatorios controlados, no controlados, transversales, retrospectivos, prospectivos, comparativos, series de casos, casos clínicos y revisiones.

**Conclusiones:** La evidencia encontrada es alta en relación a la capacidad preventiva de ectasia corneal en procedimientos combinados de cirugía con láser Excimer y "Crosslinking"

**Palabras clave:** "Crosslinking", láser Excimer, ectasia corneal.

# INTRODUCCIÓN

---

## **Cirugía refractiva mediante láser Excimer**

La cirugía con láser Excimer (LASIK y PRK) se ha utilizado desde principios de los años noventa con el fin de corregir los defectos de refracción<sup>1</sup>. Debido a la rápida recuperación visual y otra serie de ventajas como la baja tasa de complicaciones postoperatorias, se ha convertido en el procedimiento refractivo más frecuentemente realizado actualmente. Causa poca incomodidad al paciente y da como resultado una recuperación visual mucho más rápida. Las ventajas del LASIK asistido mediante femtosegundo sobre el LASIK asistido con microqueratomo convencional incluyen la reducción del riesgo de complicaciones derivadas del “flap” (agujeros ojales...), una mejor predictibilidad del espesor de dicho “flap”, un astigmatismo menos iatrogénico y menor daño biomecánico a la córnea<sup>2</sup>. La cirugía LASIK asistida mediante Femtosegundo puede mejorar la reproducibilidad, la estabilidad, la precisión y la versatilidad de la cirugía refractiva. Además, permite a los pacientes con miopías altas y / o córneas delgadas obtener una mejor agudeza visual no corregida mediante cirugía refractiva corneal<sup>3</sup>.

Sin embargo, algunos pacientes que han sido tratados mediante láser Excimer pueden sufrir de lo que se denomina una ectasia posterior a LASIK debido a la disminución del grosor de la córnea y a los cambios en relación a características biomecánicas posteriores a la cirugía<sup>4</sup>.

## **Ectasia corneal**

La ectasia corneal tras cirugía mediante láser Excimer (LASIK, PRK) es un trastorno corneal caracterizado por un adelgazamiento estromal progresivo y abombamiento corneal inferior central o asimétrico que da como resultado una pérdida de la integridad estructural corneal global<sup>5</sup>. Y aunque la fisiopatología exacta permanece desconocida, se ha sugerido en numerosos estudios que la ectasia central se asocia con un espesor del lecho estromal residual bajo, mientras que la ectasia infero-temporal es signo de una forma preexistente de queratocono frusto o degeneración marginal pelúcida<sup>6</sup>.

La ectasia posterior a LASIK puede ser histológicamente similar al queratocono, compartiendo características tales como microestrías en el lecho estromal y adelgazamiento de las lamelas del colágeno estromal. Sin embargo, típicamente no hay interrupción en la capa de Bowman o el endotelio<sup>7</sup>.

La ectasia post-LASIK se describió por primera vez en el año 1998, lo que generó muchas inquietudes acerca de una epidemia de ectasia inminente que afortunadamente, nunca se llegó a trascender<sup>8</sup>. Actualmente, su incidencia oscila entre 0.01- 0,66%, aunque es probable que se desconozca la verdadera incidencia debido a la pérdida de pacientes durante el seguimiento, como se ha podido observar en diferentes investigaciones<sup>9</sup>.

La fisiopatología exacta de la ectasia posterior a LASIK sigue siendo desconocida. Se piensa que la alteración de la biomecánica corneal anterior puede precipitar el adelgazamiento y la compresión de las fibrillas de colágeno, lo que da como resultado la pérdida de la integridad estructural global<sup>10</sup>. La mayoría de los casos son manifestaciones probables de trastornos ectásicos ocultos, como queratocono frustrado u otros<sup>11</sup>. Otros factores contribuyentes son el grosor residual del lecho estromal inferior a 250  $\mu\text{m}$ , la edad joven, la paquimetría preoperatoria delgada y la miopía alta. La asimetría topográfica entre los ojos y los patrones astigmáticos atípicos en pacientes jóvenes son factores de riesgo adicionales. El frotamiento ocular también podría tomar un papel decisivo.

### **“Crosslinking”**

La técnica del CXL es un procedimiento eficaz comprobado para detener la progresión del queratocono y ectasias corneales en ensayos de laboratorio y clínicos de hasta 10 años de seguimiento<sup>12</sup>. La técnica del entrecruzamiento estándar implica la eliminación del epitelio para permitir la riboflavina para penetrar en el estroma y posteriormente, bajo la acción de la radiación ultravioleta A, se produce una reacción de fotopolimerización de las fibras de colágeno de la estructura corneal. Un aumento en el número de enlaces covalentes intra e interfibrilares que se forman se ha demostrado una red densa que aumenta la rigidez corneal y detiene la progresión de la enfermedad.

Se ha demostrado que el CXL estándar es un método seguro a corto y largo plazo sin efectos secundarios debido a la irradiación en el endotelio corneal, el cristalino o la retina, siempre que el grosor del estroma corneal sea mayor de 400  $\mu\text{m}$ <sup>13</sup>.

Dado que los pacientes a menudo se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad con paquimetría por debajo de 400  $\mu$  y el CXL estándar está contraindicado, se han propuesto diferentes técnicas de entrecruzamiento alternativo: CXL transepitelial con una riboflavina mejorada con dextrano al 15%, EDTA y trometamol ect <sup>14</sup>.

### **Tratamiento combinado de láser Excimer y “Crosslinking”**

Las opciones terapéuticas de la ectasia corneal tras cirugía con láser Excimer tradicionalmente incluyen la corrección con gafas, lentes de contacto rígidas permeables gas y los segmentos o anillos intraestromales<sup>15</sup>.

En los últimos años, la técnica del CXL ha surgido como una técnica prometedora para abordar la ectasia posterior a cirugía LASIK o PRK. Varios estudios clínicos han demostrado que detiene de una manera muy eficaz la degeneración corneal revirtiendo la progresión de la ectasia<sup>16,17</sup>. Se ha demostrado que el “Crosslinking” mediante radiación ultravioleta A (UVA) es segura y efectiva para el tratamiento del queratocono y de otras ectasias corneales<sup>18</sup>. Sin embargo, el protocolo de tratamiento estándar utilizado ampliamente resulta en la duración de más de una hora.

Recientemente, en un intento por reducir el tiempo de tratamiento, se han postulado nuevos protocolos de CXL acelerado<sup>19, 20</sup> que utilizan mayores niveles de fluidez y menores tiempos de exposición. Sin embargo, los cambios de las características biomecánicas de la córnea después de este tipo de CXL necesitan explorarse más a fondo y con nuevas perspectivas.

Este procedimiento combinado, resulta rápido y tiene ciertas variaciones del protocolo con respecto al método del Cross-Linking estándar. Además, no afecta a la recuperación visual y los pacientes presentan al día siguiente visiones similares a los pacientes que se someten a cirugía mediante láser Excimer solamente.

Resultados favorables de CXL en el manejo de enfermedades ectásicas nos lleva a anticipar logros similares en el mantenimiento de la córnea a largo plazo en relación a estabilidad refractiva y mecánica tras cirugía con láser Excimer cuando ésta técnica está profilácticamente indicada y aplicada en el mismo momento de la cirugía refractiva.

## **JUSTIFICACIÓN**

---

La mayoría de los casos de ectasia corneal postcirugía tras láser Excimer son manifestaciones ectásicas ocultas. Dado el alto número de cirugías con láser Excimer que se realizan actualmente en nuestro medio, puede resultar conveniente realizar una técnica asociada como el “Crosslinking” siempre y cuando se demuestre su eficacia y seguridad sin comprometer la predictibilidad o exactitud de la corrección refractiva.

## **HIPÓTESIS**

---

La hipótesis de este trabajo se basa en que la evidencia científica es insuficiente como para proponer de un modo generalizado el uso combinado profiláctico de técnicas de láser Excimer y “Crosslinking”.

## **OBJETIVOS**

---

### **Objetivo general**

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión actual bibliográfica acerca de descripción de la técnica asociada de láser Excimer y “Crosslinking” ya que se ha postulado como prometedora con el fin de prevenir la ectasia corneal tras cirugía láser Excimer.

## Objetivos específicos

1. Describir al detalle la actualización en la literatura sobre la técnica del CXL asociada a la cirugía mediante láser Excimer (LASIK y PRK), con el fin de evitar la ectasia corneal posterior.
2. Comparar las diferentes modalidades de técnicas de crosslinking asociado a láser Excimer en los diferentes grupos de trabajo y su eficacia (*LASIK-Xtra*, *PRK-Xtra*)

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Este trabajo se basa en una revisión bibliográfica sobre la combinación entre CXL y láser Excimer para identificar los estudios relevantes, describir ampliamente las características de los mismos e identificar aquellos aspectos de mayor interés. La búsqueda bibliográfica se ha realizado a través de la base de datos MEDLINE (vía PubMed) y de la Biblioteca Cochrane Plus. Para la recuperación documental se emplearon los Descriptores en Ciencias de la Salud (Decs) a partir de los Medical Subject Heading (Mesh). Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda tanto de forma aislada como en una variedad de combinaciones: *“corneal ectasia”*, *“Excimer and Crosslinking”* *“LASIK and Crosslinking”* y *“Post-LASIK corneal ectasia ”*.

Los artículos revisados se limitaron a estudios publicados en inglés. Se realizó una búsqueda completa desde el 2008 (fecha del primer artículo relacionado con el tema de revisión) hasta la actualidad, centrando la búsqueda más exhaustivamente en los últimos 10 años.

No se hicieron restricciones con respecto al tipo de estudio. Para proceder a la selección, se examinaron los resúmenes o “abstracts” y en el caso de comprobarse que abordaban directamente la temática objeto de la revisión se incluyeron como objetivo de esta revisión. Entre las citas incluidas, también se examinó el listado bibliográfico de referencia de cada uno de los artículos. Los estudios con animales no fueron excluidos.

# RESULTADOS

---

**Tabla 1.** Artículos obtenidos en cada búsqueda bibliográfica.

	ARTICULOS TOTALES	ARTICULOS SELECCIONADOS			Revisiones
		Ensayos clínicos	Series de casos	Casos clínicos	
<i>Corneal ectasia</i>	698	20	7	5	5
<i>Excimer and Crosslinking</i>	61	25	14	5	3
LASIK and Crosslinking	58	14	7	5	4
<i>Post-LASIK corneal ectasia</i>	140	16	3	5	5

**Tabla 1.** Se muestran los artículos obtenidos en cada búsqueda bibliográfica, así como los artículos seleccionados de cada grupo clasificándolos por tipo de estudio.

## Resultados bibliométricos

La mayoría de las recomendaciones terapéuticas realizadas por los diferentes grupos de estudio fueron artículos de investigación basados en datos queratométricos y refractivos. Respecto a los diseños de los artículos científicos hubo ensayos clínicos aleatorios controlados, no controlados, transversales, retrospectivos, prospectivos, comparativos, series de casos, casos clínicos y revisiones.

**Tabla 2.** Artículos seleccionados y su división en niveles de evidencia científica.

	ENSAYOS CLINICOS			SERIE DE CASOS			CASOS CLINICOS		REVISIONES	
Artículos seleccionados	65			31			20		17	
	20	20	25	8	12	11	15	5	4	13
Nivel de evidencia	Ia	IIb	III	IIb	III	IV	III	IV	IIb	III

**Tabla 2.** En la tabla se muestra la cantidad de artículos seleccionados y su consiguiente subdivisión en niveles de evidencia científica correspondiente de acuerdo a la clasificación *US Agency for Healthcare Research and Quality*.

**Tabla 3.** Artículos seleccionados sobre “Crosslinking” y láser Excimer y su división en niveles de evidencia científica.

	ENSAYOS CLINICOS			SERIE DE CASOS			CASOS CLINICOS		REVISIONES	
Artículos seleccionados	50			29			18		15	
	15	15	20	8	10	11	13	5	4	11
Nivel de evidencia	Ia	IIb	III	IIb	III	IV	III	IV	IIb	III

**Tabla 2.** En la tabla se muestra la cantidad de artículos seleccionados sobre “Crosslinking” y láser Excimer y su consiguiente subdivisión en niveles de evidencia científica correspondiente de acuerdo a la clasificación *US Agency for Healthcare Research and Quality*.

## Resultados de contenido

En términos generales, en relación a los estudios comparados y con una media de duración de seguimiento de 12 meses en total, la diferencia de la refracción manifiesta del equivalente esférico (RMEE) entre LASIK y LASIK-CXL fue de 0.15 (95% CI: 0,19 a 0,49,  $p = 0,38$ ), lo que significa que no existió diferencia significativa en MRSE con la aplicación de CXL como bien se indican todos estos autores: *Celik et al. 2012*<sup>21</sup>; *Kanellopoulos y Kahn 2012*<sup>22</sup>; *Kanellopoulos y Asimellis 2014*<sup>23</sup>, *2015*<sup>24</sup>; *Tomita et al. 2014*<sup>25</sup>; *Seiler et al. 2016*<sup>26</sup>.

Entre los resultados de contenido, podemos diferenciar 2 clases principales: LASIK-CXL miópico y LASIK-CXL hipermetrópico.

### LASIK-CXL miópico

El procedimiento combinado entre la cirugía LASIK y “Crosslinking” consiste en que posteriormente a la ablación Excimer para la eliminación del defecto refractivo, se aplica la riboflavina y el colgajo se vuelve a colocar irrigando la superficie corneal. El paciente se coloca bajo la luz ultravioleta y la córnea queda expuesta a la radiación UVA.

En relación a los protocolos, éstos están establecidos para los casos de queratocono, pero no existe actualmente un protocolo estandarizado profiláctico tras cirugía refractiva LASIK o PRK. Se tiende a usar 0.1-0.5% de solución de riboflavina con imbibición durante 1-2 min o incluso algún minuto más. La solución de riboflavina se aplica después de levantar el “flap” corneal que se reposiciona correctamente al terminar el tiempo de aplicación de riboflavina. Diferentes intensidades y duraciones de irradiación variando desde 1 a 30 minutos han sido empleados, lo que resulta en una variación de la dosis de energía de 1.35 a 5.4 J / cm<sup>2</sup>.

**Tabla 4.** Comparativa entre tipos de “Crosslinking”

	CXL estándar	CXL acelerado	CXL asistido mediante iontoforesis
Epitelio	off	on	on
Tiempo de aplicación de riboflavina	30 minutos	4 minutos	4 minutos
Tiempo de aplicación de luz UVA	30 minutos	10 minutos	10 minutos
Energía aplicada en la radiación UVA	3 mW / cm <sup>2</sup>	hasta 45 mW / cm <sup>2</sup>	hasta 45 mW / cm <sup>2</sup>

Tabla 4. Se muestra la comparativa entre los 3 tipos de CXL que existen en la actualidad y sus diferencias en relación a los tiempos de aplicación del procedimiento.

*Kanellopoulos y Asimellis* publicaron el resultado tras 2 años de 140 ojos intervenidos de LASIK miópico en el que 65 ojos recibieron tratamiento con CXL adicional (*Kanellopoulos y Asimellis 2015* <sup>24</sup>). A los 2 años, ambos grupos tenían comparables AVCC, pero el grupo de LASIK-CXL tuvo una mejor AVSC que el grupo LASIK sólo; un 93.8% y 84.8% de los ojos habían logrado una AVSC de  $\geq 20/20$  en el Grupo LASIK-CXL y LASIK sólo, respectivamente. Esto podría deberse al menor desplazamiento miope observado en el grupo LASIK-CXL a pesar de que la diferencia no alcanzó la significación estadística. La estabilidad queratométrica postoperatoria también era más favorable en el grupo del LASIK-CXL. No se informaron eventos adversos en todos pacientes y los recuentos de células endoteliales fueron similares entre el preoperatorio y los 3 exámenes postoperatorios mensuales en cualquier grupo.

*Seiler et al.* han publicado recientemente los resultados postquirúrgicos a un año tras LASIK-CXL en 76 ojos con una puntuación de riesgo ectásico en la escala de Randleman de 2 o superior (*Randleman et al., 2003* <sup>27</sup>; *Seiler et al. 2016* <sup>26</sup>).

Los ojos que recibieron LASIK-CXL se compararon con aquellos tras someterse a LASIK estándar con similar características, pero con una puntuación de riesgo de menos de 3. Al año, los cambios en la agudeza visual postoperatoria y la refracción fueron similares entre ambos grupos. Resultó un 86% y 90% de ojos que consiguieron la refracción prevista dentro del 0.50 de corrección tras cirugía LASIK con y sin CXL, respectivamente. Complicaciones postoperatorias tempranas tales como queratitis lamelar difusa fueron más comunes después del CXL.

*Kanellopoulos et al.* en el año 2014<sup>23</sup>, compararon resultados tras 1 año de cirugía LASIK miópico con y sin CXL adyuvante en 155 ojos. En 1 año, ambos grupos obtuvieron AVCC comparable, pero más ojos tras LASIK-CXL alcanzaron niveles de AVSC de 20/20 y 20/25. Ambos grupos demostraron una predictabilidad similar, con un 82% de corrección de la refracción lograda entre 0.50 y 0.00 D. Una mejor estabilidad queratométrica también fue encontrada en el grupo tras LASIK-CXL.

*Tomita et al.*<sup>25</sup> en su estudio estudiaron la parte visual, la refractiva y además también evaluaron la seguridad, la biomecánica y los cambios morfológicos tras cirugía LASIK-CXL (*Tomita et al. 2014*). La cirugía LASIK fue realizada en el ojo dominante, y el ojo no dominante se sometió a LASIK- CXL en 24 pacientes. No hubo diferencias en la agudeza visual postoperatoria, refracción y queratometría entre los dos grupos tras 1 año de seguimiento. El índice de seguridad (AVCC postoperatoria / AVCC preoperatoria) fue de 1,01 en el grupo LASIK-CXL y de 1.05 en el grupo LASIK sólo. El índice de eficacia (AVSC postoperatoria / AVCC preoperatoria) fue de 0,99 y 1.00 respectivamente. Ambos grupos no obtuvieron una reducción significativa en la densidad endotelial.

Las propiedades biomecánicas fueron evaluadas con el ORA y no se encontró diferencia significativa entre el grupo LASIK-CXL y LASIK sólo. En el grupo LASIK-CXL, se detectó una línea de demarcación a una profundidad media de una 200 micras que se detectó en todos los pacientes mediante OCT. También se encontró una mayor reflectividad en las células del estroma anterior usando microscopía confocal.

*Kanellopoulos y Asimellis*<sup>24</sup>, en una cohorte de 139 ojos de 119 pacientes compararon los resultados visuales y refractivos así como los cambios en el grosor del epitelio corneal entre los grupos tras LASIK-CXL miópico y LASIK solo (*Kanellopoulos y Asimellis 2014*). El error refractivo postoperatorio a los 6 meses fue de  $0.20 \pm 0.28$  D y  $0.20 \pm 0.30$  D para LASIK-CXL y LASIK sólo, respectivamente.

En ambos grupos, el 96% de los casos estaban dentro 0,25 D de la corrección prevista, y todo los ojos obtuvieron AVCC de 20/20. Un menor aumento en el espesor epitelial se encontró en los ojos tras LASIK-CXL en comparación con los ojos tras LASIK solamente. Una correlación positiva entre el aumento del grosor epitelial corneal y la cantidad de corrección miópica postoperatoria se observó en ojos tras LASIK solamente, pero no para el grupo tras LASIK-CXL.

*Celik et al. (2012)*<sup>21</sup> realizó un estudio piloto de serie de casos controlados con cuatro pacientes, donde un ojo recibió LASIK-CXL y el otro recibió LASIK solamente. Ningún ojo perdió AVCC en el primer año de seguimiento. En relación a la AVSC, dos ojos en el grupo tras LASIK solamente habían perdido dos o más líneas debido a un cierto grado de cambio miópico. Por otro lado, no hubo pérdida de AVSC en todos los ojos tras LASIK-CXL. La estabilidad de la queratometría fue informada como bastante estable, pero un paciente mostró + 0.90 D en el ojo del LASIK-CXL y + 0.40 D en el Ojo del LASIK sólo. La pérdida de la densidad de células endoteliales varió de 0.4% a 3.0% y de 1.0% a 3.0% para los ojos de LASIK- CXL y ojos de LASIK solamente, respectivamente. Se observó una neblina estromal débil en la primera semana postoperatoria en los ojos tras LASIK-CXL.

*Tan et al. en el año 2015*<sup>28</sup> compararon los resultados tras LASIK-CXL en 70 consecutivos ojos con alta miopía con una cohorte retrospectiva de 64 ojos tratados con LASIK solamente. A los 3 meses tras la cirugía, el grupo LASIK-CXL tuvo significativamente mejor AVSC y precisión refractiva que el grupo de LASIK sólo.

Cerca de un 88% y 65% de los ojos estaban dentro del 0.50 de corrección prevista, respectivamente. Los autores sugirieron que el tratamiento con CXL inducía una estabilización temprana de la córnea tras cirugía con LASIK.

*En una carta de Tamayo (2012)<sup>29</sup>*, se informó del resultado clínico tras 42 ojos intervenidos mediante LASIK sólo y 66 ojos tras LASIK-CXL en ojos con baja miopía. A 1 mes, ambos grupos demostraron excelente ASC y resultado refractivo fue correcto. Ningún paciente tras LASIK-CXL realizó un retratamiento después.

Además del resto de estudios comparativos, *Kanellopoulos (2012)<sup>30</sup>* publicó una serie de casos no comparativos de 43 ojos de 23 pacientes que recibieron LASIK-CXL para un MRSE promedio de 7.5 D. A los 12 meses, el 74.4% no había cambiado la AVCC, mientras que el 23.3% y 2.3% ganaron una y dos líneas, respectivamente.

La refracción postoperatoria era altamente predecible, con 91% dentro de 0.5 D. Se mantuvo la estabilidad queratométrica por un total de 2 años. No se produjeron reacciones adversas y ningún paciente desarrolló ectasia corneal después de un seguimiento medio de 3.5 años.

### **LASIK-CXL hipermetrópico**

Además del tratamiento miópico ya descrito en esta revisión, el CXL también se ha usado en conjunción con tratamientos LASIK para pacientes hipermétropes aunque se describen menos cantidad de estudios.

*Aslanides y Mukherjee<sup>31</sup>* evaluaron la seguridad y la estabilidad a largo plazo del LASIK-CXL en cinco ojos hipermétropes con riesgo moderado y alto de ectasia usando el sistema de puntuación *Randleman (Randleman y otros 2003<sup>27</sup>; Aslanides y Mukherjee 2013<sup>31</sup>)*. Los resultados fueron de un bajo riesgo en comparación con el control sometido a LASIK solamente. Todos los ojos del grupo LASIK-CXL mostraron buenos resultados en cuanto a seguridad y buena estabilidad de la refracción a lo largo del período de seguimiento, sin aparente regresión hiperópica durante 4 años.

*Kanellopoulos y Kahn (2012)<sup>32</sup>* realizaron cirugía de LASIK-CXL en pacientes hipermétropes. Treinta y cuatro pacientes hipermétropes (68 ojos) se sometieron a LASIK hipermetrópico con topografía bilateral guiada con un ojo aleatorizado para recibir profilaxis mediante CXL. A los 2 años de seguimiento, los ojos con CXL mostraron una mayor regresión en comparación con los ojos que no recibieron CXL.

La sobrecorrección temprana se vio en el grupo del LASIK sólo. No se reporto ningún evento adverso en ningún paciente.

### **Limitaciones del estudio**

Las posibles limitaciones de este estudio incluyen solamente análisis de 2 artículos de cirugía PRK. El resto de artículos analizados y revisaron se incluyeron en el grupo de cirugía LASIK. Además, consideramos un consenso extraído tras estudios clínicos aleatorizados con diseños variables y variables tiempos de seguimiento postoperatorio.

## **DISCUSIÓN**

---

### **Discusión de los resultados bibliométricos**

Tras el análisis bibliográfico de todos los artículos seleccionados para esta revisión, la bibliografía en este campo incluye estudios ya resumidos anteriormente y analizados. Estos corresponden a comparativas exhaustivas entre los 2 grupos de análisis de este trabajo (grupo LASIK-CXL y grupo LASIK- sólo) ya que es absolutamente imprescindible establecer 2 grupos de trabajo y llevar a cabo las comparaciones de los valores de AVSC, AVCC, valores topográficos y queratométricos, MRSE y parámetros de seguridad y eficacia tras los 2 tipos de técnicas y establecer una normativa con el fin de evitar la ectasia cornea postcirugía refractiva tras LASIK o PRK.

### **Discusión de los resultados de contenido**

Como bien hemos comentado, el CXL incluye la nueva creación de enlaces covalentes entre las fibrillas de colágeno en el estroma corneal. Cuando el CXL es aplicado como una terapia adyuvante tras cirugía refractiva LASIK o PRK, tiene como objetivo crear fuerza s corneales con el fin de aumentar la estabilidad biomecánica (*Kanellopoulos et al. 2015*<sup>24</sup>).

Todos los artículos de revisión de este trabajo, nos muestran una refracción similar en resultados y un aparentemente mejor AVSC después de LASIK-CXL comparado con LASIK solamente.

La ectasia corneal iatrogénica no se observó en ningún caso con o sin CXL adyuvante, pero como bien menciona *Seiler et al en 2015*<sup>26</sup> una estimación de unos 10.000 procedimientos fueron necesarios para demostrar la eficacia del LASIK-CXL. Consideramos pues que los mecanismos de regresión del tratamiento y el desarrollo de ectasia corneal son fundamentos mucho más allá del alcance de esta revisión<sup>33</sup>.

La ablación del tejido estromal en el LASIK debilita la córnea causando desestabilización, que es mucho más significativa después del LASIK cuando el colgajo reemplazado no contribuye con la estabilidad de la biomecánica corneal, como bien menciona *Reinstein et al. 2013*<sup>33</sup>. Por tanto, la regresión refractiva o queratectasia podría ser el resultado del desequilibrio entre la biomecánica corneal y la presión intraocular (*Shojaei et al., 2012*<sup>34</sup>). En este sentido serían necesarias más investigaciones acerca de la influencia de la presión intraocular en la estabilización del “flap” del LASIK tras la cirugía y sus modificaciones con el tiempo a corto, medio y largo plazo<sup>35,36</sup>.

Por otra parte, diferentes efectos biomecánicos fueron encontrados entre los ojos que tenían LASIK miópico e hiperométrico (*De Medeiros et al., 2010*<sup>37</sup>). Los cambios biomecánicos fueron menores después de la corrección de la hipermetropía en comparación con la de miopía, lo cual podría tener una influencia parcial en la rareza de la ectasia corneal tras LASIK hiperométrico. Por tanto, se requiere CXL para evitar la regresión al parecer dependiente de cada individuo y de sus propiedades biomecánicas corneales, el tipo de corrección, la cantidad de ablación del tejido y el nivel de presión intraocular.

En general y tras esta revisión bibliográfica, todos los autores consideraron favorable el perfil de seguridad del CXL cuando se usa en conjunción con LASIK o PRK. Algunas desventajas del tratamiento combinado citadas incluyen un mayor tiempo del procedimiento, un mayor riesgo de complicaciones derivadas del CXL como el haz postoperatorio, cicatrices corneales, daño endotelial, infiltrados estériles, reactivaciones herpéticas o retraso en las recuperaciones visuales postoperatorias (*Dhawan et al., 2011*<sup>38</sup>). Por otra parte, hay que hacer un análisis crítico sobre el tiempo de seguimiento de este tipo de estudios, ya que si el tiempo de aparición de la ectasia corneal supera en cualquier caso el tiempo de seguimiento de los pacientes del estudio, la evidencia es insuficiente.

Revisando los todos los estudios, la complicación más frecuente fue un haze corneal postoperatorio débil (*Celik et al., 2012*<sup>21</sup>; *Aslanides & Mukherjee 2013*<sup>31</sup>; *Tomita et al. 2014*<sup>25</sup>), hecho que es bastante frecuente tras CXL en pacientes afectados de QC como bien cita Raiskup et al. Todos los casos de haze fueron temporales y no afectaron a la AVSC en el examen final tras el seguimiento completo. Las complicaciones no incluyen además las derivadas de la desepitelización cornea ya que tanto para LASIK como para PRK, se permite la aplicación de la riboflavina al estromal cornea directamente.

En el caso de retratamientos tras cirugía refractiva cornea y CXL, como bien indica *Mi et al (2011)*<sup>39</sup> podría ser problemático ya que se ha encontrado una mayor adhesión del colgajo en modelos animales. Aunque por otra parte, Tamayo en 2012<sup>29</sup> informó de retratamientos muy satisfactorios tras LASIK-CXL a los 10 días de la cirugía en un paciente con presbicia. En cambio Seiler et al en 2015<sup>26</sup> informaron de retratamientos muy complejos tras 1 año de cirugía LASIK-CXL.

Por otro lado y en relación a la discusión del protocolo utilizado en el CLX, recalamos que el protocolo estándar de Dresde (de acuerdo con *Wollensak et al en 2010*<sup>40</sup>) para el queratocono implica la eliminación del epitelio seguido de la instilación superficial de riboflavina. El área de tratamiento expuesta a UVA es de 365 nm durante 30 minutos a la irradiación de 3 mW / cm<sup>2</sup>, lo que resulta en una energía total de 5,4 J / cm<sup>2</sup>. El CXL acelerado, actualmente usa una mayor potencia ultravioleta con una disminución del tiempo de tratamiento para un dosis total equivalente (*Ng et al., 2016*<sup>41</sup>).

Estos protocolos están establecidos para los casos de queratocono, pero no existe actualmente un protocolo estandarizado profiláctico tras cirugía refractiva LASIK o PRK., como hemos comentado anteriormente. Aunque en términos generales y tras esta revisión, todos los autores lograron resultados seguros con una buena refracción y una buena estabilidad queratométrica, los parámetros óptimos todavía hoy siguen en discusión y son controvertidos.

La existencia o no de barrera epitelial agrega incertidumbre para estandarizar un protocolo de CXL para cirugía refractiva (*Richoz et al., 2013*<sup>42,43</sup>).

Los criterios de selección de pacientes candidatos a someterse a CXL tras cirugía LASIK o PRK también sigue siendo discutibles. Entre los diferentes estudios revisados <sup>44</sup>, se han considerado diferentes criterios de inclusión, con el objetivo de aplicar CXL complementario en ojos considerados de alto riesgo para desarrollar ectasia cornea iatrogénica tras cirugía refractiva. Incluyen:

- Ojos con espesores corneales bajos
- Ametropías alta (sobretudo, altas miopías)
- Alto astigmatismo
- Pacientes jóvenes
- Poseer antecedentes familiares de ectasia corneal

A modo de resumen y en términos generales, tanto la falta de un protocolo de tratamiento estandarizado y los criterios de selección de pacientes apunta actualmente hacia una naturaleza experimental del CXL tras cirugía LASIK y PRK. Algunos estudios nos han demostrado una prometedora estabilidad refractiva y queratométrica después del uso adyuvante de CXL, pero hace falta aun un número suficiente de artículos, un tamaño muestra adecuado y mayores duraciones del seguimiento a nuestro entender.

## CONCLUSIONES

---

A modo de resumen y en términos generales, tanto la falta de un protocolo de tratamiento estandarizado y los criterios de selección de pacientes apunta actualmente hacia una naturaleza experimental del CXL tras cirugía LASIK y PRK. Algunos estudios nos han demostrado una prometedora estabilidad refractiva y queratométrica después del uso adyuvante de CXL, pero hace falta aun un número suficiente de artículos, un tamaño muestra adecuado y mayores duraciones del seguimiento a nuestro entender.

A pesar de esto, se considera necesario realizar estudios a medio y largo plazo, mayor escala y con ensayos prospectos controlados aleatorizados para garantizar el adecuado protocolo de tratamiento, establecer los criterios de selección de pacientes candidatos y establecer de forma definitiva un papel beneficioso del CXL en la cirugía refractiva de rutina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Alio JL, Soria F, Abbouda A & Pena-Garcia P. Laser in situ keratomileusis for -6.00 to -18.00 diopters of myopia and up to -5.00 diopters of astigmatism: 15-year follow-up. *J. Cataract Refract Surg* 2015 Nov;41: 33–40.
2. Manche E, Roe J. Recent advances in wavefront-guided LASIK. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Jul;29(4):286-291.
3. Toda I, Ide T, Fukumoto T, Tsubota K. Visual Outcomes After LASIK Using Topography-Guided vs Wavefront-Guided Customized Ablation Systems. *Refract Surg*. 2016 Nov 1;32(11):727-732.
4. Zhu W, Han Y, Cui C, Xu W, Wang X, Dou X, Xu L, Xu Y, Mu G. Corneal Collagen Crosslinking Combined with Phototherapeutic Keratectomy and Photorefractive Keratectomy for Corneal Ectasia after Laser in situ Keratomileusis. *Ophthalmic Res*. 2018;59(3):135-14.
5. Behndig A. Corneal Collagen Crosslinking for Ectasia after Refractive Surgery. *Ophthalmology*. 2017 Oct;124(10):1440-144.
6. Bikbova G & Bikbov M (2016): Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol* 94: e600–e606.
7. Wan Q, Wang D, Ye H, Tng J, Han Y. A review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. *J Curr Ophthalmol*. 2017 Mar 15;29(3): 145-153.
8. Evangelista CB, Hatch KM. Corneal Collagen Cross-Linking Complications. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):29-35.

9. Sorkin N, Kaiserman I, Domniz Y, Sela T, Munzer G, Varssano D. Risk Assessment for Corneal Ectasia following Photorefractive Keratectomy. *J Ophthalmol*. 2017;2017:2434830.
10. Giri P, Azar DT. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Jul;28(4):337-342.
11. Pahuja NK, Shetty R, Deshmukh R, Sharma A, Nuijts RMMA, Jhanji V, Sethu S, Ghosh A. In vivo confocal microscopy and tear cytokine analysis in post-LASIK ectasia. *Br J Ophthalmol*. 2017 Dec;101(12):1604-1610.
12. Tong JY, Viswanathan D, Hodge C, Sutton G, Chan C, Males JJ. Corneal Collagen Crosslinking for Post-LASIK Ectasia: An Australian Study. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 May-Jun;6(3):228-232.
13. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica*. 2014;232(1):10-27.
14. Bikbova G & Bikbov M (2016): Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol* 94: e600– e606.
15. Alio JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Perez-Santonja JJ, Artola A, Ayala MJ, Garcia MJ & de Luna GC (2008): Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol* 145: 46–54.
16. Cheema AS, Mozayan A & Channa P (2012): Corneal collagen crosslinking in refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 23: 251–256.  
Dhawan S, Rao K & Natrajan S (2011): Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol* 2011: 869015.
17. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Fotouhi A & Asgari S (2013): Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 120: 1515– 1520.

18. Ozek D, Kemer OE, Ozer PA. Corneal stromal depth of the demarcation line in 'accelerated corneal cross-linking' with different concentrations of riboflavin solutions. *Int Ophthalmol*. 2018 Jun 14.
19. Kampik D, Ralla B, Keller S, Hirschberg M, Friedl P & Geerling G (2010): Influence of corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-a irradiation on excimer laser surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 3929– 3934.
20. Celik HU, Alagoz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Demirok A & Yilmaz OF (2012): Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 38: 1424–1431.
21. Kanellopoulos AJ<sup>1</sup>, Kahn J. *J Refract Surg*. 2012 Nov;<sup>28</sup>(11 Suppl):S837-40. Topography-guided hyperopic LASIK with and without high irradiance collagen cross-linking: initial comparative clinical findings in a contralateral eye study of 34 consecutive patients. *J Refract Surg*. 2012 Nov;<sup>28</sup>(11 Suppl):S837-40.
22. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Epithelial remodeling following myopic LASIK. *J Refract Surg*. 2014 Dec;<sup>30</sup>(12):802-5.
23. 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.
24. Tomita M, Yoshida Y, Yamamoto Y, Mita M, Waring G 4th. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun; <sup>40</sup>(6):981-90.
25. Seiler TG<sup>1</sup>, Fischinger I<sup>2</sup>, Koller T<sup>3</sup>, Zapp D<sup>4</sup>, Frueh BE<sup>5</sup>, Seiler T<sup>3</sup> Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results.. *m J Ophthalmol*. 2016 Jun;<sup>166</sup>:14-21.

26. Klein SR, Epstein RJ, Randleman JB, Stulting RD. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patients without apparent preoperative risk factors. *Cornea*. 2006 May;25(4):388-403.
27. Holland S, Lin DT, Tan JC. Topography-guided laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Jul;24(4):302-9.
28. Tamayo GE. Predictable visual outcomes with accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Dec;38(12):2206; author reply 2207-8.
29. Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Salvador-Culla B, Chodosh J & Ciolino JB (2015): Highirradiance CXL combined with myopic LASIK: flap and residual stroma biomechanical properties studied ex-vivo. *Br J Ophthalmol* 99: 870–874.  
Aslanides IM, Mukherjee AN. Adjuvant corneal crosslinking to prevent hyperopic LASIK regression. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:637-41.
30. Kanellopoulos AJ<sup>1</sup>, Kahn J. Topography-guided hyperopic LASIK with and without high irradiance collagen cross-linking: initial comparative clinical findings in a contralateral eye study of 34 consecutive patients. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11 Suppl):S837-40.
31. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH & Coleman DJ (2010): Epithelial thickness after hyperopic LASIK: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 26: 555–564.
32. Shojaei A<sup>1</sup>, Eslani M, Vali Y, Mansouri M, Dadman N, Yaseri M. Effect of timolol on refractive outcomes in eyes with myopic regression after laser in situ keratomileusis: a prospective randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2012 Nov;154(5):790-798.
33. Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, Huang D, Varley GA, Agapitos PJ, de Luise VP & Koch DD (2002): Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 109: 175–187.

34. Vinciguerra P, Camesasca FI, Albe E & Trazza S (2010): Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. *J Refract Surg* 26: 486–497.
35. de Medeiros FW<sup>1</sup>, Sinha-Roy A, Alves MR, Wilson SE, Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Jun;36(6):947-53.
36. Dhawan S<sup>1</sup>, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol*. 2011;2011:869015.
37. Mi S, Dooley EP, Albon J, Boulton ME, Meek KM, Kamma-Lorger CS. Adhesion of laser in situ keratomileusis-like flaps in the cornea: Effects of crosslinking, stromal fibroblasts, and cytokine treatment. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan;37(1):166-72.
38. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Jan;36(1):114-20
39. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;44(1):8-14.
40. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatziofias 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 Nov;2(7):6. Epub 2013 Dec 1.
41. Gatziofias Z, Richoz 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 Dec;29(12):846-8.
42. Wong RC, Yu M, Chan TC, Chong KK & Jhanji V (2015): Longitudinal comparison of outcomes after sub-bowman keratomileusis and laser in situ keratomileusis: randomized, double-masked study. *Am J Ophthalmol* 159: 835–845 e833.