

# Optimizando la respuesta cicatricial en cirugía refractiva de superficie con colirio de aloe vera

Jorge Luis Muravchik, Jorge Muravchik

*Clínica de Ojos Colón, Colón, Buenos Aires, Argentina*

**Recibido:** 15 de enero de 2022.

**Aprobado:** 25 de julio de 2022.

## **Autor corresponsal**

Dr. Jorge Luis Muravchik

Calle 48 n° 1127

(B2720CPF) Colón, prov. de Buenos Aires, Argentina

+54 (02473) 421207

jorgeluismur@hotmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2022; 15(3): e272-e283.

## **Resumen**

**Objetivos:** Mediante un estudio piloto evaluar la utilidad de un colirio de aloe vera al 30% en el postoperatorio de LASEK.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio a doble ciego y placebo controlado en 32 pacientes (64 ojos), a quienes se les realizó LASEK bilateral. Un ojo recibió colirio de aloe vera y el otro, solución fisiológica. Los parámetros principales a evaluar fueron la agudeza visual en décimas, la calidad del epitelio corneal, grado de confort y presencia o ausencia de opacidad corneal. La evaluación se realizó con escalas originales y de forma subjetiva a las 24 y 96 horas y a los 30, 90 y 180 días.

**Resultados:** A las 96 horas el promedio de la AV fue de 6,4 y 6,6 décimas en el grupo tratamiento y control, respectivamente; y fue de 9,7 décimas a los 180 días en ambos grupos. El 44% y el 22% de ojos del grupo tratamiento y control, respectivamente, no tuvo molestias las primeras 24 horas; el confort fue siempre superior en el grupo tratamiento aunque sin relevancia estadística ( $p=0.37$ ). A las 96 horas la calidad del epitelio fue “buena o muy buena” en el 100% de los ojos tratados y en 94% del grupo control. El 4% (grupo tratamiento) y el 11% (grupo control) presentaron *haze* leve a los 90 días, detectado en la región periférica de la córnea, en ablaciones hipermetrópicas, sin repercusión clínica.

**Conclusión:** El uso del colirio de aloe vera al 30% ha resultado de utilidad en el postoperatorio de la fotocirugía de la córnea, lo que justifica realizar más estudios que puedan confirmarlo.

**Palabras clave:** aloe vera, LASEK.

## Optimizing scar response in surface refractive surgery with aloe vera eye drops

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the usefulness of a 30% aloe vera eye drops in postoperative LASEK through a pilot study.

**Material and methods:** A double-blind, placebo-controlled study was carried out in 32 patients (64 eyes) who underwent bilateral LASEK. One eye received aloe vera eye drops and the other eye received physiological solution. The main parameters to be evaluated were visual acuity in tenths, corneal epithelium quality, degree of comfort and presence or absence of corneal opacity. The evaluation was performed with original scales and subjectively at 24 and 96 hours and at 30, 90 and 180 days.

**Results:** At 96 hours the average VA was 6.4 and 6.6 tenths in the treatment and control group, respectively; and it was 9.7 tenths at 180 days in both groups. Forty-four percent and 22% of eyes in the treatment and control groups, respectively, had no discomfort in the first 24 hours; comfort was always higher in the treatment group, although without statistical significance ( $p=0.37$ ). At 96 hours the quality of the epithelium was “good or very good” in 100% of the treated eyes and in 94% of the control group. At 90 days, 4% (treatment group) and 11% (control group) presented mild haze, detected in the peripheral region of the cornea, in hypermetropic ablations, without clinical repercussions.

**Conclusion:** The use of 30% aloe vera eye drops has proved to be useful in the postoperative period after corneal photorefractive surgery, which justifies further studies to confirm it.

**Key words:** aloe vera, LASEK.

## Otimizando a resposta da cicatriz em cirurgia refrativa de superfície com colírio de aloe vera

### Resumo

**Objetivos:** Através de um estudo piloto avaliar a utilidade de um colírio de aloe vera 30% no pós-operatório de LASEK.

**Material e métodos:** Foi realizado um estudo duplo-cego e placebo controlado em 32 pacientes (64 olhos), submetidos a LASEK bilateral. Um olho recebeu colírio de aloe vera e o outro, solução fisiológica. Os principais parâmetros a serem avaliados foram a acuidade visual em décimos, a qualidade do epitélio corneano, o grau de conforto e a presença ou ausência de opacidade corneana. A avaliação foi realizada com escalas originais e subjetivamente às 24 e 96 horas e aos 30, 90 e 180 dias.

**Resultados:** Em 96 horas, a AV média foi de 6,4 e 6,6 décimos nos grupos tratamento e controle, respectivamente; e foi de 9,7 décimos aos 180 dias em ambos os grupos. 44% e 22% dos olhos nos grupos de tratamento e controle, respectivamente, não apresentaram desconforto nas primeiras 24 horas; o conforto foi sempre maior no grupo de tratamento, embora sem significância estatística ( $p=0,37$ ). Às 96 horas, a qualidade do epitélio era “boa ou muito boa” em 100% dos olhos tratados e em 94% do grupo controle. 4% (grupo tratamento) e 11% (grupo controle) apresentaram turvação leve aos 90 dias, detectada na região periférica da córnea, em ablações hipermetropes, sem repercussão clínica.

**Conclusão:** O uso do colírio de aloe vera 30% tem sido útil no pós-operatório de fotocirurgia de córnea, o que justifica novos estudos que possam comprová-lo.

**Palavras-chave:** aloe vera, LASEK.

### Introducción

La queratectomía fotorrefractiva (*photorefractive keratectomy* o *PRK*, por sus formas en inglés) y la queratectomía subepitelial asistida por láser (*laser-assisted sub epithelial keratectomy* o *LASEK*) son las técnicas queratorrefractivas para la superficie de la córnea más conocidas. La queratomileusis *in situ* asistida por epiláser (*epi-laser assisted in situ keratomileusis* o *epi-LASIK*) es una variante muy poco usada de LASEK en la que se utiliza un instrumento —el epiquerátomo— para crear el flap epitelial, a diferencia del LASEK, en la que dicho flap es logrado manualmente (véase más abajo). Una de las ventajas de estas técnicas en la superficie de la córnea, cuando se las com-

para con LASIK, es que no crean una interface permanente en el espesor corneal, lo que evita varias complicaciones que se han visto con la técnica lamelar; no solo durante el procedimiento<sup>1</sup> sino con posterioridad a él<sup>2-4</sup>. Así como en la versión convencional de LASIK la tecnología submicrón del moderno excímer contrasta fuertemente con la vieja mecánica del microquerátomo (situación ésta mejorada con la incorporación del láser de femtosegundo), en cirugía de superficie ocurre algo similar cuando se compara la precisión del láser con la manipulación a la que se somete la córnea durante la realización de estas técnicas. Asimismo, esta etapa artesanal de la cirugía no condice con la complejidad de las interacciones que a nivel molecular pone en marcha la córnea toda vez que activa los mecanismos destinados a atenuar y/o reparar el daño. Si bien todavía no se conocen en detalle los hechos que ocurren cuando se dispara la respuesta de reparación, se ha identificado un grupo de mediadores que juegan un rol decisivo en la calidad y cantidad de esa respuesta<sup>5</sup>. Aunque en cirugía de superficie se han producido importantes avances en cuanto a prevenir la pérdida del cambio refractivo logrado (regresión) —así como de la transparencia corneal en el área ablacionada (*haze* en la jerga inglesa)<sup>6</sup>—, todavía no existe una estrategia específica que permita acelerar la curación, mejorando a la vez el confort y acortando el tiempo de recuperación visual.

Por otra parte, tanto las observaciones clínicas como de laboratorio han comprobado que en los procedimientos queratorrefractivos la magnitud de la respuesta cicatricial condicionará en gran medida el resultado que vaya a obtenerse: a mayor respuesta, menor precisión en el cambio refractivo y mayor deterioro de la calidad visual postoperatoria<sup>7-8</sup>. Si se quisiera mejorar este estado de eventos —y teniendo presente la afortunada expresión de Cyntia Roberts: “La córnea no es un pedazo de plástico”<sup>9</sup>— la pregunta que se debería plantear sería la de cómo influir sobre la reparación tisular de manera de obtener el mejor resultado posible, tanto en cantidad como en calidad de visión. Un primer paso en esta dirección sería actuar sobre la superficie de la córnea del modo más breve y delicado posible.

En este sentido, Vinciguerra demostró sin lugar a dudas que existe una íntima relación entre la rugosidad de la superficie creada por el láser (y por el cirujano) y la producción de *haze*: a mayor irregularidad, mayores posibilidades de generar fibrosis y regresión<sup>7-8</sup>. También probó que existía una relación directa entre profundidad de ablación y rugosidad, y que realizando un pulido de la superficie luego del tratamiento refractivo (*PTK smoothing*) se disminuía o eliminaba la posibilidad de generar *haze*. Este fue un inspirado intento de morigerar la respuesta curativa al atenuar o eliminar el principal estímulo intraquirúrgico que pudiera dar lugar a una cicatrización excesiva. Pero a pesar de su utilidad, corroborada por nosotros en gran número de casos, la estrategia propuesta por Vinciguerra fue adoptada por muy pocos cirujanos fuera de Italia. Además, seguía pendiente el tema de optimizar el confort y acelerar la recuperación de una visión funcionalmente útil, desventajas clásicas de la cirugía de superficie cuando se la compara con LASIK. A este respecto, un gran avance ha sido la identificación de algunas sustancias capaces de bloquear la acción de mediadores inflamatorios como las citoquinas<sup>10</sup>. Se ha demostrado que un azúcar complejo, la manosa-6-fosfato (M6F), puede bloquear competitivamente ciertos receptores de los queratocitos a partir de los cuales dichos mediadores ejercen su acción<sup>11</sup>. Las citoquinas constituyen una familia de mensajeros químicos que libera la córnea toda vez que la unidad anatómo-funcional que constituyen el epitelio y el estroma se desarticula. En el caso de la cirugía queratorrefractiva de superficie, tales mediadores forman parte primordial de la cascada de eventos que puede conducir a inflamación excesiva, retardo en la epitelización y, en condiciones propicias, a la producción de *haze*<sup>12-13</sup>. Así, la presencia de la citoquina TGF- $\beta$ 1 resulta esencial en la conversión de queratocitos a miofibroblastos, secuencia obligada en la producción de *haze*. La posibilidad de bloquear esta vía indeseable de la reparación, cuyo resultado final es una cicatriz en lugar de la regeneración del tejido normal (opacidad versus transparencia, en el caso de la córnea) nos llevó a desarrollar la hipótesis de que podríamos mejorar nuestro tratamiento postoperatorio, incor-

porando al mismo una fuente natural de M6F (como lo es el aloe vera) y de esta forma influir activamente sobre la recuperación y bienestar de nuestros pacientes, desarrollando una propuesta original y escasamente explorada.

Por lo mismo, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar el efecto de un colirio de aloe vera en el postoperatorio de pacientes operados de LASEK.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio clínico prospectivo, enmascarado y randomizado en 32 pacientes que fueron operados en ambos ojos mediante la técnica LASEK en una clínica privada de la ciudad de Colón (Buenos Aires, Argentina). El estudio se llevó a cabo desde marzo a octubre de 2019, de conformidad con la declaración de Helsinki, previa firma del consentimiento informado. Se explicó a los participantes el objetivo y eventuales complicaciones de la cirugía, informándoles que se realizaría una prueba piloto de un tratamiento con gotas, complementario del tratamiento estándar (se mantuvo el protocolo postoperatorio habitual) y que en un ojo se probaría el efecto de un colirio patentado, de preparación magistral, a base de aloe vera (ver más adelante). El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Docencia de la Clínica de Ojos Colón.

### Participantes

Se incluyeron por igual pacientes miopes e hipermétropes con diversos grados de astigmatismo y con un equivalente esférico de hasta -6,00 D en el caso de la miopía y de hasta +3,50 D de hipermetropía. Se excluyeron pacientes que tuvieran contraindicaciones para cirugía refractiva corneal y los menores de 18 años o pacientes que estuvieran embarazadas o en período de amamantamiento. Para cada uno de ellos se llenó una ficha con los datos personales (edad y género), del preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, realizándose controles a las 24 y 96 horas y a los 30, 90 y 180 días de la cirugía.

### Parámetros a evaluar

1. Agudeza visual en décimas.
2. Calidad del epitelio corneal: fue graduada de forma subjetiva en 3 categorías de acuerdo con su integridad y transparencia, con lámpara de hendidura, siempre por un mismo observador, como se describe a continuación:
  - a. Muy bueno: flap transparente, íntegro, sin pliegues ni micro burbujas, que posibilita una buena AV en el postoperatorio inmediato;
  - b. Bueno: flap íntegro, con pocos pliegues, algunas áreas ligeramente opacas y escasas burbujas. Permite asimismo lograr una AV útil en el postoperatorio;
  - c. Regular: flap con soluciones de continuidad, pliegues y opacidades variables, que puede ocasionar una AV disminuida con respecto de los otros dos tipos (visto principalmente en pacientes jóvenes, usuarios crónicos de lentes de contacto).
3. Confort postoperatorio: que fue evaluado mediante una encuesta, con una “escala de molestias” desarrollada para este estudio que iba del 0 al 5 (siendo 0 = nada de molestias y 5 = grado máximo de molestias).
4. La “presencia o ausencia” de una alteración cicatricial (*haze*): fue evaluada mediante su observación en lámpara de hendidura, siempre por el mismo observador, a los siguientes tiempos: día 30, 90 y 180 de la cirugía.

### Procedimiento quirúrgico y tratamiento postoperatorio

Técnica LASEK: luego de la preparación del campo quirúrgico y la anestesia tópica con lidocaína al 4%, se realiza en el centro de la córnea un corte epitelial con trépano en una zona óptica de 8 mm (tal instrumento consta de un filo pre-seteado de 55 micrones y de una zona roma de 80° con el objeto de crear una charnela a hora 12 que fije el flap al resto del epitelio). Luego, contenidas en un cono de 8,5 mm de diámetro creado al efecto, se colocan 3 gotas de alcohol al 20% en agua destilada que se dejan actuar sobre la córnea por 25 segundos, cumplidos los cuales se lava la córnea con solución balanceada. Para evaluar el efecto de la solución alcohólica sobre la adhe-

rencia epitelial en todos los casos se realiza un epitest (maniobra que consiste en masajear con la punta seca de una esponja de celulosa el área epitelial que formará el flap una vez finalizada la acción de la solución alcohólica; por un lado, ayuda a crear un flap íntegro y transparente y, por el otro, informa si la acción del etanol fue efectiva o se debe repetir su aplicación)<sup>14</sup>. Finalmente se reposiciona cuidadosamente dicho flap sobre el lecho corneal luego de la queratectomía fotorrefractiva. Concluida la cirugía, se coloca en cada ojo una lente de contacto (Acuvue Oasis, 8,4 mm) que se extraerá a las 96 horas. En todos los casos se utilizó el láser Schwind Amaris® 500 E (Kleinostheim, Alemania).

En el postoperatorio se administró la siguiente medicación en ambos ojos de todos los pacientes: moxifloxacina (0,5%) con dexametasona (0,1%) (Vigadexa®, Novartis) cuatro veces por día y carboximetilcelulosa (0,5%) con glicerina (0,9%) (Optive®, Allergan) 4 veces por día. A los 7 días se suplantó Vigadexa® por fluorometolona (0,1%) (FML®, Allergan) 3 veces por día en ambos ojos hasta completar un mes de tratamiento. El lubricante se siguió usando en ambos ojos por al menos 3 meses. No se usó mitomicina C ni medicación oral.

Junto a las instrucciones puestas por escrito y al resto de la medicación a usar en el postoperatorio, se proveyó a cada paciente de dos frascos-gotero estériles idénticos, identificados como OD (para usar en el ojo derecho) y OI (para usar en el izquierdo). Uno de ellos contenía la solución de aloe vera al 30% y el otro, solución fisiológica. Cada frasco gotero constaba de un número de identificación de dos cifras. Dicho número fue asentado en una planilla en la que figuraba la identificación del paciente y qué contenido le correspondía (solución de aloe vera o solución fisiológica), quedando estos datos bajo reserva y custodia de una persona del plantel administrativo, ajena al estudio. El colirio de aloe vera se colocó en un ojo elegido al azar por la misma persona y la solución fisiológica en el ojo contralateral, ambos 4 veces por día, durante una semana. De este modo, tanto el oftalmólogo como el paciente desconocían en qué ojo se usaría la sustancia a evaluar. Esta información acerca del

contenido de los frascos se mantuvo encubierta hasta la finalización del estudio, ocasión en la que fue revelada tanto a los investigadores como a los pacientes, a quienes se les informó el resultado.

### **Información del colirio de aloe vera utilizado**

Una fuente natural de M6F es el aloe vera<sup>15</sup>, conocido en la medicina popular por su efecto antiinflamatorio y favorable acción en el tratamiento de las quemaduras, entre otras aplicaciones. El colirio utilizado es una formulación magistral patentada por las doctoras Nuria de la Peña y Cristina Madoz (patente nº AR015939B1). En la patente se describe el procedimiento para la obtención del gel de aloe vera y posteriormente de un liofilizado que se reconstituye con agua destilada estéril, conformando una solución de aloe vera al 30% con un pH de 7,1, que fue el que se utilizó en las pruebas.

### **Procesamiento de datos y evaluación estadística**

La información de los pacientes y las variables evaluadas se cargaron en un formulario de Google a fin de conformar la base de datos que luego se analizó con la herramienta informática R-Studio y Microsoft Office Excel. Se hizo un análisis descriptivo de las variables. Para contrastar hipótesis de medianas de igualdad de distribuciones se aplicó el test no paramétrico para muestras apareadas denominado suma de rangos de Wilcoxon o U de Mann Whitney, con un nivel de significación del 5%.

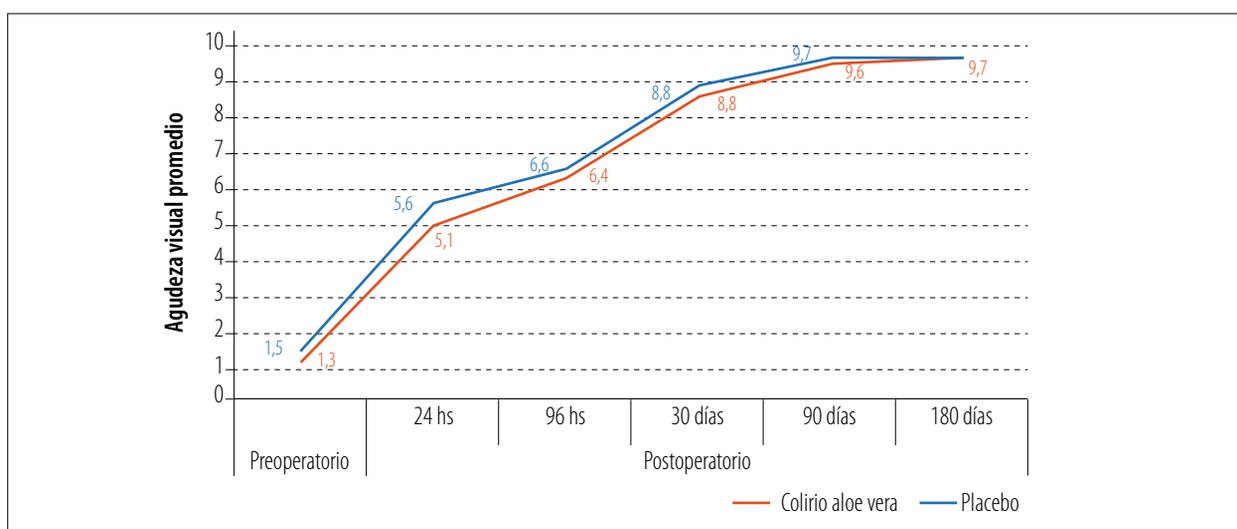
## **Resultados**

### **Agudeza visual**

En el grupo tratamiento la AV promedio a las 24 horas fue de 5,1 décimas y en el grupo placebo, de 5,6 décimas. A las 96 horas se incrementó a 6,4 y de 6,6 décimas respectivamente. A los 30 días, el grupo tratamiento promedió una AV de 8,5 décimas y fue de 8,8 décimas para el grupo control. A los 90 días las agudezas visuales fueron prácticamente idénticas (9,5 y 9,6 décimas) y, finalmente, a los 180 días el promedio fue de 9,7

**Tabla 1.** Evaluación de la agudeza visual sin corrección en grupos tratados con colirio tópico de aloe vera al 30% vs solución fisiológica (placebo) tras cirugía refractiva corneal de superficie. Resultados expresados en décimas (promedio, desvío estándar y rango).

Tiempo	Aloe vera	Placebo
Preoperatorio	1,3 ± 1,1 (0-4)	1,5 ± 1,3 (0-4)
Postoperatorio 24 horas	5,1 ± 2,5 (1-10)	5,6 ± 2,0 (1-10)
Postoperatorio 96 horas	6,4 ± 2,5 (2-10)	6,6 ± 2,1 (3-10)
Postoperatorio 30 días	8,5 ± 2,0 (7-10)	8,8 ± 1,8 (3-10)
Postoperatorio 90 días	9,5 ± 1,0 (6-10)	9,6 ± 0,8 (8-10)
Postoperatorio 180 días	9,7 ± 0,8 (7-10)	9,7 ± 0,9 (6-10)



**Figura 1.** Comparación de agudeza visual promedio en el tiempo entre ambos grupos (aloe vera vs placebo).

para ambos grupos. En la tabla 1 y en la figura 1 se describen los datos.

### Calidad del epitelio

La figura 2 muestra que en las primeras 96 horas la condición del epitelio fue buena o muy buena en más del 90% de los casos en ambos grupos.

Se aplicó un test chi-cuadrado para homogeneidad de proporciones, para comparar si la proporción de pacientes con una determinada calidad epitelial fue estadísticamente significativa entre el ojo con placebo y el ojo con aloe vera para un determinado momento: fueron el *p-value*

= 0,41 a las 24 horas y el *p-value* = 0,27 a las 96 horas. En ambos casos las diferencias entre ojos en calidad del epitelio no fueron estadísticamente significativas.

### Confort postoperatorio

En la figura 3 y la tabla 2 se puede apreciar que el confort aumentaba con el paso del tiempo en ambos grupos y que las molestias intensas eran menores en el ojo en el cual se aplicaron las gotas de aloe vera (figs. 4 y 5). Esto también se puede apreciar mediante el análisis del rango de valores (máximo-mínimo) del nivel de confort entre ambos ojos; mientras el máximo para el ojo

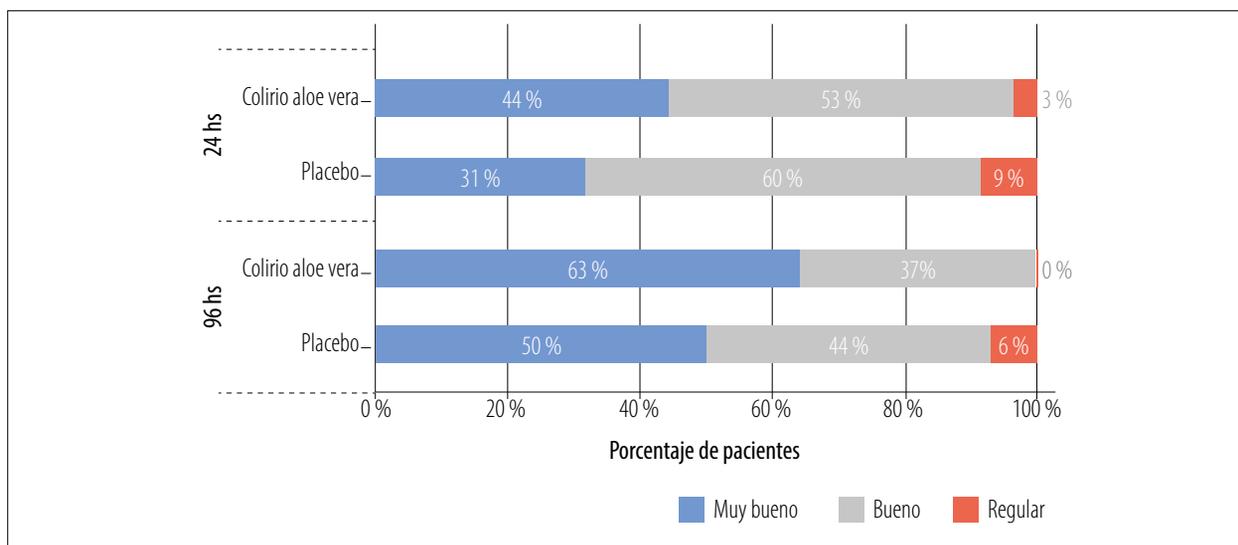


Figura 2. Calidad del epitelio 24 y 96 horas postoperatorio según grupo.

Tabla 2. Evaluación del nivel de confort a las 24 y 96 horas en grupos tratados con colirio tópico de aloe vera al 30% vs solución fisiológica (placebo), tras cirugía refractiva corneal de superficie. Datos expresados en escala de molestias (promedio, desvío estándar y rango).

Tiempo postoperatorio	Aloe vera	Placebo
24 horas	1,0 ± 1,1 (0-4)	1,4 ± 1,2 (0-5)
96 horas	0,4 ± 0,8 (0-3)	0,6 ± 1,2 (0-5)

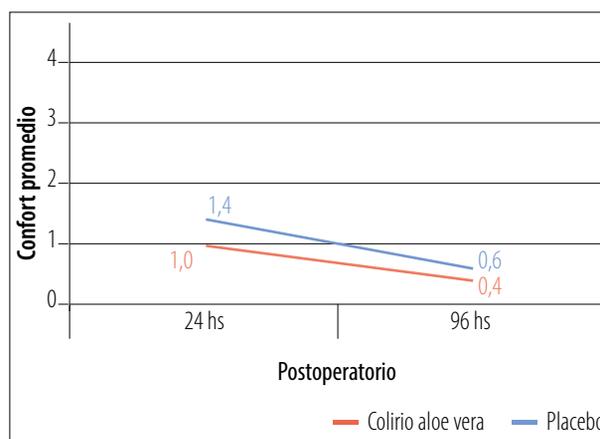


Figura 3. Nivel de confort promedio postoperatorio según grupo.

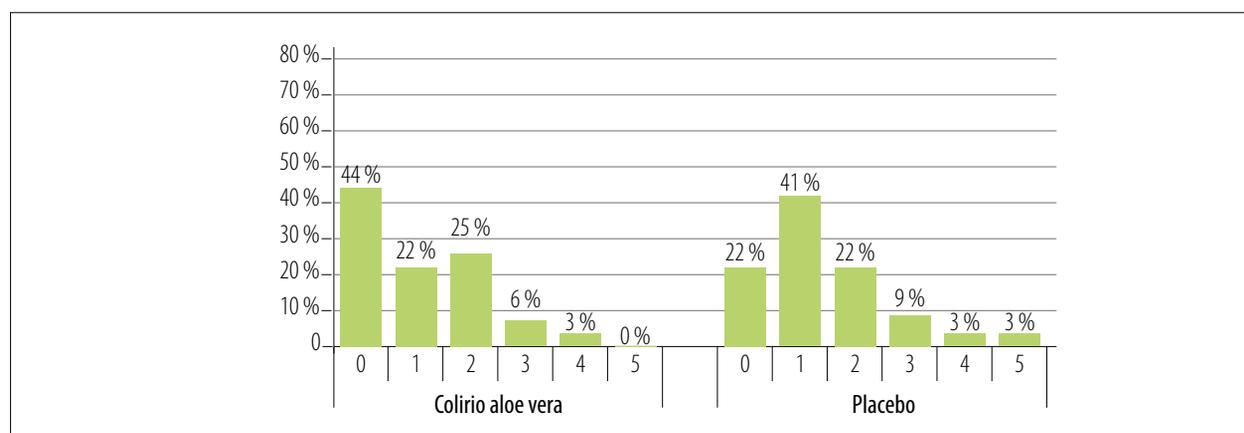


Figura 4. Nivel de confort entre grupos a las 24 horas.

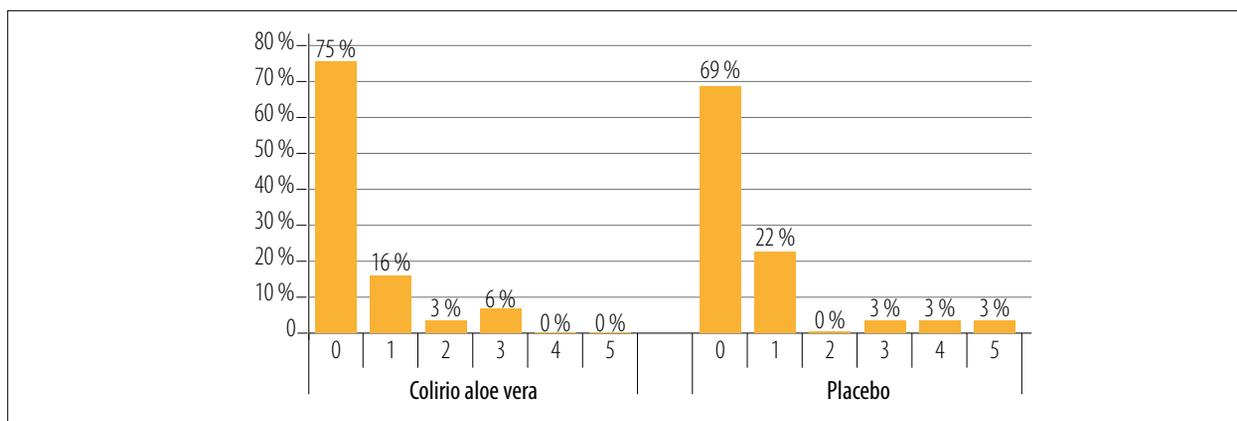


Figura 5. Nivel de confort entre grupos a las 96 horas.

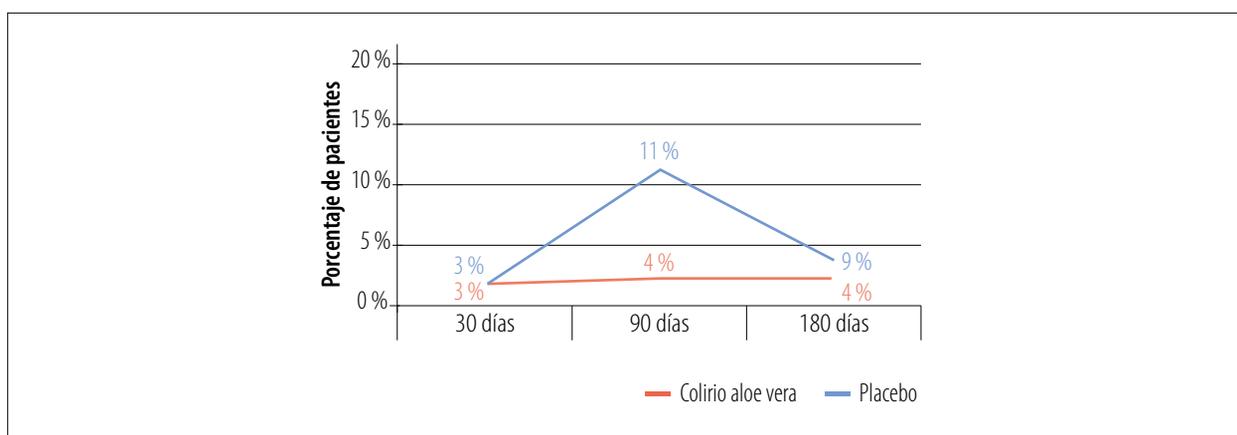


Figura 6. Incidencia de *haze* según grupo.

con tratamiento disminuye al pasar las horas, el máximo para el ojo con placebo se mantiene en 5. A pesar de estas diferencias, no fueron significativas a las 24 horas ( $p\text{-value} = 0,196$ ) ni a las 96 horas ( $p\text{-value} = 0,590$ ). Incluso, al comparar el punto de máximo nivel de confort (sin molestias), donde las diferencias a las 24 horas fueron del doble (44% contra 22%; grupo tratamiento vs control), tampoco se encontraron desigualdades estadísticamente significativas ( $p = 0,37$ ).

### Haze

A los 30, 90 y 180 días se evaluó la presencia o no de *haze*. Si bien fue más frecuente en el

grupo control (fig. 6), fue de grado leve y clínicamente no significativo, ya que se produjo fuera del área visual, en la media periferia de la córnea en ablaciones hipermetrópicas, no observándose en ablaciones miópicas.

Al igual que para calidad de epitelio, en el caso del *haze* se aplicó un test chi-cuadrado para homogeneidad de proporciones y así evaluar si la proporción de pacientes con *haze* resultó estadísticamente significativa entre ambos grupos en un determinado momento. Se observaron los siguientes valores de  $p$ : 30 días = 0,98, 90 días = 0,96 y 180 días = 0,55. Se puede observar que la presencia de *haze* no fue estadísticamente significativa entre grupos.

## Discusión

El colirio de aloe vera al 30% utilizado en el presente estudio fue tolerado de manera excelente en todos los casos, sobresaliendo el hecho de que el doble de pacientes del grupo tratamiento refirió mayor confort que el grupo placebo durante el crítico período de las primeras 24 horas del postoperatorio. Aunque no se encontraron diferencias significativas en otros parámetros evaluados, estos resultados constituyen un incentivo para investigar el desarrollo de un colirio de aloe vera apto para ser utilizado en oftalmología y orientado a modular la reparación tisular, tanto en cirugía refractiva como en otros procesos de la superficie ocular en los que la regeneración y la reepitelización sean la meta deseada.

A pesar de las ventajas de la cirugía de superficie con respecto de la lamelar (mayor calidad visual y estabilidad biomecánica de la córnea, menor tendencia a inducir sequedad ocular y menor costo, entre otras)<sup>16-17</sup>, LASIK goza de mayor popularidad que PRK o LASEK. La razón principal no hay que buscarla en las leyes de la biología sino en las del mercado: el confort postoperatorio y la rápida recuperación visual que normalmente se asocian con LASIK hacen de ésta una opción más atractiva para muchos pacientes y cirujanos. De aquí se sigue que, si lográramos confort y visión instantánea en cirugía de superficie, su uso debería extenderse mucho más. Pero a pesar de que los láseres y los algoritmos que se usan actualmente son muy superiores a los del pasado, que las profundidades de ablación son mucho más conservadoras y que se lograron importantes avances en la prevención del *haze* (como lo fue la introducción de la mitomicina C), la cirugía de superficie —en la mayoría de los casos y según la experiencia del cirujano— sigue teniendo un postoperatorio relativamente prolongado e incómodo.

Varios estudios demuestran la variabilidad de la agudeza visual en el postoperatorio inmediato de las diversas técnicas de superficie. Por ejemplo, Reilly compara PRK, LASEK y epi-LASIK y concluye que la agudeza visual a las 24 horas fue mejor con epi-LASIK, seguida por PRK y LASEK<sup>18</sup>. Con esta última técnica solo el 39%

de los pacientes superaba 20/40 a las 24 horas, el 82% lo hacía a la semana y el 100% al mes. En el presente estudio los pacientes de ambos grupos (aloe vera y placebo) a las 24 horas obtuvieron una AV promedio muy similar: 5,1 y 5,6, respectivamente. A partir de allí, la visión mejoró de manera sostenida en ambos grupos, superando 6,0 a las 96 horas y estabilizándose en un promedio de 9,7 en ambos grupos a los 180 días.

Para destacar, y como se ha dicho, el promedio de AV a las 96 horas superaba los 6,0 en ambos grupos estudiados, lo que contrasta con la arraigada noción de que la recuperación de una visión útil es muy lenta en cirugía de superficie.

Al comparar el confort postoperatorio entre ambos grupos, el 22% del grupo placebo no tuvo molestias (grado 0) a las 24 horas. Este máximo nivel de confort fue experimentado por el doble (44%) del número de ojos que recibieron aloe vera, no siendo esta diferencia estadísticamente ( $p=0,37$ ), pero sí clínicamente. Cabe destacar que en los pacientes de ambos grupos que sí informaron molestias, consistieron en ardor y sensación de cuerpo extraño, en grados leves a moderados pero no refirieron dolor. En el estudio de Reilly antes citado se evaluó el dolor postoperatorio en los tres grupos, observándose que al día 1 el 48% de los pacientes sometidos a LASEK presentaba algún tipo de molestia, siendo moderada en el 34% de los pacientes. En el presente estudio y con la excepción del grado 2 (molestias moderadas), en el postoperatorio inmediato el grupo bajo tratamiento siempre presentó un confort superior al del grupo control.

También se observó que el nivel de confort mejoraba en ambos grupos con el paso del tiempo y las molestias eran mínimas o inexistentes a las 96 horas en ocasión de la extracción de la lente de contacto. A pesar de estas diferencias entre grupos, los estorbos no fueron estadísticamente significativos. El total de los pacientes se presentó asintomático a la semana de la intervención.

La explicación de estos efectos del aloe vera hay que buscarla a nivel molecular dentro de dos grupos de acciones: antioxidante (eliminación de especies reactivas de oxígeno [ROS] y producción de óxido nítrico [NO]) e inmunomodulador (influencia en el nivel de citoquinas, principal-

mente proinflamatorias)<sup>19</sup>. En múltiples estudios se demostró su eficacia en la curación de heridas y quemaduras, poniendo énfasis en sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, protectoras de la radiación UV e inmunomoduladoras<sup>20-24</sup>. Incluso se han demostrado —tanto *in vivo* como *in vitro*— propiedades antineoplásicas a través de mecanismos antiproliferativos<sup>25-27</sup>. Con respecto de la vitalidad del flap epitelial, el presente estudio mostró a las 24 horas un porcentaje superior de pacientes con calidad de epitelio muy bueno (44%) al compararlo con placebo (31%), tendencia que se mantuvo a las 96 horas (63% y 50%, respectivamente). Sin embargo, en calidades de epitelio buena y regular no hay diferencias significativas. Esto último coincide con el estudio realizado por Green, quien luego de practicarle lesiones mecánicas a córneas de conejos y colocar en un ojo gel de aloe vera y en el otro placebo, observó que existía una diferencia significativa a favor del primero en cuanto a la respuesta epitelial a las 30 horas pero no en otro momento, completándose la curación en ambos ojos a las 48 horas<sup>28</sup>.

De manera similar, en un reciente estudio, Moghadam demostró que al colocar colirio de aloe vera en ojos de conejos sometidos a quemadura con álcali se obtenía una mejor y más rápida reepitelización corneal por sobre el placebo, principalmente en las primeras 48 horas<sup>29</sup>. Esa respuesta fue comprobada por Atiba y colaboradores, quienes luego de realizar quemaduras con álcali en ratas normales y diabéticas demostraron una más rápida reepitelización en el grupo tratado con colirio de aloe vera, lo que incluyó una disminución de la respuesta inflamatoria en las primeras 72 horas<sup>30</sup>.

El TGF- $\beta$ 1 es una citoquina que ha surgido como partícipe clave en el proceso de cicatrización de la córnea y de otros tejidos. Tras haber sido aislada en el epitelio corneal, estroma y film lagrimal, su sobreexpresión conduce a una cicatrización excesiva y a la producción de *haze*<sup>11</sup>. Møller-Pedersen y colaboradores demostraron que el bloqueo de todas las isoformas de TGF- $\beta$  redujo la activación y la transformación de los queratocitos en miofibroblastos e inhibió la fibrosis estromal en un modelo de PRK en conejos<sup>31</sup>.

Dicha inhibición fue ensayada por Sutton con M6F, quien demostró una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en el *haze* presente al mes del postoperatorio de PRK en ojos de conejos tratados con esa sustancia<sup>32</sup>. Estos hallazgos coinciden con los resultados clínicos obtenidos en el presente estudio, ya que si bien ambos grupos tuvieron baja incidencia de *haze*, en los ojos tratados con colirio de aloe vera tal incidencia siempre se mantuvo muy por debajo de la del grupo control, aunque no pudo ser confirmado estadísticamente. Incluso los gráficos de ambos estudios referidos a la evolución del *haze* en el tiempo son prácticamente idénticos.

En nuestra experiencia, el colirio de aloe vera fue muy bien tolerado por todos los pacientes, no existiendo efectos adversos que reportar. Esto coincide con los hallazgos del estudio citado de Green<sup>28</sup> y con los de Woźniak y Paduch, quienes no observaron quemosis o toxicidad luego de la aplicación del gel de aloe vera en ojos de conejos, demostrando además que los extractos de esta planta no presentaron efectos citotóxicos ni influencia en el citoesqueleto de células corneales humanas cultivadas *in vitro*<sup>19</sup>. Recientemente, estos hallazgos fueron confirmados en otro experimento realizado en conejos por Moghadam y colaboradores, quienes observaron que el aloe vera aceleró significativamente la reepitelización corneal<sup>29</sup>.

## Conclusión

En la presente serie, el colirio de aloe vera al 30% resultó una opción segura y muy bien tolerada en el postoperatorio de LASEK. Si bien en este caso sus beneficios no mostraron relevancia estadística notoria, sus comprobados efectos antiinflamatorios, cicatrizantes e inmunomoduladores justifican que se profundice su investigación como promisorio adición al arsenal terapéutico; no solo en el perioperatorio de la cirugía refractiva, sino como interesante opción en el tratamiento de diversos padecimientos de la superficie ocular. En lo referente a los procedimientos fotorrefractivos de superficie como LASEK, un ajuste en su concentración y régimen de adminis-

tración optimizaría el confort y la función visual durante las críticas primeras horas del postoperatorio. Serán necesarios nuevos estudios que incluyan un mayor número de casos y otros parámetros a evaluar a fin de optimizar los resultados y contribuir al desarrollo de este potencial recurso terapéutico.

## Referencias

1. Tse SM, Farley ND, Tomasko KR, Amin SR. Intraoperative LASIK complications. *Int Ophthalmol Clin* 2016; 56: 47-57.
2. Estopinal CB, Mian SI. LASIK flap: postoperative complications. *Int Ophthalmol Clin* 2016; 56: 67-81.
3. Randleman JB, Russell B, Ward MA *et al*. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110: 267-275.
4. Randleman JB. Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 406-412.
5. Salomao MQ, Wilson SE. Corneal molecular and cellular biology update for the refractive surgeon. *J Refract Surg* 2009; 25: 459-466.
6. Karmel M, Hardten DR, Hofmeister EM *et al*. 15 years of MMC for surface ablation: tips and techniques. *EyeNet* 2012, Nov: 43-45.
7. Vinciguerra P, Azzolini M, Airaghi P *et al*. Effect of decreasing surface and interface irregularities after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis on optical and functional outcomes. *J Refract Surg* 1998; 14 (suppl 1): S199-S203.
8. Vinciguerra P, Azzolini M, Radice P *et al*. A method for examining surface and interface irregularities after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: predictor of optical and functional outcomes. *J Refract Surg* 1998; 14 (suppl 1): S204-S206.
9. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic. *J Refract Surg* 2000; 16: 407-413.
10. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR *et al*. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 625-637.
11. Angunawela RI, Marshall J. Inhibition of transforming growth factor-beta1 and its effects on human corneal fibroblasts by mannose-6-phosphate potential for preventing haze after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 121-126.
12. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea* 2005; 24 (suppl 1): S2-S11.
13. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R Jr. *et al*. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005; 24: 509-522.
14. Muravchik J. Nonalcohol LASEK retreatments. *Cataract Refract Surg Today* 2005; 5: 46-48.
15. Mantle D, Gok MA, Lennard TW. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug React Toxicol* 2001; 20: 89-103.
16. Dastjerdi MH, Soong HK. LASEK (laser subepithelial keratomileusis). *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 261-263.
17. Shahinian L Jr. Laser-assisted subepithelial keratectomy for low to high myopia and astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1334-1342.
18. Reilly CD, Panday V, Lazos V, Mittelstaedt BR. PRK vs LASEK vs Epi-LASIK: a comparison of corneal haze, postoperative pain and visual recovery in moderate to high myopia. *Nepal J Ophthalmol* 2010; 2: 97-104.
19. Woźniak A, Paduch R. Aloe vera extract activity on human corneal cells. *Pharm Biol* 2012; 50: 147-154.
20. Lee KY, Weintraub ST, Yu BP. Isolation and identification of a phenolic antioxidant from *Aloe barbadensis*. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 261-265.
21. Choi S, Chung MH. A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects. *Semin Integr Med* 2003; 1: 53-62.
22. Sarkar D, Dutta A, Das M *et al*. Effect of aloe vera on nitric oxide production by macrophages during inflammation. *Indian J Pharmacol* 2005; 37: 371-375.
23. Yoo EA, Kim SD, Lee WM *et al*. Evaluation of antioxidant, antinociceptive, and anti-in-

inflammatory activities of ethanol extracts from Aloe saponaria haw. *Phytother Res* 2008; 22: 1389-1395.

24. Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for degenerative disorders: antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, beta-carotene and beta-tocopherol in aloe vera. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 99-106.

25. Chen R, Zhang J, Hu Y *et al.* Potential anti-neoplastic effects of aloe-emodin: a comprehensive review. *Am J Chin Med* 2014; 42: 275-288.

26. Harlev E, Nevo E, Lansky EP *et al.* Anticancer potential of aloes: antioxidant, antiproliferative, and immunostimulatory attributes. *Planta Med* 2012; 78: 843-852.

27. Damani MR, Shah AR, Karp CL, Orlin SE. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with topical aloe vera drops. *Cornea* 2015; 34: 87-89.

28. Green K, Tsai J. Effect of aloe vera on corneal epithelial wound healing. *J Toxicol Cutaneous Ocular Toxicol* 1996; 15: 301-304.

29. Moghadam MR, Jafarinasab MR, Yousefi Z *et al.* Aloe vera gel-derived eye drops for alkaline corneal injury in a rabbit model. *J Ophthalmic Vis Res* 2020; 15: 7-15.

30. Atiba A, Wasfy T, Abdo W *et al.* Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 2019-2026.

31. Møller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, Jester JV. Neutralizing antibody to TGFbeta modulates stromal fibrosis but no regression of photoablative effect following PRK. *Curr Eye Res* 1998; 17: 736-747.

32. Sutton G, Patmore AL. Mannose 6-phosphate reduces haze following excimer laser photorefractive keratectomy. *Lasers and Light* 1996; 7: 117-119.