

Tinciones en cirugía retinovátreo

Staining in vitreo-retinal surgery

QUIJADA FUMERO E¹, MANTOLÁN SARMIENTO C¹, PAREJA RÍOS A¹,
CORDOVÉS DORTA LM², SERRANO GARCÍA MA¹

RESUMEN

Al final de la década de los años 90 se comenzaron a usar diferentes sustancias como tinciones facilitadoras de la visualización de las diferentes estructuras a tratar en cirugía retinovátreo, de las que exponemos sus propiedades. En éste trabajo de revisión, hacemos además un resumen de los resultados publicados en los últimos dos años por los autores que las han utilizado.

Finalmente comunicamos nuestra experiencia en la sección de vítreo-retina del Hospital Universitario de Canarias.

SUMMARY

Different substances that aid the visualization of the different structures on retina-vitreous surgery started to be used at the end of the 90s decade. We describe their properties.

In this revision paper, we also highlight the results published during the past few years by different authors who have used these substances. And comment our experience at the vitreo-retina section of the University Hospital of the Canary Islands.

En torno a 1999 se comenzó a usar el Verde de Indocianina (ICG) como tinción de la Membrana Limitante Interna (MLI). Posteriormente se han incorporado otras tres sustancias que podemos emplear en la cirugía retinovátreo como tinciones o visualizadores. En la actualidad disponemos de: Verde indocianina (ICG), infracyanina (IF), azul trypan (AT) y triamcinolona acetónide (TA).

A partir de mayo de 2000, en la sección de retina del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias (HUC), venimos usando el ICG como tinción de la MLI en cirugía del agujero macular. Lo hemos usado dado que nos facilita la extracción de la MLI contraída, reduciendo nuestro tiempo quirúrgico e incrementando la tasa de cierres anatómicos.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

¹ Doctor en Medicina y Cirugía.

² Licenciado en Medicina y Cirugía.

Correspondencia:

Eliseo Quijada Fumero

Urb. San Diego, 38

38208 La Laguna (Tenerife)

España

E-mail: chasna1957@hotmail.com

En los últimos tres años el uso de sustancias para teñir estructuras retinovítreas se ha generalizado entre los cirujanos retinólogos. Que son de utilidad resulta obvio, no obstante, su uso no ha estado sustentado en estudios experimentales definitivos que confirmen la benignidad de la técnica. A finales de 2002 se inició un debate, actualmente no concluido, acerca de los posibles efectos secundarios imputables a las tinciones. Dentro de la discusión también se plantea la posibilidad de que existan oculotoxicidad generada por las tinciones, pero que su frecuencia o intensidad resulten menores que los beneficios perquirúrgicos de una buena visualización.

Procedamos a discutir sobre las cuatro sustancias anteriormente señaladas.

VERDE DE INDOCIANINA

El comportamiento y los riesgos del ICG son diferentes, si nos referimos al espacio intra o extravascular. El ICG ha sido profusamente empleado en estudios médicos, de forma destacada en pruebas intravasculares digestivas y oftálmicas. El ICG en el espacio intravascular se fija en un 95% a las proteínas plasmáticas aglobulinas (alfa-1-lipoproteínas). Su vida media plasmática es aproximadamente de dos horas. Tras una angiografía con verde indocianina el contraste se elimina antes de las 24 horas. Su toxicidad intravascular es baja, por lo que puede ser considerado como un contraste seguro. Las reacciones alérgicas son escasas y parece existir una similitud con las presentadas a los contrastes iodados.

El uso del ICG en el espacio extravascular es otro tema diferente. Si nos referimos a las estructuras del segmento posterior éste tiene escasa apetencia tincional con el córtex vítreo y con las membranas epirretinianas. Por el contrario, resulta excelente como tinte de la membrana limitante interna. La razón de tal cualidad es la avidez del verde indocianina por las proteínas tisulares, y por tanto por la MLI, la cual es muy rica en proteínas, cuya procedencia es mayoritariamente responsabilidad de las células de Müller.

En relación con la extracción de la MLI, el ICG además de optimizar su visualización, parece que también favorece la extracción de la membrana, al inducir la ruptura de las uniones dístales de las células de Müller.

En los últimos tres años, se han producido un importante número de comunicaciones que nos alertan de los posibles efectos adversos tras el uso del ICG perquirúrgico. En ellas se imputan a varios factores dicha oculotoxicidad. Puede existir una toxicidad bioquímica del propio contraste sobre las estructuras del segmento posterior, preferentemente se han citado lesiones del nervio óptico, del epitelio pigmentario (EPR) y de la retina neurosensorial, fundamentalmente lesiones en la capa de fibras nerviosas y en la capa de células ganglionares.

Otro elemento a considerar es la fototoxicidad, tanto la perquirúrgica como la postquirúrgica, secundaria esta última a la permanencia del contraste durante meses. En relación con la fototoxicidad perquirúrgica, esta tiene dos facetas. Una imputable a la endo-iluminación, y otra a la posibilidad que se genere una reacción citotóxica fotoquímica ligada al tinte. Debemos recordar que el pico máximo de absorción del ICG se sitúa entre los 800-810 nm. La fototoxicidad inducida sobre los tejidos retinianos al ser iluminada el ICG depende del tipo de fuente, del tiempo de exposición, de la distancia sonda-retina y del tipo de sonda.

Con respecto al tipo de endo-iluminación, la fuente más fototóxica es el xenón, después los mercuriales y por último, las fuentes halógenas. Con respecto al tiempo de endo-iluminación, es claro que depende del tiempo que necesitemos para eliminar la MLI. Con una membrana teñida, el tiempo es más corto. La distancia sonda-retina es otro factor clave. Es comúnmente aceptado que no debe ser inferior a unos 6 mm.

Gandorfer et al. (1) realizaron un trabajo experimental comparando 10 retinas teñidas con ICG y con otras no-teñidas. A las dos se les sometió a una endo-iluminación de 3 minutos, con diferentes longitudes de onda (380-760 nm). Los ojos teñidos mostraban lesiones en la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares con desorganización

celular y fragmentación citoplasmática. En los ojos no teñidos no se observó efecto fototóxico.

Por el contrario, Kadonosono (2) señala que el ICG no provoca una mayor absorción de longitud de onda corta emitida por la fuente de endoiluminación por lo que no creen que el uso del mismo aumente la fototoxicidad de la cirugía (fig. 1).

La fototoxicidad postquirúrgica tiene relación directa con la permanencia del ICG tras la cirugía. La permanencia del ICG es larga por la lenta metabolización del contraste y por las uniones que se establecen con las proteínas tisulares y las fibras de colágena tipo IV presentes en la membrana limitante interna.

La permanencia del ICG ha sido citada por varios autores: Ashikari M (3) estudia sus pacientes con SLO y comunica una persistencia de ICG tras 9 semanas de la cirugía. Wenberger AW (4) comunica restos de ICG tras 14 meses. Ciardella J (5) señala indicios de ICG tras 8 meses.

Si la permanencia del ICG en la papila o en la retina resulta significativa, la luz diurna podría inducir una toxicidad tardía que solo sería detectable transcurridos 1 ó 2 años de la cirugía. Continuando con factores que determinarían la presencia y grado de los efectos adversos, podemos citar la dilución, concentración, la osmolaridad, el pH, la cantidad inyectada, el tiempo de permanencia y el grado de eliminación del contraste inyectado.

El ICG que empleamos para teñir la MLI debe ser preparado siguiendo unos criterios diferentes de los que usamos al realizar una angiografía. Según la cantidad de disolvente y de BSS que empleemos, la concentración varía. Éste es un factor determinante en relación con la toxicidad. Nos debatiremos entre dos extremos: cuanto más concentrado, mejor visión pero mayor toxicidad; cuanto menos concentrado, peor visión y menor toxicidad. En lugar de disolver los 25 mg del verde de indocianina en los 5 cc o 10 cc de disolvente, solo se usa 1 cc de disolvente, completando el resto con BSS. Si usásemos todo el disolvente, la solución obtenida tendría todo el polvo de verde indocianina, disuelto, lo que se traduce en una alta ten-

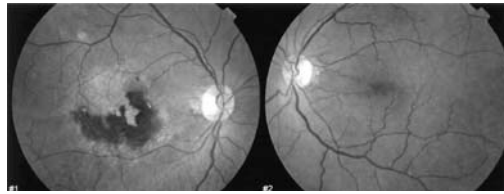


Fig. 1: Paciente con agujero macular bilateral asimétrico tratados con la misma técnica quirúrgica (vitrectomía, hialoidectomía, extracción MLI) sin usar ICG en OD (se produce reacción cicatrizal fototóxica) y usando ICG en OI (sin reacción cicatrizal fototóxica): ¿La alteración epitelial es fototóxica o 2.ª al ICG?

dencia a difundirse por toda la cavidad vítrea. Al colocar, solo 1 cc de disolvente, y el resto de BSS, se pretende obtener una solución donde el polvo del verde de indocianina, este solo parcialmente diluido. Al inyectarse sobre el polo posterior, dada esa escasa dilución, la solución se deposita fácilmente entre las arcadas temporales, obteniendo una óptima tinción de la zona. A su vez, la dispersión por otras zonas del ojo, es mínima. Una opción, para favorecer que se deposite el verde de indocianina en el segmento posterior, es usar una solución de BSS fría.

Parece que la toxicidad del ICG es concentración dependiente. Así, con diluciones de 0,5%, se ha encontrado daños en células epiteliales cristalinas cultivadas. Con 0,1%, alteraciones EPR con descenso de la actividad mitocondrial, pero sin cambios en la morfología celular. Con 0,025%, se han descrito cambios estructurales en retina a los 10 días de la tinción. Enaida H (6) realiza un trabajo experimental con ojos de ratas vitrectomizados sometidos a varias diluciones de ICG: 25 mg/nml, 2,5 mg/nml, 0,25 mg/ml y 0,025 mg/ml. Las dos primeras concentraciones, de 25 y de 2,5 mg/ml inducían severas alteraciones morfológicas retinianas y reducciones en la amplitud de las ondas a y b de ERG escotópicas. Estas reducciones, no aparecían en los ERG fotópicos. Estas alteraciones aparecían 2 meses después. Con concentraciones de 0,25 mg/ml y de 0,025 mg/ml, no detectaron alteraciones morfológicas, ni en el ERG.

En la tabla I mostramos cómo alcanzar diferentes concentraciones.

Otro factor que ha sido mencionado como causa de la toxicidad es el grado de osmolaridad de la solución. Así, Stalmans et al. (7) detectaron que las soluciones hipo-osmólicas son tóxicas para el EPR. Realizaron prue-

ICG. CONCENTRACIONES			
• Solo usar una pequeña cantidad de disolvente, el resto BSS			
• 25 mg+0.5 ml a.d.+4.5 ml BSS:	5.00 mg/ml:	0.50%	
• 25 mg+1.0 ml a.d.+9.0 ml BSS:	2.50 mg/ml:	0.25%	
• 25 mg+1.0 ml a.d.+19.0 ml BSS:	1.25 mg/ml:	0.125%	
• 25 mg+1.0 ml a.d.+24.0 ml BSS :	1.00 mg/ml:	0.10%	
• 25 mg+1.0 ml a.d.+49.0 ml BSS:	0.50 mg/ml:	0.050%	
• 25mg+1.0 ml a.d.+99.0 ml BSS:	0.25 mg/ml:	0.025%	
• 25mg+1.0 ml a.d.+249 ml BSS:	0.10 mg/ml:	0.010%	
• Todas estas concentraciones se diluyen algo más si disolviese en el BSS de la cavidad vítrea			

bas con soluciones hipo-osmóticas, apreciaron daños celulares evidentes a los 20 minutos de estar en estas soluciones y que se manifestaban con la presencia de edema celular, formación de quistes, rupturas celulares y fragmentación de la membrana celular, pero con conservación de las uniones intercelulares. Cuando usaban diluciones iso-osmóticas, el daño no existía o era mínimo. Al disolver los 25 MG de verde de indocianina en agua destilada, la osmolaridad es de 248 mosm/kg. La osmolaridad del BSS es de 311 mosm/kg. Actualmente las soluciones de tinción con ICG suelen tener concentraciones de 0,25% o menores. Para obtenerla, diluimos los 25 mg de verde indocianina, en 1,0 ml de disolvente, completándola con 9,0 ml de BSS, obteniéndose una concentración de 2,50 mg/ml, o sea 0,25%. En este caso la osmolaridad obtenida es de 293 mosm/kg. Muy cerca de la solución iso-osmótica. Por ello, consideramos que en esta condiciones el factor de la hipo-osmolaridad esta resuelto y que por tanto, no debería ser un factor de oculotoxicidad.

No hemos encontrado en la bibliografía consultada efectos adversos imputables al pH. Con respecto al pH de las soluciones de tinción, estas no varían mucho de la solución de BSS. Entendemos por tanto, que en las condiciones de trabajo habituales, el grado del pH tiene escasa importancia como generador de efectos adversos.

En el mismo acto quirúrgico, existen variaciones entre los diferentes cirujanos. El tipo de técnica de tinción: bajo aire o bajo BSS; la cantidad inyectada; el tiempo de tin-

ción y el momento y grado de eliminación del tinte inyectado.

Un grupo de cirujanos realizan la tinción bajo aire, tanto en el caso del verde de indocianina, como con infracyanina y con el azul trypan. En nuestra opinión, esto es engorroso. Primero, porque nos obliga a realizar intercambio BSS/aire/BSS. Segundo, porque en pacientes fáquicos, una burbuja de aire retrolenticular con fibras de vítreo anterior, no nos parece una situación que debamos propiciar.

Existen artículos que refieren lesiones retinianas secundarias al trabajo bajo aire. Destacamos a Yonemura N (8) el cual detecta daños de aparición tardía, hasta unos 8 meses, en forma de alteraciones en las células de Müller, células ganglionares, fotorreceptores, EPR (moteado en EPR, daños en la coriocapilar y fibrosis subretiniana) y alteraciones campimétricas. Parece que los daños en el CV tienen relación directa con el presión de infusión. En niveles inferiores a 30 mm HG, estos daños se minimizan o desaparecen. Los daños retinianos, han sido imputados a la sequedad del aire, pero incrementando el grado de humedad del quirófano al 80-85%, y pasando el aire de infusión a través de agua, antes de su llegada al ojo, los daños persistían.

Como en todos los temas de debate, existen dos grupos de autores. Unos, que al haber detectado efectos adversos imputables al ICG, se oponen a su uso quirúrgico: Haritoglou CH (9), Engelbrecht N (10). Otros, cuestionan la toxicidad del tinte o consideran que esta es mínima, y por tanto propugnan su utilización. Weinberger AW (11) detecta cambios leves en EPR, señalando que también han sido encontrados en pacientes en los cuales no se usó tinción. Defiende que estos cambios son un efecto fototóxico de la sonda, y no de la tinción. No encuentra daños en el ERG foveal. Nhoriguchi M (12) señala que detecta resto de ICG a los 2,7 meses, pero sin apreciar efectos adversos en la visión, ni en el campo visual. Burk SE (13) realizó un trabajo necrópsico en 11 ojos de cadáver. Inyectó ICG al 0,05% sobre el área macular. Tras 5 minutos, procedió a la extracción de la MLI. No detectó daños en el

EPR. Señala que el ICG favorece un plano de clivaje. Castro Navarro J (14) señala que sobre 25 pacientes con agujero macular, a las cuales se le tiñó con ICG la MLI para su extracción, obtuvo el cierre en un 100%, una mejoría de la AV en el 80%, solo una alteración en EPR y ningún fototraumatismo. En otros 25 casos que no tiñó, el cierre era del 84%, la mejoría de AV solo era del 56% y tuvo fototraumatismo de 2 casos.

La Sección de Retina del HUC inició el uso del verde de indocianina en el año 2000, empleando una concentración de 0,50%. Posteriormente la redujo al 0,25%. Actualmente nos debatimos entre ésta y la del 0,10% (fig. 2).

INFRACYANINA

Es una molécula similar al ICG pero sin yodine. La presentación comercial es de 25 mg de infracyanina en polvo, que se diluye en suero glucosado al 5%. Se obtiene de esta forma una solución isotónica y cuya osmolaridad es de 309 MOSM/KG. Se usa bajo aire.

Parece que la toxicidad es algo menor que con el verde de indocianina. No obstante, la experiencia es limitada y su escasa comercialización impide que tengamos una experiencia personal

AZUL TRYPAN

Comenzó su uso en la cirugía de polo anterior como arma para visualizar la cristaloideas anterior en una catarata avanzada con escaso fulgor. A nivel de la cirugía retiniana, la firma comercial redujo su concentración. Inicialmente se pensó que sería útil en la visualización de la MLI, no obstante, la experiencia nos indica que lo es fundamentalmente sobre la membrana epiretiniana, y solo en menor medida sobre la MLI. El AT se aplica siempre bajo aire.

En trabajos experimentales, en peritoneos de animales, se ha detectado que el azul trypan tiene efectos teratogénicos y carcinogénicos.

El AT ha sido sometido a estrictos estudios experimentales sobre conejos vivos. Estos

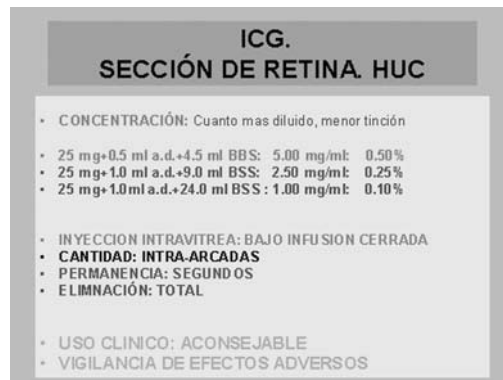


Fig. 2:
Concentraciones
de la ICG
utilizada en el
HUC.

estudios ha sido realizado por Laboratorio BIOSCAN, Laboratory for Medical Device evaluation (Holanda), de acorde con la ISO (Internacional Standardization Organization) 10993 y la Norma Europea 30993. Aunque los resultados definitivos no han sido publicados, lo que hasta ahora sabemos es que tras un mes de tener azul trypan al 0,06%, en contacto con la retina, no detectaron daños retinianos (microscopio óptico, ni electrónico). Con concentraciones superiores, si detectaron cambios en la retina inferior. K Li et al (15) no observaron incremento de muerte celular en cultivos de células del EPR (obtenidos de ojos de cadáveres) tras estar en contacto durante 5 minutos con diferentes concentraciones de AT (0,06%-0,15%, 0,3%). Feron EJ et al (16) emplean AT al 0,06% (0,5 cc) bajo aire un minuto. Lo usó en 10 casos, señalando que le resultó eficaz en 8 de ellos. No observó efectos adversos, pero su tiempo de seguimiento fue corto; señala el autor que el AT le resultó más útil si las membranas estaban evolucionadas. Perrier M (17) interviene 18 pacientes consiguiendo el cierre en un 94% con ausencia de toxicidad.

La Sección de Retina del HUC actualmente no utiliza el AT para cirugía retiniana; lo usamos de prueba en algunos casos, pero lo desechamos por tener que hacerlo bajo aire y por el escaso nivel de tinción obtenida en la MLI. Con respecto a la MER idiopática, la tinción obtenida no nos aporta mas información que la que conseguimos con la traiancilonona o el ICG.

TRIAMCINOLONA ACETONIDE

La experiencia con este producto como arma terapéutica es ampliamente conocida entre los retinólogos. Al uso sistémico y extraescleral se han sumado las inyecciones de TA intravítrea sin vitrectomía y las vitrectomías a cuyo término se inyecta una cantidad determinada de corticoide en depósito (4 mg, 8 mg o 25 mg según los diferentes autores). También se está investigando el uso de dispositivos de eliminación lenta.

La nueva indicación recientemente propuesta es usarla como visualizador perquirúrgico. Resulta eficaz para visualizar el cortex vítreo y la hialodes. Menos eficaz si nos enfrentamos con una membrana epiretiniana o una membrana limitante interna. No obstante, este último déficit se puede mejorar al volver a introducir TA, tras eliminar el vítreo y la hialodes. En algunas ocasiones, al pinzar sobre la membrana limitante interna, se crea un plano que queda aceptablemente identificado con la TA nuevamente depositada.

Con respecto a la toxicidad secundaria a ese uso no terapéutico, todavía los datos son, por lo reciente, escasos. Se han señalado efectos adversos relacionadas con la permanencia del TA intravítreo (glaucomas, cataratas, uveítis asépticas, etc.), pero, como ya dijimos, frecuentes en su uso terapéutico, pero no, cuando solo le usamos para visualizar estructuras.

Lo que sí se ha citado es la toxicidad al componente alcohólico del vehículo. Por esa razón, de forma empírica, los retinólogos hemos comenzado a modificar la forma de uso del trigón intravítrea. Tanto como terapia, como visualizador, eliminamos dicho componente alcohólico mediante decantamiento, dejando la ampolla por más de 24 horas en reposo vertical, o por centrifugado de las ampollas de trigón depot durante 3 minutos a 3.000 rpm. Tras la separación de las dos partes; la sólida con la triamcinolona, y la líquida con solución alcohólica, eliminamos esta última sustituyéndola por BSS. Si diluimos los 25 mg de trigón, en 0,5 cc de BSS, e inyectamos 0,1 cc, estaremos introduciendo 8 mg de triamcinolona. Si lo diluimos

en 1 cc de BSS, e inyectamos 0,1 cc, estaremos introduciendo 4 mg de corticoide.

En la actualidad, en la Sección de Retina del HUC usamos como primer visualizador el TA. Si tras una segunda inyección después de eliminar la hialoides no conseguimos visualizar la membrana limitante interna, procedemos a usar el ICG al 0,25% o al 0,10%. Con estas dos opciones, el grado de visualización resulta suficiente, y hasta la actualidad no hemos observado efectos negativos imputables a estas armas quirúrgicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashiraki M. Retention of dye after indocyanine green assisted internal limiting membrane peeling. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 172-174.
- Weinberger y cols. Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2002; 240(11): 913 y succs.
- Ciardella J. Persistent indocyanine green Fluorescence after vitrectomy for macular hole. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 174-177.
- Enaida y cols. Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in a rat eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002; 240(3): 209-213.
- Stalmans P. y cols. Osmolaridad toxic effects of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 134: 282-285.
- Yonemura N. Long-term alteration in the air-infused rabbit retina. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2003; 241: 314-320.
- Haritoglou CH. Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green assisted internal limiting membrane in peeling. *A. J. Ophthalmol.* 2002; 134: 836-841.
- Engelbrecht N.y cols. Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green assisted internal limiting membrane peeling. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 89-94.
- Nhoriguchi W. Kinetics of indocyanine green after intraocular surgeries using indocyanine green staining. *Arch. Ophthalmol* 2003 mar.; 121(3): 327-331.
- Burk S.E. Indocyanine green-assisted peeling of retinal internal limiting membrane. *Ophthalmology* 2000; 107: 2010-2014.

- Castro Navarro J. Cirugía del agujero macular con o sin liberación de la membrana limitante interna. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2003; 78: 159-164.
- Li K. Trypan blue staining of internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy. visual results and hystopathological findings. Br. J. Ophtalmol 2003; 87:216-87219.
- Feron E.J. y cols. Trypan blue staining of epiretinal membrane in proliferative retinopathy. Arch. Ophtalmol 2002 Feb.; (2): 141-144.