

# Perfluorocarbonos líquidos (PFCLs): oculotoxicidad

## *Liquid perfluorocarbons (PFCL): Oculotoxicity*

SERRANO GARCÍA MA<sup>1</sup>, SÁNCHEZ GARCÍA M<sup>1</sup>

Los perfluorocarbonos líquidos (PFCLs) presentan utilidades en diferentes áreas médicas. Los primeros usos fueron en oxigenoterapia (1966). En oftalmología, y más concretamente en retina, el primer trabajo publicado fue el de Haidt SJ en 1982, a los que siguieron otras publicaciones de Miyamoto en 1984 y de Zimmerman, en ese mismo año. Aquellos trabajos proponían los PFCLs como sustitutos del vítreo. El primer autor que los usa como herramienta quirúrgica es Stanley Chang, en 1987. Cronológicamente, se pueden considerar los primeros años noventa, como la época en que el empleo de los PFCLs se extiende entre los retinólogos.

Tras múltiples estudios químicos y citológicos, es el Perfluorodecaline, el primero que obtiene la autorización por parte de la FDA. En aquellos años, mi amigo el Dr. Angel Regueras, recientemente fallecido, fue el que me señaló las ventajas de los PFCLs. Durante años, los dos comprábamos perfluorodecaline en frascos industriales, lo pasábamos por filtros y los empleábamos en las cirugías de desprendimiento. No recuerdo problemas, y si el importante avance que la llegada de los PFCLs significó en la cirugía retinovátreo. Años después, tras la aparición de los PFCLs comerciales para cirugía ocular, dejamos de usar esta vía mucho más barata, pero más insegura.

La indicación inicial propuesta por el Stanley Chang, de uso de los PFCLs en desgarros gigantes, se ha expandido y aunque existen variaciones según las diferentes escuelas (las sajonas los usan menos), en la actualidad sus indicaciones se podrían resumir en:

1.º DR: Protección de máculas en riesgo de desprenderse durante las maniobras quirúrgicas.

2.º DR: Drenaje del LSR y reaplicación retiniana.

3.º Lentes subluxadas y cuerpos extraños: Protección macular durante las maniobras de extracción.

4.º Lentes y/o complejos lenticulosaculares: Maniobras de reflatamiento.

5.º Hemorragia coroideas: Estabilización de la cavidad vítrea para drenaje escleral.

6.º Traumatismos severos.

7.º Tamponador de duración corta (menor a dos semanas) en casos de DR muy severos.

Los perfluorocarbonos (PFCLs) son compuestos sintéticos fluorados análogos a los hidrocarburos pero que contienen exclusivamente átomos de carbono y de flúor. Esta sustitución del hidrogeno por flúor genera cambios en sus propiedades físicas y químicas.

Según la longitud de la cadena del perfluorocarbono, los PFCLs se dividen en los de cadena corta o larga, variando así sus propiedades y usos. Los primeros se presentan como gases expansibles, utilizándose como taponadores postquirúrgicos. Los de cadena larga, (perfluorooctanos), se presentan en forma líquida, empleándose como instrumentos quirúrgicos en las reaplicaciones retinianas, los reflatamientos de complejos lenticulo saculares y algunos casos de severos traumatismos oculares. La fórmula química de los perfluorooctanos (C<sub>8</sub>F<sub>8</sub>) está constituida por ocho átomos de carbono unidos a átomos de flúor.

Se presentan como líquido incoloro, inodoro e inerte desde un punto de vista biológico. Sus principales valores son: peso molecular de 438 g/ml, alta densidad específica de 1,76 (entre 1,6 y 2,1) tensión superficial de (dina/cm a 25º%) de 14 e índice de refrac-

<sup>1</sup> Servicio Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

ción 1,27, algo inferior a la solución salina. La viscosidad es baja (centistoquinas a 25°) de 0,8, lo que permite un fácil manejo en el momento de inyectar y extraer. Al mismo tiempo, el alto punto de ebullición permite el uso de láseres perquirúrgicos bajo PFCLs sin riesgo de vaporización, ni de absorción de las longitudes de ondas habituales (488-810 nm). Poseen una tensión superficial baja pero una interfacial alta. Esta propiedad disminuye la posibilidad de migración subretiniana y favorece la formación de una única burbuja.

Hemos señalado las utilidades de los PFCLs, no obstante estos no están exentos de potenciales complicaciones. Sobre estos aspectos me quiero referir a continuación. Los procesos adversos más conocidos se pueden agrupar en alteraciones secundarias a fenómenos de dispersión y a oculotoxicidad (compresión retiniana y toxicidad química).

La dispersión ocurre en la superficie del PFCL y esta favorecida por las turbulencias. En la dispersión del PFCL se generan microgotitas que al ser ingeridas por los macrófagos favorecen la obstrucción del trabeculum y la presencia de glaucoma secundario tras la cirugía retinovitrea. También, dentro del proceso dispersivo, existe el riesgo de que microburbujas del PFCL pasen al espacio subretiniano. Estas, bien toleradas, solo serán motivo de extracción cuando afecten al área macular.

En años recientes, la cirugía retinovitrea ha reducido los calibres pasando del antiguo 20 gauge hasta calibres del 29 y se ha universalizado el uso de trocares. En esa fase de tránsito, los procesos dispersivos con los PFCLs volvieron a constituir un problema dado que la reducción de los calibres y sobre todo, el que los trocares, inicialmente no valvulados, lo favoreció.

En la actualidad, los trocares se modificaron a valvulados y las microburbujas subretinianas son infrecuentes, pero no excepcionales, más aún cuando los trocares valvulados no son herméticos o pueden dejar de serlo al deteriorarse en una cirugía larga.

Otro elemento a no olvidar, es que si usamos calibres menores y pretendemos no prolongar el tiempo quirúrgico, la presión de infusión tendrá que ser más alta, lo que también favorece la agitación del PFCL (dispersión), así como otras complicaciones a valorar como son lesiones retinianas en el intercambio a aire.

Volviendo a las turbulencias y el riesgo de paso de burbujas al espacio subretiniano. Existen dos acciones a evitar. Al indentar, si el nivel de PFCL está cercano a la vía de infusión, pueden pasar burbujas de PFCL a la vía de llenado y al interrumpirse la indentación, dichas burbujas saltan a la cavidad vítrea impulsadas por la solución balanceada. Otras veces, aunque el PFCL no haya entrado en la vía, al eliminar bruscamente la indentación, sobretodo en régimen de llenado automatizado por parte del equipo de vitrectomía, se produce una recuperación rápida de la tensión ocular y entrada abundante de líquido, con incremento de las turbulencias y riesgo de dispersión. Es bueno, adoptar medidas activas para que esto no ocurra. Otra acción a recomendar es que el llenado con PFCL no supere el o los agujeros retinianos. Al llegar ese nivel, es mejor realizar un intercambio a aire, desecar la retina y si después se quiere, se puede inyectar más PFCL superando entonces los agujeros. Recordar que bajo aire, el PFCL se puede mover pero no crea microburbujas, mientras que bajo líquido, sí.

Pasemos a continuación a referirnos a la oculotóxicidad secundaria a mecanismos compresivos sobre la retina. Debemos comenzar señalando que estos pueden haberse incrementados con la llegada a la era de cirugía retinovitrea cerrada con trocares valvulados. Por primera vez, estamos trabajando en ojos de verdad estancos y la normopresión perquirúrgica debe ser uno de nuestros principales objetivos. Los actuales equipos de vitrectomía precisan de mejoras que nos permitan una normotensión perquirúrgica eficiente y permanente. El proceso compresivo tiene mayor importancia en pacientes con papilas glaucomatosas, pequeñas y en retinas envejecidas. Tomar como referencia de una buena tensión peroperatoria, el que la arteria central de la retina, lata o no lata, es un indicador incorrecto. Es preciso recordar, que la irrigación del nervio óptico se produce mayoritariamente por las ciliares que conforman el anillo de Zinn y como esta red no es visible, carecemos de referencia de una posible isquemia papilar inducida durante una cirugía retinovitrea, sobre todo en las complejas, donde la duración es un factor a tener en cuenta.

Volviendo a los PFCLs y la oculotóxicidad, en este caso química hay indicios de cambios histológicos inducidos. A su vez se han detec-

tado cambios en la capa plexiforme externa y en la ganglionar. Como procesos tardíos, se han observado atrofas en el EPR, reducciones de fibras nerviosas y afectaciones severas del nervio óptico. Que estos procesos se incrementen en la era de cirugía retinovátreo cerrada, es un tema que trabajos futuros determinarán.

La oculotóxicidad retiniana del PFCL, parece estar más en relación con las impurezas (hidrógeno, nitrógeno, derivados carboxílicos) que con el producto en sí. En los PFCLs sanitarios que adquirimos, el 99% es perfluorooctano y el 1% impurezas. Los PFCL como taponadores de corta duración, rara vez inducen problemas. Si por accidente, se prolongan en el tiempo, generan una reacción inflamatoria vehiculada por macrófagos. Eliminado el PFCL, el proceso se normaliza.

Si nos referimos a la reciente crisis de presunta oculotóxicidad por el uso del PFCL-ALAOCTA, parece ser que el problema se ha generado con las impurezas del producto, lo que pudiera explicar las reacciones adversas. Estas se concretan en:

- Necrosis retinianas, con o sin formaciones de membranas y cordones por reacciones fibroblásticas.
- Fibrosis y reducciones del espesor retiniano.
- Pseudoprocesos obstructivos vasculares.
- Atrofas ópticas.

Aunque de forma remota, lo ocurrido tiene alguna similitud a la oculotoxicidad generada con los aminoglucósidos en cámara vítrea.

A nivel general, los PFCS se fabrican para uso industrial para equipos de refrigeración y extintores. Solo una pequeña cantidad, tras realizar actuaciones específicas, es modificada y autorizada para uso médico, no solo oftálmico.

Partiendo de esta realidad, los fabricantes industriales de PFCs desconocen que una pequeña parte de su producción, será dedicada a uso quirúrgico. Los fabricantes, pueden modificar la calidad de su producción, sin que para ellos tenga transcendencia a nivel industrial, pero si, lo pudiera tener en el ámbito sanitario. Por tanto, aquí podría estar el primer eslabón. Posteriormente, otro elemento a considerar es la conservación del PFCL por los diferentes adquirientes. Por último, y este es el punto más destacado, cuando y

quien realiza los cambios y controles para la transformación desde un producto industrial en médico, y en este caso, oftálmico, donde el estar en contacto con la retina, la tolerancia a impurezas debe ser cero. Resumiendo, es importante dónde y quién fabrica el PFCs, así como que la molécula fabricada y facturada tenga exactamente la misma composición de perfluorooctano y de impurezas. En segundo lugar, el comercial que lo adquiere, que después lo vende a otro, debe confirmar fecha de fabricación y cuales han sido las condiciones de almacenamiento. En tercer lugar, la empresa que transforma este producto industrial en uno de uso médico oftálmico, debe realizar este proceso, con el máximo rigor, partiendo de unas normas que la Agencia Nacional de Productos Sanitarios de cada país establece y que posteriormente son la base para su validación en ese país y por ende, obtener el certificado CE, siendo automáticamente aceptado en el resto de países europeos. En el caso concreto del PFCL ALA OCTA, los responsables son la empresa implicada; ALAMEDCIS y la Agencia Alemana de Productos Sanitarios.

Para los productos farmacéuticos, las reglas son estrictas y es la Agencia Europea del Medicamento (AEM), como entidad aglutinadora, la que valora y autoriza posteriormente su uso en Europa. Con respecto a los productos sanitarios, la regla es diferente. Son las agencias nacionales de productos sanitarios, las que establecen los criterios y requisitos para la validación de un producto. Una vez realizado, la Certificación CE, es casi una consecuencia.

Lo sucedido, nos debe recordar a los sanitarios que debemos conocer que producto usamos, quién lo fabrica y que estudios lo avalan. Al mismo tiempo, si un producto tiene algún indicio anómalo en su presentación, esterilización o comportamiento en el momento inicial de la cirugía, debe ser automáticamente sustituido. Nos consta, que esta postura activa de prevención es respetada por todos. Pero, aun cumpliendo estas medidas cautelares, no estamos exentos de usar algo inadecuado, si su aspecto externo es idéntico a los que habitualmente empleamos. Por ello, estamos indirectamente en manos de los fabricantes y nuestra única salvaguarda es una Agencia Europea de Productos Sanitarios eficiente y eficaz.