

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

16 | Retinotoxicidad

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

16 | Retinotoxicidad

Coordinador

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier

Sección de Retina Médica y Quirúrgica, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

Profesor Asociado de la Universidad de Zaragoza.

Servicio de Oftalmología, Centro Médico de Cruz Roja Española en Zaragoza.

Grupo de trabajo

Abrales López-Veiga, Maximino

Unidad de Retina Médica y Diabetes Ocular, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Unidad de Mácula, Retina y Vítreo, Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla, Santiago de Compostela.

Arias Barquet, Lluís

Jefe de Sección de Retina, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona.

Armada Maresca, Félix

Jefe de Servicio de Oftalmología Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier

Sección de Retina Médica y Quirúrgica, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

Profesor Asociado de la Universidad de Zaragoza.

Servicio de Oftalmología, Centro Médico de Cruz Roja Española en Zaragoza.

Benítez Herreros, Javier

Hospital "Príncipe de Asturias", Alcalá de Henares, Madrid.

Cava Valenciano, Carlos

Unidad de Vítreo-Retina, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Profesor Asociado de la Universidad de Castilla La Mancha.

Cidad Betegón, María del Pino

Sección de Retina, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Cisneros Lanuza, Ángel

Jefe de Servicio de Oftalmología Nuevo Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Cobos Martín, Estefanía

Sección de Retina, Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona

Universidad de Barcelona.

Flores Moreno, Ignacio

Programa de Formación de Especialistas en Retina SERV. Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona.

López Guajardo, Lorenzo

Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Hospital "Príncipe de Asturias", Alcalá de Henares, Madrid.

Martínez Costa, Rafael

Nuevo Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Mateo Gabás, Javier

Sección de Retina Médica y Quirúrgica, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

Navarro Piera, Juan

Hospital San Francisco de Borja, Gandía, Valencia.

Núñez Benito, Esther

Sección de Retina Médica y Quirúrgica, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

Olea Vallejo, José Luis

Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca.

Rubio Caso, Marcos Javier

Universitat de Barcelona.

Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona.

Udaondo Mirete, Patricia

Nuevo Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

La validación de esta Guía ha sido realizada por los siguientes revisores externos:

Wu, Lihteh

Director del Departamento de Retina y Vítreo del Instituto de Cirugía Ocular de San José, Costa Rica.

Presidente de la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo.

Expresidente de la Asociación Oftalmológica de Costa Rica.

Rodríguez, Francisco J.

Director Científico de la Fundación Oftalmológica Nacional, Bogotá, Colombia

Gómez-Ulla de Irazzábal, Francisco

Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Santiago de Compostela.

Director Médico del Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla.

Presidente de la Fundación Retina Plus.

Expresidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).

Ruiz Moreno, José María

Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Castilla La Mancha, Albacete.

Investigador Principal RETICS: "Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente, degenerativa y crónica" RD12/0034/0011.

Vicepresidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).

Instituto Europeo de la Retina (IER) Baviera.

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Febrero 2014

Este documento debe ser citado como: Retinotoxicidad "Guías de Práctica Clínica de la SERV".
Disponible en www.serv.es

Copyright © 2014, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C 130-2015

ISBN: 978-84-606-5740-8

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Índice de contenidos



Objetivos de la Guía	6
Lista de abreviaturas	8
Declaración de conflicto de interés de los participantes	9
Edema macular pseudofáquico	
1. Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración sistémica	
1.1 Drogas causantes de retinopatía pigmentaria Marcos J. Rubio Caso, Estefanía Cobos Martín	10
1.2 Drogas causantes de retinopatía cristalina Maximino Abraldes López-Veiga	15
1.3 Drogas causantes de vasculopatías retinianas Patricia Udaondo Mirete, Rafael Martínez Costa, Juan Navarro Piera, Ángel Cisneros Lanuza	19
1.4 Drogas causantes de edema macular cistoide Lorenzo López Guajardo, Javier Benítez Herreros	22
1.5 Drogas causantes de pliegues retinianos Fco. Javier Ascaso Puyuelo, Esther Núñez Benito	25
1.6 Retinotoxicidad sin cambios visibles en fondo de ojo María del Pino Ciudad Betegón, Félix Armada Maresca	27
2. Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración tópica	
Javier Mateo Gabás	31
3. Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración intravítrea	
José Luis Olea Vallejo	34
4. Retinotoxicidad secundaria a manipuladores y tamponadores quirúrgicos	
Carlos Cava Valenciano, Fco. Javier Ascaso Puyuelo	41
5. Fototoxicidad retiniana	
Ignacio Flores Moreno, Lluís Arias Barquet	50



Objetivos de la Guía



Un grupo relativamente pequeño de medicamentos, de administración tanto sistémica, como tópica o intraocular, es responsable de numerosas toxicidades retinianas capaces de provocar una pérdida visual irreversible. Dicha toxicidad puede ser agrupada en varias categorías, tales como retinopatías pigmentarias, retinopatías cristalinas, vasculopatías retinianas, retinopatías caracterizadas por edema o pliegues retinianos, y aquellas que no provocan cambios visibles en el fondo de ojo.

Esta guía pretende identificar los fármacos y sustancias químicas implicados, la frecuencia y riesgo de toxicidad retiniana por estas drogas, mecanismos de retinotoxicidad y factores asociados que pueden influir en el desarrollo de la misma, signos y síntomas, efectividad de los protocolos de despistaje precoz, pruebas diagnósticas más comunes para descubrir la toxicidad y ayudar en el diagnóstico diferencial con las enfermedades hereditarias de la retina, recomendaciones de monitorización y seguimiento y, finalmente, la actitud a seguir para minimizar los efectos iatrogénicos desencadenados por dichos fármacos.

Aunque la incidencia de toxicidad retiniana por estos medicamentos es baja, resulta muy preocupante, ya que la pérdida de agudeza visual que conlleva raras veces se recupera, e incluso puede llegar a progresar después de la interrupción del fármaco. En resumen, resulta un tema serio que precisa de un despistaje precoz que, además de eficaz, mantenga un equilibrio racional entre coste y beneficio.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación que se incluyen en esta guía están basados en la *US Agency for Health Research and Quality*:



Nivel de evidencia 1.

1a: La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

1b: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

Nivel de evidencia 2.

2a: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

2b: La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.

Nivel de evidencia 3.

La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

Nivel de evidencia 4.

La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Grado de Recomendación.

- A: Basada en una categoría de evidencia 1.
Extremadamente recomendable.
- B: Basada en una categoría de evidencia 2.
Recomendación favorable.
- C: Basada en una categoría de evidencia 3.
Recomendación favorable pero no concluyente.
- D: Basada en una categoría de evidencia 4.
Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.



Lista de abreviaturas

ADO: Antidiabéticos orales	IC: Indigo Carmine
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos	ICG: Verde Indocianina
AV: Agudeza visual	IFCG: Verde Infracianina
AGF: Angiografía fluoresceínica	IVT: Intravítreos
BAK: Cloruro de benzalconio	LG: Light green
BB: Azul Brillante	LIO: Lente intraocular
BPB: Azul Bromofenol	LIOP: Linfoma intraocular primario
BSS: Solución salina balanceada	MLI: Membrana limitante interna
CB: Azul Chicago	OCT: Tomografía de coherencia óptica
CMV: Citomegalovirus	
CQ: Cloroquina	
CV: Examen del campo visual mediante perimetría automática	
DC: Desprendimiento coroideo	PB: Azul Patente
DMAE: Degeneración macular asociada a la edad	PDE5: Fosfodiesterasa 5
DVP Desprendimiento del vítreo posterior	PDE6: Fosfodiesterasa 6
EB: Evans Blue	PEG: Polietilenglicol
EMC: Edema macular cistoide	PFCL: Perfluorocarbono líquido
EMD: Edema macular diabético	PFD: Perfluorodecalina
EPR: Epitelio pigmentario de la retina	PFO: Perfluoro-n-octano
ERG: Electrorretinograma	PIO: Presión intraocular
ERGmf: Electrorretinograma multifocal	PVR: Vitreoretinopatía proliferativa
FAF: Autofluorescencia de fondo de ojo	SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
FG: Fast green	SNC: Sistema nervioso central
HCO: Hidroxicloroquina	TB: Azul Tripán
HTO: Hipertensión ocular	TZD: Tiazolidinedionas
	VGEF: Factor de crecimiento endotelial vascular
	VPP: Vitrectomía pars plana

Declaración de conflicto de interés de los participantes



Los autores responsables de esta Guía de Retinotoxicidad declaran no tener ningún interés comercial ni económico en ninguno de los productos mencionados en el texto.

Ninguno de los autores mantiene dependencia ni relación económica con las empresas farmacéuticas implicadas en la fabricación y/o comercialización de los productos farmacológicos mencionados.

Los autores



Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración sistémica

1.1. Drogas causantes de retinopatía pigmentaria

1.1.1. TOXICIDAD POR CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

La **cloroquina** (CQ) y la **hidroxicloroquina** (HCQ) son 4-aminoquinolinas que, durante su uso para el tratamiento de la malaria en la Segunda Guerra Mundial, demostraron tener un efecto beneficioso en los pacientes que padecían enfermedades autoinmunes. Desde entonces, su empleo se ha generalizado para el tratamiento de la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y otras enfermedades autoinmunes.¹

Se almacenan en los lisosomas celulares y tienen hasta 20 mecanismos de acción distintos. Uno de ellos es inhibir las células TCD4 y estimular las células TCD8, controlando la autoinmunidad sin aumentar el riesgo de infecciones oportunistas.¹ Su eliminación es del 40-60% por los riñones, 8-25% en heces, 5% a través de la piel y 25-45% se almacena en tejido muscular.²

La toxicidad de estos fármacos es predecible y dosis dependiente, si bien puede haber también factores que aumenten la susceptibilidad individual. A las mismas dosis, la CQ es el doble

de tóxica que la HCQ; por tanto, se consideran seguras dosis de CQ de 3 mg/kg/día y de HCQ de 6,5mg/kg/día según el peso corporal.

Factores que aumentan el riesgo de toxicidad por HCQ y CQ:

- Duración de uso superior a cinco años.
- Dosis diaria: HCQ 400 mg/día (> 6,5 mg/kg de peso corporal ideal para individuos de talla corta). CQ >250 mg/día (> 3,0 mg/kg de peso corporal ideal para individuos de talla corta).
- Personas mayores.
- Disfunción renal o hepática.
- Maculopatía o enfermedad retiniana previa .

(Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B).

Producen sobretodo retinotoxicidad, aunque también pueden ocasionar depósitos corneales. La alteración se produce por los efectos tóxicos de los productos metabólicos del reciclaje de los ftopigmentos. El daño inicial se produce alrededor de la fóvea, sobretodo en la hemimácula inferior. En el primer estadio se observan cambios funcionales sin que haya cambios mor-



fológicos. Esta fase es potencialmente reversible tras la suspensión del fármaco. Posteriormente, observaríamos cambios pigmentarios a nivel macular, sobretodo en la región perifoveal inferior, y/o defectos campimétricos. Esta

fase es más difícilmente reversible. La retinopatía avanzada implica una lesión macular en "ojo de buey" junto con un escotoma anular o central irreversible (Figuras 1, 2 y 3).

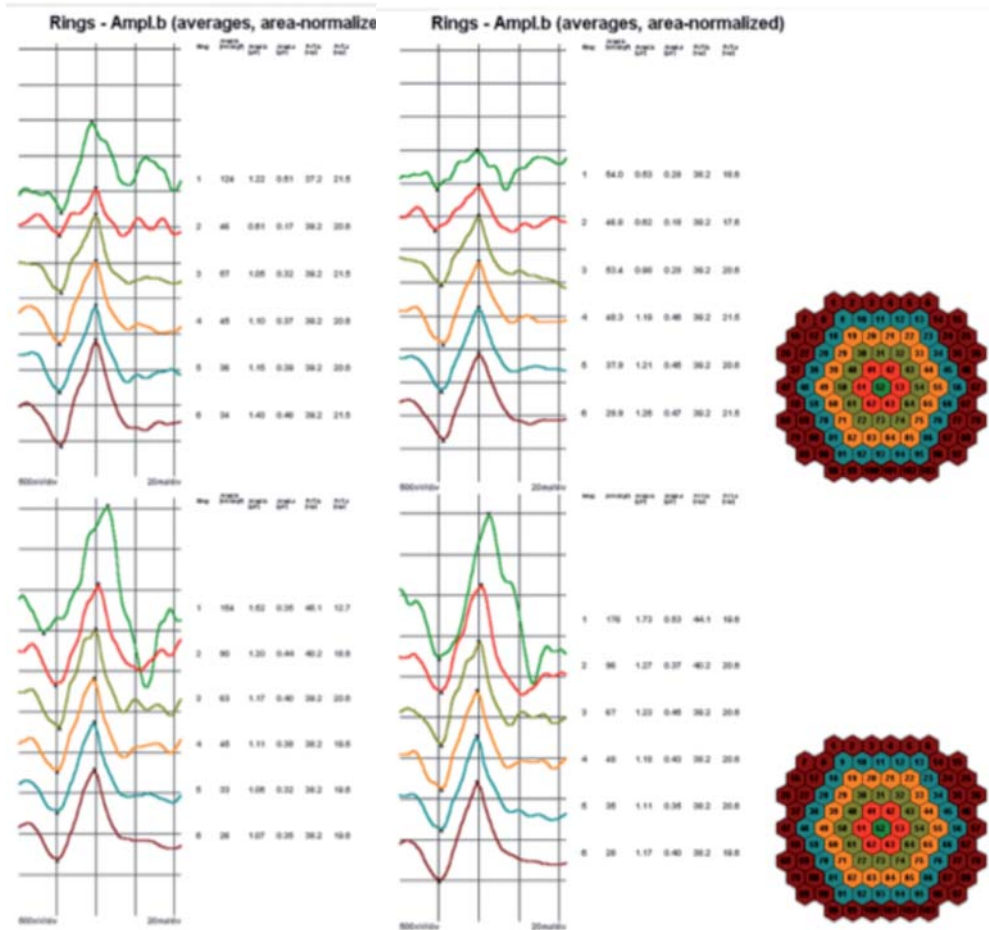


Figura 1. Toxicidad subclínica en paciente de 47 años en tratamiento con CQ desde hace 21 años. En el ERGmf apreciamos una disminución en la amplitud de la onda P1 del anillo R2 perifoveal en ambos ojos (parte superior). Tras un año sin tratamiento se observa una recuperación completa (imagen inferior).



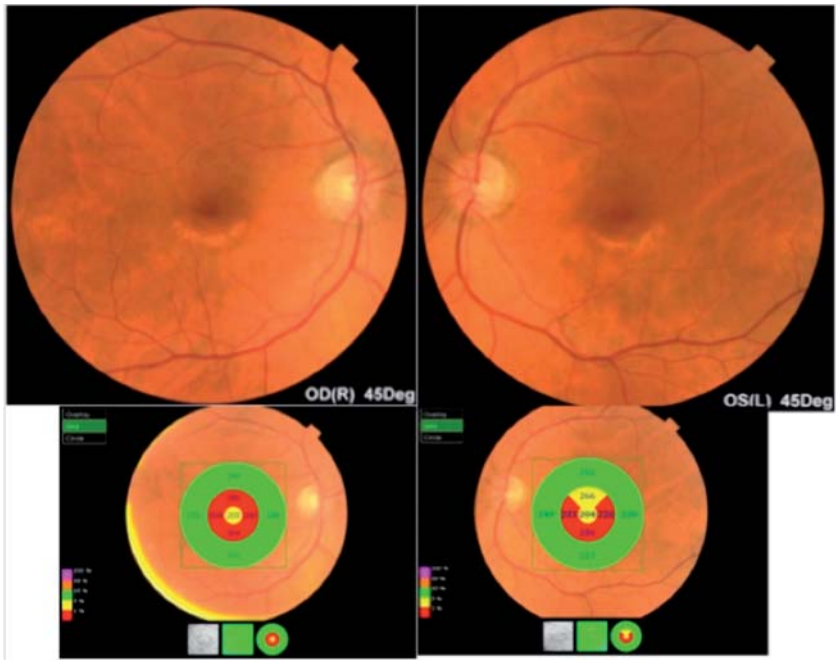


Figura 2. Toxicidad clínica inicial en paciente de 63 años tras 11 años de tratamiento con CQ. Se observa una atrofia perifoveal inferior bilateral.



Figura 3. Retinopatía por CQ avanzada (Maculopatía en "ojo de buey"). Imagen fundoscópica y autofluorescencia mostrando la atrofia retiniana perifoveal. La OCT revela una ausencia de las líneas correspondientes a la retina externa.



No existe tratamiento para la retinopatía producida por estos fármacos y, además, puede continuar progresando a pesar de la suspensión de los mismos.

La toxicidad por HCQ en pacientes tratados con dosis adecuadas es menor del 1%. Los principales factores de riesgo son la dosis total acumulada, duración del tratamiento, edad, anomalías maculares pre-existentes y la existencia de una disfunción renal o hepática.²

El análisis coste-efectividad del *screening* se encuentra en discusión, y no existe consenso sobre el tipo de pruebas a realizar y la frecuencia de las mismas.

Es fundamental la detección de un exceso de dosis que se pudiera corregir. Asimismo, es importante diagnosticar la retinopatía en fases iniciales potencialmente reversibles. En general, se recomienda una visita al inicio del tratamiento seguida de visitas anuales.

Varias pruebas son de gran utilidad: campimetría automática central tipo Humphrey 10-2 (CV), electroretinograma multifocal (ERGmf), autofluorescencia (FAF) y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT). La tendencia actual es a utilizar pruebas complementarias objetivas. Marmor y cols.³ recomiendan una visita basal con CV combinado con otra de las pruebas anteriores, a ser posible ERGmf o SD-OCT.³ En pacientes con bajo riesgo el seguimiento anual se haría a partir del quinto año de tratamiento. Otros autores recomiendan una SD-OCT tanto en la visita basal como en las de seguimiento (que se harían anualmente desde el inicio), pudiendo ser sustituida por un CV.² Recomiendan reservar el ERGmf y la FAF para confirmar la existencia de toxicidad en casos dudosos.⁴ En cualquier caso, el ERGmf es una prueba no invasiva y, aunque es más compleja de realizar, propor-

ciona una documentación más sensible y objetiva de la función visual antes de que aparezcan lesiones morfológicas con las demás pruebas. Puede detectarse una pérdida significativa en los anillos parafoveales. El mayor grado de especificidad de toxicidad se da con el SD-OCT (98,1%).⁵ (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).

El seguimiento de una u otra recomendación se basaría sobretodo en la disponibilidad de las distintas pruebas complementarias en cada centro, aunque como mínimo se recomendaría hacer en cada control FAF, SD-OCT y, si se dispone de él, ERGmf. (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).

1.1.2. RETINOPATÍA PIGMENTARIA PRODUCIDA POR OTROS FÁRMACOS

Las fenotiazinas, antipsicóticos utilizados en patología psiquiátrica, pueden producir retinotoxicidad dada su capacidad de unión a las células del epitelio pigmentario (EPR) de la retina. Funduscópicamente podremos observar desde leves alteraciones del EPR hasta placas de atrofia geográfica. Se consideran dosis seguras las inferiores a 1-2 gr/día de **clorpromazina** y 800 mg/día de **tioridazina**. En caso de sospecha de retinotoxicidad, se recomienda suspender el tratamiento y reevaluar, a pesar de que la recuperación suele ser parcial.⁶

La **desferrioxamina**, también conocida como deferoxamina, es un agente quelante del hierro utilizado en enfermedades por acúmulo del mismo. Puede dañar las células del EPR produciendo unas opacificaciones de coloración grisácea a nivel foveal, un moteado a nivel del EPR y una lesión similar a la maculopatía viteliforme en casos más avanzados. En fases iniciales el daño es reversible tras la retirada del fármaco.⁶





Bibliografía



1. Stelton CR, Connors DB, Walia SS, Walia HS. Hydrochloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening. *Clin Rheumatol* 2013; 32(6):895-898.
2. Browning DJ. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. New York: Springer; 2014.
3. Marmor MF, Kellner U, Lai Y, Lyons JS, Mieler WF. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415-422.
4. Gorovoy IR, Gorovoy MS. Fundus Autofluorescence in Hydroxychloroquine Toxicity. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(4):506.
5. Browning DJ, Lee C. The relative sensitivity and specificity of 10-2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain OCT in detecting hydroxychloroquine retinopathy. Scientific poster 484. Presented at: American Academy of Ophthalmology 2013 Annual Meeting, 14-19 Nov 2013, New Orleans.
6. Rubio-Caso MJ. Toxicidad por drogas. En: Armada F. *Patología y cirugía de la Mácula*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología. 2010. 267-272.



1.2. Drogas causantes de retinopatía cristalina

La retinopatía cristalina se caracteriza por depósitos cristalinos intrarretinianos que, dependiendo de la sustancia que la origine, pueden localizarse en el área macular o en la totalidad de la retina (Figura 4). Estos depósitos pueden asociarse o no con pérdida de visión y alteraciones electrofisiológicas.

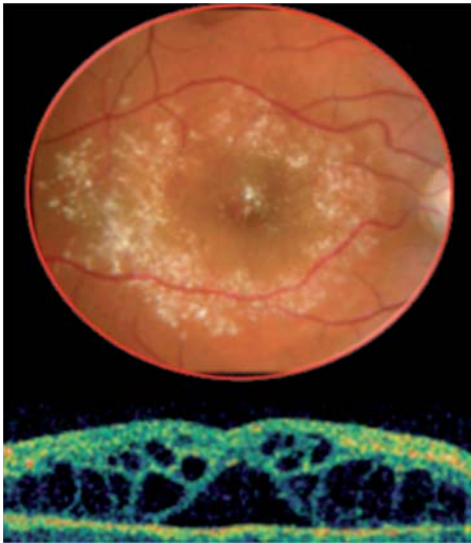


Figura 4. Maculopatía cristalina secundaria a metotrexato (imagen cedida por los Dres. Yanuzzi y Gallego-Pinazo).

Para el diagnóstico y control evolutivo de estas patologías debe realizarse un examen oftalmológico que incluya agudeza visual, funduscopia, SD-OCT, AGF y ERG. *Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D.*

1.2.1. TAMOXIFENO

El **tamoxifeno**, químicamente trifenil etileno, es un fármaco antiestrógeno que actúa como modulador no esteroide de los receptores estrogénicos. Se

utiliza en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, principalmente en el tipo estrógeno-dependiente y como coadyuvante postquirúrgico. Con el tiempo se hizo evidente que el tamoxifeno también reducía las probabilidades de cáncer de mama contralateral en las mujeres tratadas. Sus efectos colaterales sistémicos, con una dosis de 20 mg/día, incluyen: cefalea, náuseas, vómitos y alteraciones en el recuento de células sanguíneas. Sin embargo, tiene potenciales efectos adversos graves, como enfermedad tromboembólica venosa y cáncer de endometrio.

Las reacciones tóxicas oculares son relativamente raras, con una incidencia que varía del 0,9 al 12%, y que consiste en retinopatía cristalina, depósitos corneales, neuritis óptica, oclusiones vasculares y edema macular cistoide.^{1,2}

La retinopatía por tamoxifeno se produce principalmente en pacientes con tratamientos prolongados a altas dosis. El tiempo de administración del fármaco que puede inducir toxicidad ocular es variable y, en la mayoría de los casos, las complicaciones retinianas ocurren al menos un año después del inicio del tratamiento.²

La retinopatía por tamoxifeno fue inicialmente descrita en cuatro pacientes que habían recibido dosis de 108 a 230 g durante un período de 17 a 27 meses.³

La toxicidad retiniana asociada a bajas dosis del fármaco se observó, por vez primera, en dos casos pertenecientes a un grupo de 17 pacientes tratadas con 30 mg/día.⁴ Un estudio prospectivo en 63 pacientes tratadas con 20 mg/día de tamoxifeno demostró retinopatía en cuatro de ellas.²



Se desconoce el mecanismo de la toxicidad ocular inducida por tamoxifeno.⁴ La retinopatía en pacientes tratados con este fármaco es probablemente secundaria a la pérdida axonal, y se presenta como un EMC y cristales paramaculares refringentes amarillentos.⁴

Las lesiones severas pueden causar disminución de agudeza visual.^{1,2} Otros efectos colaterales oculares incluyen queratopatía verticilata y, raramente, neuropatía óptica bilateral reversible en caso de suspensión del tratamiento.^{2,4}

En las pacientes que están siendo tratadas con este fármaco es necesario realizar un examen oftalmológico que incluya una exploración de la retina para detectar posibles alteraciones. La valoración oftalmológica de la oftalmopatía tóxica debe incluir examen biomicroscópico con lámpara de hendidura, SD-OCT, AGF y ERG.⁴ Es necesario descartar metástasis de cáncer de mama en pacientes en tratamiento con tamoxifeno que presentan síntomas visuales.

Las alteraciones retinianas aparecen a dosis normalmente más altas de las habituales, caracterizándose por depósitos amarillos cristalinos en forma de anillo centrados en la mácula que se localizan en el EPR y en la capa de fibras nerviosas.

Si se continúa empleando a dosis altas los cristales pueden aparecer también en la retina periférica, e incluso EMC.

La suspensión del tratamiento previene habitualmente un deterioro adicional, pero no conlleva una recuperación visual. El edema macular suele desaparecer, pero los cristales pueden persistir.⁵

1.2.2. CANTAXANTINA

La **cantaxantina**, derivado de la vitamina A, es uno de los 400 carotenoides naturales conocidos, y pertenece al grupo de las

xantófilas. Es utilizado como bronceador en pacientes con vitíligo o fotosensibilidad cutánea, no debiendo superarse una dosis acumulada de 35 g por vía oral. Si se emplea durante períodos prolongados puede causar depósitos de pequeños cristales amarillos brillantes, bilaterales, dispuestos de forma simétrica que dan una imagen conocida como "polvo de oro". Dichos depósitos, que se localizan en la retina superficial, son inócuos, asintomáticos y bien tolerados por la retina.^{6,7} Existen publicaciones en las que se ha informado un tiempo prolongado de adaptación a la oscuridad.

En 1995, el Comité Científico de Alimentación de la FAO (Food and Agriculture Organization) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron que la ingesta diaria aceptable de este pigmento sería de 0,03 mg por kg de peso corporal.

Dependiendo de la dosis total y del tiempo de administración, las manifestaciones oculares pueden ser reversibles al suspender el fármaco; sin embargo, el tiempo de desaparición de los depósitos cristalinos es variable, pudiendo permanecer incluso durante años.⁷

1.2.3. OTRAS SUSTANCIAS

Hay otras sustancias que también pueden producir una retinopatía cristalina, como son la metanfetamina, el metoxifluorano, la furantoina, la amiodarona y el talco.⁸

La **metanfetamina** es un fármaco psicoestimulante que administrado en inyección intravenosa puede producir microémbolos retinianos.

El **metoxifluorano** es un anestésico inhalado que puede provocar insuficiencia renal postoperatoria mediante una



oxalosis renal. Se han descrito casos de punteado retiniano causados por cristales de oxalato como complicación de este proceso.

Retinopatía por **furantoína**: la nitrofurantoína es un fármaco utilizado en la profilaxis y tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas. Se han descrito casos de retinopatía con presencia de cristales intrarretinianos y disminución de la agudeza visual en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con este fármaco.

La **amiodarona** es un fármaco utilizado en diversas arritmias cardíacas. Se asocia con frecuencia a trastornos oculares

que dependen de la dosis administrada y de la duración del tratamiento. La alteración ocular más frecuente es la queratopatía verticilata, y la más grave la neuropatía óptica. Se han descrito casos de retinopatía cristalina en relación con su administración. En los pacientes que están siendo tratados con este fármaco deben de realizarse controles oftalmológicos cada 6-12 meses.

La retinopatía por **talco** está relacionada con el consumo de drogas por vía parenteral. Se debe a la presencia de partículas de talco que forman microémbolos en el torrente sanguíneo afectando a las arterias de la retina.





Bibliografía



1. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:772-5.
2. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, Klouvas G, Psilas C, Rempapis J, et al. Clear evident that long-term, low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity: a prospective study of 63 patients. *Cancer* 1992; 69:2961-4.
3. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:315-20.
4. Vinding T, Nielsen NV. Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosage. *Acta Ophthalmol* 1983; 61:45-50.
5. Srikantia N, Mukesh S, Krishnaswamy M. Crystalline maculopathy: a rare complication of tamoxifen therapy. *J Cancer Res Ther* 2010; 6:313-5.
6. Beaulieu RA, Warwar RE, Buerk BM. Canthaxanthin retinopathy with visual loss: A case report and review. *Case Rep Ophthalmol Med* 2013; 2013:140901. 7.-Lonn LI. Canthaxanthin retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1590-1.
7. Hueber A, Rosentreter A, Severin M. Canthaxanthin retinopathy: long-term observations. *Ophthalmic Res* 2011; 46:103-6.
8. Rasquin F. Crystalline retinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2007; 304:77-82.



1.3. Drogas causantes de vasculopatías retinianas

Describiremos los medicamentos de uso sistémico que, con mayor frecuencia, pueden producir toxicidad en el lecho vascular retiniano:

1.3.1. AMINOGLUCÓSIDOS

Aunque está ampliamente demostrado que los aminoglucósidos son tóxicos para la retina, no todos lo son de la misma manera; la **gentamicina** se habría postulado como el más tóxico, seguido de la **netilmicina** y **tobramicina**. Por último, los menos tóxicos serían la **amikacina** y **kanamicina** (*Nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*).

En relación a la gentamicina, está bien documentada su toxicidad tras inyecciones intravítreas en el tratamiento de endoftalmitis, inyecciones profilácticas tras la extracción de un cuerpo extraño intraocular, inyecciones subconjuntivales al finalizar cualquier procedimiento quirúrgico ocular (glaucoma, catarata, retina), e incluso por su paso a través del suero de irrigación intraocular en una cirugía de catarata no complicada.¹

La lesión típica asociada a aminoglucósidos es un infarto macular con exudados y hemorragias retinianos, dilatación y arrosamiento venoso, y estrechamiento arteriolar. En la AFG se observaría un área central hipofluorescente por ausencia de perfusión de los capilares maculares junto a una hiperfluorescencia perivasculare.²

1.3.2. PREPARADOS HORMONALES

Se han descrito numerosos casos de alteraciones vasculares retinianas en pacientes tratados con diversos preparados hormonales. La mayoría son

casos aislados o pequeños grupos de pacientes, pero a falta de estudios de mayor alcance, la relación de causalidad parece clara y la etiopatogenia también es fácilmente explicable. Así, se ha relacionado el uso de **testosterona o derivados de la misma** con la aparición de episodios trombóticos a diversos niveles, incluyendo el globo ocular, donde se ha objetivado un mayor riesgo de oclusión de la vena y arteria central de la retina, especialmente en pacientes con historia familiar de trombofilia, donde se desaconsejaría su uso a la espera de los resultados de estudios prospectivos a doble ciego actualmente en marcha.³ (*Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B*)

Aunque, como ya hemos visto, la principal forma de toxicidad retiniana del **tamoxifeno**, antagonista de los receptores estrogénicos utilizado como coadyuvante en el manejo del cáncer de mama, es la retinopatía cristalina, ha sido relacionado también con episodios trombóticos como la oclusión de la vena central de la retina (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).

Los preparados hormonales que se han asociado con mayor frecuencia a fenómenos oclusivos retinianos son los **anticonceptivos orales**. De hecho, un estudio de medicina basada en la evidencia concluyó que existe una relación entre el citrato de clomifeno y otros moduladores de receptores estrogénicos (terapia oral anticonceptiva) y la oclusión de vena central de la retina, siendo aconsejable tener especial precaución en pacientes que ya tengan factores desencadenantes de la misma a la hora de administrar este tipo de medicamentos.⁴ (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).



1.3.3. QUININA

Fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la malaria y que ha sido sustituido mayoritariamente por derivados sintéticos de la misma, como la clo-roquina, aunque se sigue utilizando en casos resistentes. Su uso se ha asociado a casos de pérdida de visión que puede llegar a ser irreversible (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*). En la fase aguda se puede observar dilatación venosa y edema retiniano y, al cabo de unas semanas, aparecería una atenuación arteriolar junto con atrofia retiniana y del nervio óptico, los cuales serían responsables de la irreversibilidad de la afectación visual. Una vez que se suspende el tratamiento con quinina los efectos son variables e impredecibles; en caso de intoxicación aguda, el tratamiento con hemodiálisis puede ser beneficioso para lavar las altas concentraciones sanguíneas del fármaco antes de que se depositen en los tejidos.⁵

1.3.4. INTERFERON ALFA, RIBAVIRINA⁶

El interferón alfa es una citoquina inmunomoduladora que se utiliza como terapia de primera línea en asociación con ribavirina en casos de hepatitis crónica.

Desde que Ibeke en 1990 informó del primer caso de toxicidad retiniana por interferón alfa, son numerosos los estudios observacionales que han descrito los efectos adversos asociados. Su toxicidad retiniana afecta aproximadamente al 30% de los casos, si bien la incidencia varía desde un 4 a un 60% según las series. La forma más típica de retinopatía asociada a interferón es benigna, transitoria y, en la mayoría de los casos, asintomática y sin efecto visual residual. Los hallazgos oftalmoscópicos más frecuentes son: exudados

algodonosos, hemorragias retinianas y microaneurismas, mayoritariamente localizados alrededor del disco óptico. Puede acompañarse, en los casos más graves, de hiperemia de la papila óptica, edema macular e isquemia retiniana, en cuyo caso la visión podría verse afectada. Lo que sí parece claro es que hipertensión arterial y diabetes serían los factores de riesgo más importantes para que se desarrolle una retinopatía por interferón. También predispondría a ella los tratamientos en los que se asocia ribavirina, por su acción sinérgica cuando se combina con el interferón (la ribavirina en monoterapia no asocia toxicidad retiniana) (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).

Con mucha menos frecuencia (hallazgos atípicos) se han descrito otros efectos adversos asociados a interferón; entre los vasculares retinianos encontramos casos de neovascularización coroidea, vasoespasmo, glaucoma neovascular y oclusiones vasculares retinianas. Dichos hallazgos pueden ser casuales, dada la falta de relación entre el inicio del tratamiento y la aparición de los mismos, debiendo ser estudiados más en profundidad.

No existe consenso en cuanto a la necesidad de realizar *screening* de retinopatía por interferón, pero la mayoría de los autores cree que no sería necesario dado el buen pronóstico visual que presentan la mayoría de los pacientes. Lo que podría ser discutible es si merece la pena realizarlo en aquellos pacientes con hipertensión arterial y diabetes que reciben tratamientos combinados de ribavirina e interferón alfa, donde tanto el riesgo de desarrollar retinopatía como de tener una forma más severa de la misma es ostensiblemente mayor.

Bibliografía



1. Campochiaro PA, Conway BP. Aminoglycoside toxicity- A Survey of retinal specialists. Implications for ocular use. Arch Ophthalmol 1991; 109: 946-950.
2. Brown GC, Eagle RC, Shakin EP, Gruber M, Arbicio W. Retinal Toxicity of Intravitreal Gentamicin. Arch Ophthalmol 1990; 108:1740-1744.
3. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism 2014; 63(8):989-94.
4. Vessey MP, Hannaford P, Mant J, Painter R, Frith P, Chappel D. Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. Br J Ophthalmol 1998; 82(5):538-42.
5. Brinton GS, Norton EWD, Zahn JR, Knighton RW. Ocular quinine toxicity. Am J Ophthalmol 1980; 90:403-410.
6. O'Day R, Gillies MC, and Ahlenstiel G. Ophthalmologic complications of antiviral therapy in hepatitis C treatment. World J Gastroenterol 2013; 19:8227-8237.



1.4. Drogas causantes de edema macular cistoide

El uso de los siguientes fármacos sistémicos se ha asociado con la aparición de edema macular cistoide (EMC):¹

1.4.1. TIAZOLIDINEDIONAS (TZD)

Las TZD son antidiabéticos orales (ADO) que se emplean en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En este grupo se incluyen la **rosiglitazona** y la **pioglitazona**. Diversos autores han relacionado el uso de TZD con la aparición de EMC o con el empeoramiento de un edema macular diabético previo (*Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B*),² señalando como posible causa un aumento en la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En caso de sospecha de EMC secundario al uso de estos fármacos, se recomendará al endocrino encargado del control glucémico del paciente la sustitución de las TZD por otros ADO, ya que su retirada se ha asociado con la resolución del edema.¹

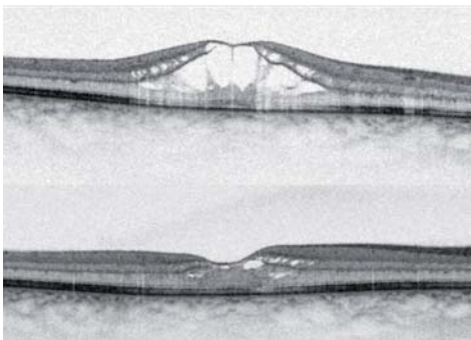


Figura 5. SD-OCT de paciente en tratamiento con paclitaxel (imagen superior). El mismo paciente al mes de suspender el tratamiento (imagen inferior) (cortesía del Dr. Marcos J. Rubio).

1.4.2. FINGOLIMOD

Fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El desarrollo de EMC secundario a este fármaco es dosis-dependiente, apareciendo en el 0,5% de los pacientes que toman la dosis aprobada por la FDA (0,5 mg) (*Nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A*).³ La maculopatía suele manifestarse a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento con fingolimod, por lo que en todo paciente es recomendable realizar una revisión oftalmológica a las 12 semanas de iniciar su uso.¹ En caso de edema macular por fingolimod se sugerirá su suspensión al facultativo responsable del seguimiento de la esclerosis múltiple del paciente afecto.

1.4.3. TAXANOS

Quimioterápicos empleados en Oncología, entre los que se encuentran el **paclitaxel** y el **docetaxel**. Ambos fármacos se han asociado con la aparición de EMC (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D*).¹ Este edema suele ser bilateral, sintomático, quístico bajo el examen mediante OCT y angiográficamente silente (Figuras 5 y 6).



Figura 6. AGF del caso anterior. Ausencia de exudación a nivel macular (cortesía del Dr. Marcos J. Rubio).



Se ha postulado que los taxanos podrían alterar la permeabilidad de la barrera hematorretiniana, permitiendo el paso a su través de moléculas de menor tamaño que la fluoresceína, lo cual explicaría la ausencia de fuga de colorante durante la AGF. En caso de maculopatía edematosa se planteará sustituir el fármaco por otro. De no ser posible por las características del cuadro oncológico, se ha sugerido el uso tanto de acetazolamida vía oral como de corticoides/antiinflamatorios no esteroideos tópicos para el tratamiento del edema macular.¹

1.4.4. TAMOXIFENO

Modulador selectivo de los receptores estrogénicos empleado en el tratamiento del cáncer de mama, que se asocia al desarrollo de EMC de manera dosis-dependiente (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).⁴ El edema suele ser bilateral y angiográficamente visible. El examen funduscópico suele mostrar puntos blanco-amarillentos en el área macular (cristales refringentes); estas lesiones se visualizan mediante OCT a nivel de la retina interna. La patogenia del edema macular por **tamoxifeno** es desconocida. Al retirar el fármaco el edema suele resolverse; no obstante, en ocasiones persiste. En estos casos resistentes el tra-

tamiento el bevacizumab intravítreo se ha mostrado eficaz (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D*).¹

1.4.5. INTERFERONES

Existen diversos tipos de **interferones (alfa, beta, gamma)** que se emplean para patologías muy heterogéneas (tratamiento de la hepatitis C crónica, esclerosis múltiple, diversos cánceres, ...). Su uso se ha relacionado con la aparición de EMC (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D*).¹ En caso de edema, se recomendará la suspensión del fármaco.¹

1.4.6. NIACINA

La **niacina (ácido nicotínico)** se emplea para el control de la dislipemia e hipercolesterolemia. Su ingesta se ha relacionado con la aparición de EMC en forma dosis-dependiente (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D*).⁵ El edema suele ser bilateral y la OCT muestra espacios quísticos típicos del EMC; sin embargo, la AGF no muestra fuga de colorante. La niacina pudiera alterar la permeabilidad de la barrera hematorretiniana, permitiendo el paso de moléculas de menor tamaño que la fluoresceína.¹ En caso de edema secundario a la administración de niacina, se recomendará la suspensión del fármaco.¹





Bibliografía



1. Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs* 2013; 73:789-802.
2. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147:583-586.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 62: 402-415.
4. Gorin MB, Day R, Costantino JP et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:493-501.
5. Millay RH, Lkein ML, Illingworth DR. Niacin maculopathy. *Ophthalmology* 1988; 95:930-936.



1.5. Drogas causantes de pliegues retinianos

Son infrecuentes los medicamentos que administrados por vía sistémica pueden causar pliegues retinianos:

1.5.1. TOPIRAMATO

El **topiramato** es un antiepiléptico que se utiliza en pacientes con crisis parciales refractarias a otros tratamientos y, ocasionalmente, para prevenir ataques de migraña.

Entre sus efectos secundarios oculares, además de conjuntivitis, diplopía, nistagmo, miopización y elevación aguda de la PIO por glaucoma de ángulo cerrado, se han descrito algunos casos de pliegues retinianos (Figura 7).¹

Aunque la causa se desconoce, parece que el topiramato induciría un síndrome de efusión cilio-coroidea, con cierre angular y desplazamiento hacia delante del diafragma irido-cristaliniano, lo que provocaría miopización y pliegues retinianos. El engrosamiento coroideo también podría reducir el área del complejo membrana de Bruch/EPR causando una redundancia de la retina suprayacente y la consiguiente formación de estrías retinianas.^{2,3} Hasta la fecha solo se han descrito cuatro casos de pliegues retinianos secundarios a topira-

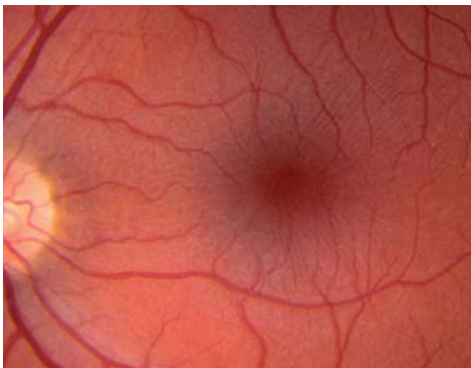


Figura 7. Pliegues retinianos maculares en un paciente en tratamiento con topiramato.

mato.^{1,4} El cuadro se desarrolla entre uno y 14 días (media de seis días) después de iniciarse el tratamiento con la droga a dosis de 25 a 100 mg/día (mediana 50 mg).⁵ La presencia de pliegues en la membrana limitante interna (MLI) asociados a la administración de topiramato se considera un marcador de toxicidad por dicho fármaco.⁶ Tras la retirada del fármaco, y coincidiendo con la restauración de la profundidad de la cámara anterior, dichas estrías maculares suelen resolverse completamente sin pérdida de visión, lo que indica un relación de causalidad. No obstante, para evitar potenciales efectos adversos no oculares, la suspensión del fármaco debe ser coordinada con el médico prescriptor.³ (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.*)

1.5.2. OTRAS SULFONAMIDAS

Además del topiramato, otros derivados sulfonamídicos han sido informados como causantes de un cuadro clínico similar, con pliegues radiales maculares que revierten si se reconocen precozmente y la droga es suspendida. Este grupo de fármacos incluiría **acetazolamida, hidroclorotiacida, indapamida, clortalidona, sulfasalazina, sulfapiridina y trimetoprima**.⁷⁻¹³ (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.*)

1.5.3. CISPLATINO

El **cisplatino** (*cis-diamino dicloro platino II*) es un agente quimioterápico muy efectivo en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades neoplásicas. Además de los efectos nefrotóxicos, ototóxicos, neurotóxicos, mielosupresores y de su toxicidad gastrointestinal, la toxicidad visual por cisplatino es bien conocida,^{14,15} e incluye retinotoxicidad.¹⁶⁻¹⁸ Ésta ha sido informada tanto en adultos como en pacientes pediátricos, y consiste en una disfunción de conos, anomalías de la percepción cromática e isquemia retiniana.¹⁹ (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.*)



Bibliografía



1. Dorrnoro E, Santos E, Vico E, Sáenz F, Argaya J, Gegúndez JA. Miopía y estrías retinianas inducidas por topiramato. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86:24-6.
2. Sen HA, O'Halloran HS, Lee WB. Topiramate induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:775-7.
3. Guier CP. Elevated intraocular pressure and myopic shift linked to topiramate use. *Optom Vis Sci* 2007; 84:1070-3.
4. Natesh S, Rajashekhara SK, Rao AS, Shetty B. Topiramate-induced angle closure with acute myopia, macular striae. *Oman J Ophthalmol* 2010; 3: 26-8.
5. Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, Akbari M. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:117-31.
6. Kumar M, Kesarwani S, Rao A, Garnaik A. Macular folds: an unusual association in topiramate toxicity. *Clin Exp Optom* 2012; 95:449-52.
7. Malagola R, Arrico L, Giannotti R, Pattavina L. Acetazolamide-induced cilio choroidal effusion after cataract surgery: unusual posterior involvement. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:33-6.
8. Muirhead JF, Scheie HG. Transient myopia after acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1960; 63:315-8.
9. Lee GC, Tam CP, Danesh-Meyer HV, Myers JS, Katz LJ. Bilateral angle closure glaucoma induced by sulphonamide-derived medications. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35:55-8.
10. Roh YR, Woo SJ, Park KH. Acute-onset bilateral myopia and ciliochoroidal effusion induced by hydrochlorothiazide. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25:214-7.
11. Senthil S, Garudadri C, Rao HB, Maheshwari R: Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: a case series. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58:248-52.
12. Blain P, Paques M, Massin P, Erginay A, Santiago P, Gaudric A. Acute transient myopia induced by indapamide. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:538-540.
13. Panday VA, Rhee DJ. Review of sulfonamide-induced acute myopia and acute bilateral angle-closure glaucoma. *Compr Ophthalmol Update* 2007; 8:271-6.
14. Berman IJ, Mann MP. Seizures and transient cortical blindness associated with cisplatin(II)diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer* 1980; 45:764-766.
15. van Gelder T, Geurs Ph, Kho GS, Dippel DWJ, Vecht ChJ, Splinter TAW. Cortical blindness and seizures following cisplatin treatment: Both of epileptic origin? *Europ J Cancer* 1993; 29A:1497-1498.
16. Stewart DJ, Wallace S, Feun L, Leavens M, Young SE, Handel S, Mavligit G, Benjamin RS. A phase I study of intracarotid artery infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in patients with recurrent malignant intracerebral tumors. *Cancer Res* 1982; 42:2059-2062.
17. Miller DF, Bay JW, Lederman RJ, Purvis JD, Rogers LR, Tomsak RL. Ocular and orbital toxicity following intracarotid injection of BCNU (carmustine) and cisplatin for malignant gliomas. *Ophthalmology* 1985; 92:402-406.
18. Wilding G, Caruso R, Lawrence TS, Ostchega Y, Ballintine EJ, Young RC, Ozols RF. Retinal toxicity after high-dose cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1985; 3:1683-1689.
19. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:310-313.



1.6. Retinotoxicidad sin cambios visibles en el fondo de ojo

Son infrecuentes los medicamentos que administrados por vía sistémica pueden causar pliegues retinianos:

1.6.1. DIGOXINA

La **digoxina** es un derivado digitálico empleado en el tratamiento de la enfermedad cardíaca congestiva y en ciertas arritmias cardíacas. Su uso se ha asociado a una disminución de agudeza visual, alteración en la percepción cromática, escotomas centrales y cambios electroretinográficos, sin encontrar hallazgos visibles en el fondo de ojo.¹

El síntoma ocular más frecuentemente descrito por la ingesta de digitálicos es la cromatopsia. Ésta se caracteriza por la visión de los objetos con una coloración anómala debida a la presencia de digitálicos en las sinapsis de los fotorreceptores. Estos trastornos de la visión de los colores pueden ser del tipo xantopsia (visión anaranjada de los colores), cianopsia (visión marrón de los colores) y fenómenos de deslumbramiento (visión blanca de los objetos).²

El electroretinograma revela una disminución de la onda b fotópica.

Tomadas en conjunto, las manifestaciones oftalmológicas y electrofisiológicas demuestran que los fotorreceptores de la retina son un tejido diana para la digoxina.

Los efectos oculares adversos son reversibles tras la interrupción del fármaco. Se ha descrito que los conos son más susceptibles que los bastones a los daños de la droga cardíaca. Del mismo modo, parece que estos últimos se recuperan más rápidamente y de una manera más completa que los conos.

Dado que la asociación con quinidina parece aumentar la toxicidad de la digoxina, se recomienda no combinar ambos fármacos. (*Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A*).

1.6.2. SILDENAFILO

El citrato de **sildenafil** es un medicamento empleado en el tratamiento de la disfunción eréctil. El sildenafil inhibe la fosfodiesterasa 5 (PDE5), si bien no es un inhibidor específico de esta enzima. En la actualidad, se conocen 10 isoformas de fosfodiesterasas, aunque es posible que existan más. Las fosfodiesterasas están distribuidas por distintos tejidos, a excepción de la fosfodiesterasa 6 (PDE6) que se encuentra exclusivamente en la retina, donde participa en el mecanismo de fototransducción.³

Las alteraciones visuales producidas por el sildenafil consisten en la aparición de trastornos en la percepción del color y mayor sensibilidad a la luz, sin describirse cambios en el fondo de ojo. La sintomatología visual suele ser máxima a las tres o cuatro horas, sin haberse descrito irreversibilidad de la misma. Las alteraciones visuales podrían ser causadas por la inhibición de la enzima PDE6 en los fotorreceptores, lo que daría lugar a un cambio en la sensibilidad a los colores y una perturbación de la percepción de los mismos.

En las publicaciones en las que se hace referencia al campo visual, no se observan alteraciones en los campos visuales respecto a los previos.⁴ (*Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A*).

1.6.3. OXALIPLATIN

El **oxaliplatín** es un quimioterápico empleado en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.



La toxicidad ocular es un efecto secundario poco común pero posible del oxaliplatin. Se han documentado efectos secundarios oculares tras su uso, la mayoría de ellos transitorios y reversibles. Los efectos adversos descritos son variables: visión borrosa, pérdida de agudeza visual, visión en túnel y alteración en la visión de los colores.⁴ Cabe destacar que la exploración del fondo de ojo no revela alteraciones valorables. Además, el mecanismo fisiopatológico por el que esta

droga produce toxicidad ocular sigue siendo desconocido.

Las alteraciones de campo visual, se refieren a reducción del campo visual de forma pasajera, de unos 15 minutos de duración.⁵ (*Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A*).

La tabla 1 resume los principales fármacos que administrados de forma sistémica pueden inducir toxicidad retiniana.

TABLA 1. Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración sistémica

Drogas causantes de retinopatía pigmentaria	CQ e HCQ-	Riesgo predecible y dosis dependiente mayor en personas mayores, a partir de los 5 años de tratamiento, especialmente si maculopatía previa, disfunción renal o hepática. Dosis seguras: CQ (< 3 mg/Kg/día; <250 mg/día). HCQ (< 6,5 mg/Kg/día; < 400 mg/día). La CQ es el doble de tóxica que la HCQ. Pruebas diagnósticas recomendadas: Campimetría automática central tipo Humphrey 10-2, ERGmg, FAF y SD-OCT. Recomendable visita basal y revisión anual a partir de los 5 años de seguimiento.
	Fenotiazinas	Dosis seguras: Clorpromazina (<1-2gr/día) y Tioridazina (<800 mg/día).
Drogas causantes de retinopatía cristalina	Tamoxifeno	La suspensión del tratamiento previene un deterioro adicional pero no conlleva recuperación visual.
	Cantaxantina (derivado de la vitamina A)	Ingesta diaria aceptable: 0,03 mg/kg. Efectos reversibles dependiendo de la dosis total y tiempo de administración.
	Otras sustancias	Metanfetamina, metoxifluorano, nitrofurantoína, amiodarona, talco.
Drogas causantes de vasculopatías retinianas	Aminoglucósidos	Gentamicina > Netilmicina / Tobramicina > Amikacina / Kanamicina.
	Preparados hormonales	Testosterona o derivados, tamoxifeno, anticonceptivos orales.
	Otras sustancias	Quinina, interferon alfa, ribavirina.



TABLA 1. Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración sistémica

<i>Drogas causantes de edema macular cistoide</i>	Tiazolidinedionas	Rosiglitazona y pioglitazona.
	Fingomilod	
	Taxanos	Paclitaxel y docetaxel.
	Tamoxifeno	
	Interferones	alfa, beta y gamma.
	Niacina (ácido nicotínico)	
<i>Drogas causantes de pliegues retinianos</i>	Topiramato	
	Otras sulfonamidas	acetazolamida, hidroclorotiacida, indapamida, clortalidona, sulfasalazina, sulfapiridina y trimetoprima.
	Cisplatino	
<i>Retinotoxicidad sin cambios visibles en el fondo de ojo</i>	Digoxina	Provoca disminución de la agudeza visual, discromatopsia, escotomas centrales y alteraciones ERG. Efectos adversos reversibles tras la suspensión del fármaco.
	Sildenafil	
	Oxaliplatin	






Bibliografía



1. Fox DA, Boyes WK. Toxic responses of the ocular and visual system. In: Casarett and Doull's Toxicology; The Basic Science of Poisons. 7th ed., The McGraw Hill, New York, chapter 17. Pages 579-580.
2. Solé P. Medicamentos y toxicidad ocular. Volumen I. Afecciones tisulares. Laboratorios Servier, S.A. Page 76.
3. González F, Gómez-Ulla F. Viagra and ophthalmology. Arch Soc Esp Oftalmol 2001; 76(9):521-2.
4. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: Sildenafil Study Group. N Engl J Med 1998;338:1397-404.
5. Mesquida M, Sanchez-Dalmau B, Ortiz-Perez S, Pelegrín L, Molina-Fernandez JJ, Figueras-Roca M, Casaroli-Marano R, Adán A, et al. Oxaliplatin-Related Ocular Toxicity. Case Rep Oncol 2010; 3(3):423-427.



Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración tópica

Varios fármacos han demostrado que pueden causar toxicidad retiniana al ser administrados por vía tópica:

2.1. Análogos de prostaglandinas

Los análogos de prostaglandinas son fármacos utilizados en la primera línea del tratamiento del glaucoma. Actúan aumentando el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso, logrando así una disminución de la PIO.

En la actualidad, cinco fármacos de este grupo son utilizados para el tratamiento del glaucoma: **latanoprost, travoprost, tafluprost, unoprostona y bimatoprost**. Aunque el bimatoprost es una prostamida, se suele incluir en el grupo de los análogos de prostaglandinas.

Todos los fármacos de este grupo están relacionados con la aparición de edema macular cistoide (EMC), especialmente en casos de riesgo aumentado para la aparición de dicha patología: afaquia, pseudofaquia con rotura de la cápsula posterior, cirugía intraocular, uveítis, enfermedad inflamatoria retiniana, retinopatía diabética o enfermedad vascular retiniana.¹

El mecanismo por el que se produciría dicho edema macular sería la rotura de la barrera hematorretiniana y la libera-

ción de prostaglandinas endógenas inducida por los análogos de prostaglandinas.^{1,2}

El EMC suele resolverse con la retirada del fármaco y/o con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos, aunque se han descritos otros tratamientos, principalmente con corticoides tópicos, intravítreos o subtenonianos. La utilización de AINES tópicos también sirve para prevenir la aparición del edema macular.^{1,3,4}

No existen ensayos controlados y aleatorizados que estudien específicamente la aparición de EMC en pacientes tratados con análogos de prostaglandinas. Los estudios publicados corresponden en su mayor parte a series de casos o estudios comparativos entre diversos análogos de prostaglandinas (*Nivel de evidencia 2-3, grado de recomendación B-C*).^{3,5-7}

Aunque diversos trabajos muestran una evidencia favorable y la propia ficha técnica de estos fármacos suele recomendar su uso "con precaución" en pacientes con factores de riesgo para la aparición de EMC, no existe un consenso ni un grado de evidencia concluyente para recomendar la suspensión del tratamiento o la asociación de AINES tópicos en pacientes pendientes de cirugía intraocular y/o con riesgo aumentado para la aparición de EMC.

2.2. Epinefrina

La epinefrina es un fármaco agonista alfa y beta adrenérgico que se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento del glaucoma, si bien la llegada de los agonistas alfa-2 redujo su uso en gran medida. También puede ser utilizado como agente midriático.

Debido a su escasa penetración corneal, se desarrolló la **dipivalilepinefrina** o **dipivefrina**, que penetra mejor en el ojo y, posteriormente, se transforma en epinefrina.⁸

Ambos fármacos pueden causar EMC hasta en un 20-28% de los pacientes afáquicos, resolviéndose el problema tras la supresión del tratamiento (*Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*). El teórico mecanismo de producción del edema sería la inducción de síntesis de prostaglandinas endógenas por la epinefrina.⁷⁻¹¹

2.3. Beta-bloqueantes y conservantes

Los beta-bloqueantes son agentes anti-glaucomatosos utilizados ampliamente para el tratamiento del glaucoma, que actúan disminuyendo la producción de humor acuoso por parte del cuerpo ciliar.


Se ha descrito un caso de EMC en un paciente tratado con **betaxolol** (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).¹² También se publicó un estudio prospectivo aleatorizado en el que se demostró que **timolol** se asociaba a EMC en pacientes operados de cataratas, especialmente cuando llevaba como conservante el **cloruro de benzalconio** (BAK). La presencia de BAK generaría un aumento de prostaglandinas endógenas en la cavidad vítrea y favorecería la rotura de la barrera hematorretiniana. La administración simultánea de AINEs tópicos bloquearía el mecanismo de producción del EMC sin disminuir la acción hipotensora del timolol. (*Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A*).^{7,13,14}

Bibliografía



1. Wand M, Shields MB. Perspective. Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:393-397.
2. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:186-192.
3. Agange N, Mosaed S. Prostaglandin-induced cystoids macular edema following routine cataract extraction. *J Ophthalmol* 2010; 2010:690707.
4. Matusuura K, Uotani R, Terasaka Y. Subtenon triamcinolone injection for postoperative cystoid macular edema associated with tafluprost. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1525-1528.
5. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Effects of travoprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Curr ther res* 2009; 70:335-350.
6. Cheng JW, Wei RL. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clint her* 2008; 30:622-632.
7. Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs* 2013; 73:789-802.
8. García-Feijóo J. Fármacos hipotensores oculares. In: Cortés-Valdés C, Arias-Puente A, Encinas-Martín JL, García-Feijóo J. *Farmacología ocular*. Madrid: Mac Line SL; 2007; p.195-300.
9. Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP, Lapus JV. Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:625-628.
10. Rengstorff RH, Doughty CB. Mydriatic and cyclopegic drugs: a review of ocular and systemic complications. *Am J Optom Physiol* 1982;5 9:162-177.
11. Mehelas TJ, Kollarits CR, Martin WG. Cystoid macular edema presumably induced by dipivefrin hydrochloride (Propine). *Am J Ophthalmol* 1982; 94:682.
12. Hesse RJ, Swan JL 2nd. Aphakic cystoid macular edema secondary to betaxolol therapy. *Ophthalmic Surg* 1988; 19:562-564.
13. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishikagi J, Ota I, Miyake S. ESCRS Binkhorst lecture 2002: pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1800-1810.
14. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoids macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:387-394.





Toxicidad retiniana inducida por fármacos de administración intravítrea

3.1. Antibióticos

Los antibióticos intravítreos (IVT) se usan principalmente en endoftalmitis infecciosas, generalmente postcirugía de la catarata o secundarias a inyecciones intravítreas. Aunque se han ensayado múltiples antibióticos IVT, se van a reflejar aquí los más utilizados y que aparecen en la guía de práctica clínica sobre endoftalmitis infecciosa de la SERV.

3.1.1. AMINOGLUCÓSIDOS

Se utilizaron dada su gran efectividad frente a gérmenes gram-negativos. La **gentamicina** producía descenso de la onda b del ERG (in vivo) y alteración de la capa de fibras nerviosas de la retina y plexiforme interna en estudios histológicos. Incluso la **amikacina**, menos tóxica, puede producir a dosis de 400 µg desorganización a nivel de la unión segmentos externos de los fotorreceptores-membrana de Bruch y EPR. Existen diferencias en cuanto a la dosis tóxica. Así, el orden de mayor a menor toxicidad sería: gentamicina > **netilmicina=tobramicina** > amikacina.¹ Las dosis repetidas aumentan la toxicidad en ojos no vitrectomizados, dando lugar principalmente a infartos maculares.

Debido a esta toxicidad, la amikacina a dosis de 400 µg, el aminoglucósido más utilizado, se vio desplazada por las cefalosporinas.

3.1.2. CEFALOSPORINAS

La **ceftazidima** es una cefalosporina de tercera generación con un amplio espectro microbiológico, siendo útil tanto para gram-negativos (incluida la *Pseudomonas aeruginosa*) como gram-positivos. Estudios experimentales en primates y conejos han mostrado que a dosis de 2,25 mg no es tóxica (dosis recomendada en la guía SERV de endoftalmitis: 2 mg/0,1 ml); sin embargo, al igual que otros antibióticos, sí que ha demostrado algún grado de toxicidad a estas dosis en ojos llenos de aceite de silicona.² (*Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*).

3.1.3. VANCOMICINA

Es un antibiótico glicopéptido al que prácticamente son sensibles todas las cepas de gérmenes gram-positivos que infectan el ojo (resistencias entre 0 y 2,5 % de las endoftalmitis por gram +). A dosis de 1 mg/0,1 ml en inyección IVT y a dosis de 8-32 mg/ml en infusión intraocular no es tóxico. No obstante,



en ojos vitrectomizados y llenos de aceite de silicona, el umbral de toxicidad se alcanza con la cuarta parte de esta dosis. A pesar de su sinergia con los aminoglucósidos, se utiliza en combinación con la ceftazidima, por su menor toxicidad. Lamentablemente, no pueden administrarse en la misma jeringa pues precipitan, probablemente por el pH alcalino de la ceftazidima. Su uso por vía intracamerular como profilaxis en la cirugía de la catarata conlleva un aumento de la incidencia de edema macular y, por lo tanto, debe evitarse. (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A).

3.1.4. QUINOLONAS

Las de cuarta generación, **moxifloxacino** y **gatifloxacino**, han demostrado una alta penetración intraocular y un amplio espectro microbiológico, si bien la vía IVT no se ha utilizado mucho. In vitro, a dosis superiores a 160 µg/0,1 ml, el moxifloxacino provoca descenso de la onda b en el ERG, así como vacuolización y desestructuración de los segmentos externos de los fotorreceptores. En la práctica clínica esta dosis no es tóxica.³ (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).

3.1.5. CLINDAMICINA

Con un mecanismo de acción similar al de la eritromicina, la vía IVT se ha empleado en la profilaxis de endoftalmitis tras heridas perforantes, y ahora se extiende su uso, junto a la dexametasona, en el tratamiento de las retinocoroiditis toxoplásmicas. Aunque a dosis de hasta 1,5 mg no es tóxica, se ha generalizado su uso a dosis de 1 mg/0,1 ml. (Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B).

3.2. Antifúngicos

Las endoftalmitis fúngicas son raras, graves, con mal pronóstico y se asocian a inmunodepresión.

3.2.1. ANFOTERICINA B

Ha sido utilizada durante mucho tiempo frente a las endoftalmitis por *Candida* a dosis de 5-10 µg/0,1 ml. Lamentablemente, su comercialización vehiculada en liposomas para hacerla menos tóxica a nivel sistémico ha hecho que se vea desplazada por otros antifúngicos al no poder utilizarse por vía IVT.

3.2.2. VORICONAZOL

La anfotericina B dio paso a los triazoles. El **fluconazol** (10 µg/0,1 ml), a dosis altas, producía toxicidad en los segmentos externos de los fotorreceptores. El **voriconazol** tiene una dosis inhibitoria mínima menor para especies como *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum* y *Fusarium*. A dosis altas puede producir áreas de necrosis retiniana, aun permaneciendo normal el ERG. La dosis de 25 µg/0,1 ml ha demostrado no provocar efectos tóxicos en la clínica.⁴

3.3. Antivíricos

La vía IVT se usa en retinitis víricas, que suelen producirse en pacientes inmunodeprimidos. El **aciclovir**, que es el más antiguo, no es tóxico a dosis de 240 µg/0,1 ml en inyección IVT y a dosis de 40 µg/ml en infusión de vitrectomía, pero su uso clínico se ha visto desplazado por otros más eficaces.



3.3.1. GANCICLOVIR

Es el de elección en retinitis por citomegalovirus (CMV). En modelos animales, a dosis de 200 µg/0,1ml, no es tóxico. Tampoco en ojos vitrectomizados y llenos de aceite de silicona. Por encima de 300 µg produce alteraciones de la onda b del ERG, e incluso infartos maculares. Sin embargo, dado el mal pronóstico de algunas infecciones retinianas, se han utilizado dosis desde 400 µg hasta 5 mg con buenos resultados.⁵ (*Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B*).

3.3.2. FOSCARNET

Derivado del ácido fosfónico, es útil frente a virus del grupo herpes, tiene peor perfil farmacocinético que el ganciclovir, por lo que requiere dosis repetidas más frecuentes. La dosis de 2,5 mg/0,1 ml ha demostrado no ser tóxica para la retina. (*Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B*).

3.4. Antiangiogénicos

Son los fármacos más utilizados por vía IVT, fundamentalmente en DMAE, EMD y OVR. Son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que se utilizan de forma repetida y durante periodos prolongados.

3.4.1. BEVACIZUMAB (1,25 MG/0,05 ML)

Es un anticuerpo completo humanizado, dirigido frente al VEGF-A. Aunque comercializado para su uso endovenoso, se inyecta intravítreo. En concentraciones de hasta 3 mg/ml no es tóxico para la retina. Sin embargo, presenta inmunoreactividad en coroides y capas retinianas internas a las 24 h, siendo

más acentuada en capas externas y coroides a los siete días. En monos, también ha producido alguna reducción de la fenestración coriocapilar por acúmulos de trombocitos y leucocitos intraluminares. Es interesante que en conejos, a dosis de 1,25 a 3 mg, produce cambios mitocondriales en los segmentos internos de los fotorreceptores y aumenta la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis, pero sin signos de toxicidad histológicos o en el ERG,⁷ no conociéndose por el momento la trascendencia clínica que este fenómeno pueda tener. (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación A*).

3.4.2. RANIBIZUMAB (0,5 MG/0,05 ML)

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal derivado del anterior, pero sin el factor común, y desarrollado específicamente para su uso intraocular. Tampoco produce toxicidad en las células retinianas. Para su comercialización se utilizó la dosis de 0,5 mg, porque dosis superiores con el agente liofilizado producían reacciones inflamatorias; sin embargo, su reformulación en la forma líquida actual permite su uso a dosis superiores; de hecho, en estudios clínicos en DMAE (Estudios HARBOR y SAVE) se utilizaron dosis de 2 mg sin aumentar los efectos tóxicos o adversos. Está aprobado para DMAE, EMD, edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas y neovascularización miópica. En cultivos celulares, a diferencia de bevacizumab que lo hace a dosis más bajas, tanto ranibizumab como aflibercept no descienden el potencial de membrana mitocondrial hasta que no alcanzan valores 10 veces superiores a los usados en clínica y, por tanto, son incapaces por sí mismos de producir apoptosis celular. (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación A*).



3.4.3. AFLIBERCEPT (2 MG /0,05 ML)

Es una proteína de fusión soluble con indicación en DMAE, EMD y oclusión de vena central de la retina. Su mayor vida media permite su administración bimensual. Su toxicidad celular en cultivos es similar a los anteriores.⁸ (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación A*).

Los efectos adversos oculares de los anti-VEGF, si excluimos aquellos relacionados con la inyección intraocular (endofalmitis, desprendimiento de retina, etc), son muy poco frecuentes. La tasa de uveítis es muy baja, por ejemplo el 0,4 % en el estudio HARBOR donde se utilizaban dosis altas de ranibizumab (2 mg) en DMAE; en el estudio CATT e IVAN, donde se comparaba bevacizumab y ranibizumab, también en DMAE, es inferior al 1 %. La hemorragia retiniana se sitúa entre el 0,2 y el 0,5 % en el estudio VIEW, donde se utilizaba ranibizumab y aflibercept en DMAE.⁹ Estas complicaciones son agudas y se producen inmediatamente tras la aplicación del fármaco, si bien hay otras que probablemente estén relacionadas con su uso crónico.

La progresión del componente atrófico en la DMAE húmeda es más frecuente en el régimen mensual, en los pacientes de mayor edad y en aquellos que ya tienen un componente geográfico en el ojo adelfo, siendo un factor protector el bloqueo en la AGF o la adhesión vitreo-macular. Probablemente, hay factores constitucionales sobre los que actuaría el efecto del fármaco (estudio CATT, en DMAE).¹⁰

La inyección intraocular produce un aumento transitorio de la PIO, volviendo a los valores previos a los 30-60 minutos; sin embargo, un 3,4-11 % de los pacien-

tes pueden presentar hipertensión ocular (HTO) permanente. Los factores de riesgo descritos en distintas publicaciones son: antecedente de glaucoma, elevado número de inyecciones (más de nueve de media), mayor frecuencia en varones e intervalos entre inyecciones menores de ocho semanas. Los posibles mecanismos serían el bloqueo de la maya trabecular por gotitas de sílica que contaminan las jeringas de plástico (utilizados como lubricantes por algunos fabricantes), la formación de agregados con alto peso molecular (dímeros o trímeros, especialmente con bevacizumab) y/o el efecto tóxico directo en la malla trabecular, ya que ésta contiene receptores del factor común de la inmunoglobulina G.

No obstante, como ocurre con la progresión de la atrofia, estas complicaciones o efectos tóxicos crónicos del fármaco, se han descrito recientemente y necesitan un mayor estudio.¹¹

3.5. Ocriplasma (0,125 mg/0,1 ml)

Es un fragmento de plasmina humana producido con tecnología ADN recombinante, con actividad contra la fibronectina y la laminina, capaz de inducir un desprendimiento posterior de vítreo (DPV). Se ha aprobado su uso en algunos síndromes de tracción vítreo-macular sintomáticos y agujeros maculares. Aparte de los síntomas del DPV inducido (metamorfopsias y ftopopsias) y las complicaciones derivadas del mismo (hemorragias, roturas retinianas, etc), produce como efecto adverso una disminución de visión transitoria en el 5,6 % y discromatopsia (visión amarillenta) en el 2 % de los pacientes, la mitad de



ellos con descenso en la amplitud de las ondas a y b del ERG, que tardan tres meses en recuperarse. Un 7,8% muestra alteraciones en el ERG que se prolongan unos seis meses.

Posteriormente a su comercialización, se han descrito casos de pérdida de visión aguda e importante, con alteración en la capa de elipsoides en la OCT, con recuperación parcial de la agudeza visual, reducciones concéntricas de campo visual, disminución de la luminosidad y reducción de la función fotópica y escotópica, que indica una alteración difusa de los fotorreceptores. Probablemente, sea debido al efecto sobre la laminina presente en la membrana de Bruch, matriz entre fotorreceptores, la membrana limitante interna, y las plexiformes interna y externa. Este efecto tóxico, aunque descrito en casos esporádicos, debe ser evaluado postcomercialización.¹² (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación A*).

3.6. Miscelánea

Hay otros fármacos IVT que se usan muy esporádicamente o están comenzando a utilizarse para nuevas indicaciones.

3.6.1. METOTREXATE (400 µG/0,1 ML)

Agente antineoplásico y antiinflamatorio que se ha utilizado en linfoma intraocular primario (LIOP), en algunos casos de uveítis y en retinopatía diabética proliferante. Disminuye la purina y timidina bloqueando la síntesis de DNA, RNA y proteínas. En experimentación animal, tanto en el ERG como en los exámenes histológicos, se demostró que dosis de 400 µg/0,1 ml no eran tóxicas para nin-

guna célula retiniana, incluso si se repetían. Sí ha demostrado toxicidad cuando se ha empleado combinado con otros quimioterápicos intraoculares (5-FU, doxorubicina, thiotepa,...). En humanos también se ha utilizado esta dosis, siendo su principal complicación la epitelopatía corneal (58%), si bien se han descrito otros efectos adversos tales como cataratas, maculopatías y atrofia del nervio óptico, siendo difícil aislarlas de la enfermedad subyacente. En ojos vitrectómizados y con aceite de silicona no tiene efectos adversos, incluso a dosis de hasta 1200 µg. (*Nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*).

3.6.2. MELFALAN

Es un agente alquilante utilizado en múltiples neoplasias. En oftalmología se utiliza para casos de retinoblastoma avanzado y/o con siembra vítrea. Se ha estudiado su efecto en el ERG y cortes histológicos de retinas de conejos, estableciendo como dosis no tóxica los 5,9 µg/0,1 ml (incluso en perfusión de vitrectomía a dosis de 5 µg/ml). Se han utilizado en humanos dosis de 20 a 50 µg para casos muy avanzados de retinoblastoma, con el fin de evitar la enucleación. Así, dosis de 23 µg no demuestran toxicidad en el ERG; sin embargo, 30 µg/0,07 ml han revelado toxicidad histológica, clínica (fondo de ojo en sal y pimienta) y electroretinográfica. (*Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*).

3.6.3. RITUXIMAB (1 MG/0,1 ML)

Es un anticuerpo monoclonal anti CD20 utilizado por vía IVT en algunos casos de Linfoma Intraocular Primario (LIOP). En conejos, dosis de hasta 1 mg/0,1 ml no eran tóxicas. En humanos es la dosis utilizada y no ha mostrado toxicidad retinia-



na, incluso cuando se han utilizado pautas con múltiples dosis. (Nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B).

3.6.4. ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO (RTPA) (25-100 µG)

Respecto al activador tisular del plasminógeno, se ha ensayado su toxicidad en animales con dosis de hasta 50-100 µg, produciéndose pequeñas reacciones inflamatorias. Su uso en hemorra-

gias subretinianas maculares recientes ha demostrado que las dosis intravítreas de 25-100 µg son seguras, incluso teniendo en cuenta que suele administrarse combinado con gas y un anti-VEGF. Se inyectan 0,02-0,05 ml, partiendo de una concentración de 200 µg/0,1 ml.¹³ (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación A).

La tabla 2 resume las dosis recomendadas de diferentes fármacos intravítreos:

TABLA 2. Dosis recomendadas de fármacos intravítreos

Dosis intravítreas ¹⁴			
Fármaco	Dosis	Fármaco	Dosis
Amicacina	400 µg/0,1 ml	Dexametasona	400 µg/0,1 ml
Tobramicina	200 µg/0,1 ml	Bevacizumab**	1,25 mg/0,1ml
Ceftazidima	2 mg/0,1 ml	Ranibizumab	0,5 mg/0,05 ml
Vancomicina	1 mg/0,1 ml	Aflibercept	2 mg/0,05 ml
Moxifloxacino	160 µg/0,1 ml	Ocriplasma	125 µg/0,1 ml
Clindamicina	1 mg/0,1 ml	Metotrexate	400 µg/0,1 ml
Voriconazol	50 µg/0,1 ml	Melfalan***	6-23 µg/0,07-0,1 ml
Ganciclovir	200 µg- 2 mg/0,1 ml	Rituximab	1 mg/0,1 ml
Foscarnet	2,4 mg/0,1ml	rTPA	50 µg/0,025 ml
Triamcinolona*	2-30 mg/0,05-0,1ml		

* El alcohol benzilo que lleva es tóxico retiniano.

** Único antiVEGF, no aprobado para su uso intravítrea.


*** Las dosis varían según los autores, estas son las dosis seguras, y el volumen varia, ya que se usa en ojos de niños muy pequeños.



Bibliografía



1. D'Amico DJ, Caspers-Velu L, Libert J, Shanks E, Schrooyen M, Hanninen LA, Kenyon KR. Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:264-275.
2. Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina* 1999; 19:553-557.
3. Thompson AM. Ocular toxicity of fluoroquinolones. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35:566-77.
4. Gao H, Pennesi M, Shah K, Qiao X, Hariprasad SM, Mieler WF et al. Safety of intravitreal voriconazole: electroretinographic and histopathologic studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003; 101:183-189.
5. Arevalo JF, Garcia RA, Mendoza AJ. Highdose (5,000-microg) intravitreal ganciclovir combined with highly active antiretroviral therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients in Venezuela. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 610-618.
6. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 year in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119:2125-2132.
7. Inan UU, Avci B, Kusbeci T, Kaderli B, Avci R, Temel SG: Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:1773-1781.
8. Schnichels S, Hagemann U, Januschowski K, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU, Szurman P et al. Comparative toxicity and proliferation testing of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:917-923.
9. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration Ninety-SixWeek Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology* 2014; 121:193-201.
10. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA et al. CATT Research Group. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121:150-161.
11. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25:127-133.
12. Kim JE. Safety and Complications of Ocricplasmin. Ocricplasmin, Ocricplasmin; Oh, How Safe Art Thou?. *JAMA Ophthalmology* 2014; 132:379-380.
13. Guthoff R, Guthoff T, Meigen T, Goebel W. Intravitreal injection of bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31:36-40.
14. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29:875-912.



Retinotoxicidad secundaria a manipuladores y tamponadores quirúrgicos

4.1. Perfluorocarbano líquido

El Perfluorocarbano Líquido (PFCL) se estudió como sustituto sanguíneo debido a su capacidad de transporte de oxígeno. En 1987, tras investigar su eficacia y seguridad, fue Chang quien impulsó su utilización en casos complicados de desprendimiento de retina.¹

Son líquidos sintéticos pesados, con una gravedad específica doble a la del agua, transparentes, con un índice de refracción aproximado de 1.3, inmiscibles en agua y silicona y con baja viscosidad que permite inyectarlos y extraerlos del ojo a través de cánulas finas.

Se usan como manipuladores durante la cirugía vítreo-retiniana, ya que al ser más pesados que el agua logran aplanar la retina y drenar el líquido subretiniano a través de las roturas, facilitando el tratamiento con láser. Además, sirven para proteger el polo posterior en cirugías con luxación de cristalino, lente intraocular o cuerpos extraños intraoculares. También estabilizan la retina y facilitan las maniobras de pelado de membranas en casos de proliferación vítreo-retiniana (PVR) o de la membrana limitante interna (MLI). Se deben extraer al finalizar la cirugía.

Tres son los PFCL más usados: **Perfluorodecalina** (PFD), **Perfluoro-n-octano**

(PFO) y **Perfluoroperhidrofenantreno** (Vitreon®).

El PFO mostraba toxicidad en cultivos de células del EPR al cabo de siete días, así como daño causado en células ganglionares por el efecto mecánico debido a su gravedad específica.^{2,3}

En cámara anterior los PFCL producen pérdida de endotelio corneal en la zona de contacto, con engrosamiento y opacificación corneal. Se produce también una reacción inflamatoria con fibrina en 1-2 semanas. Si se mantiene en cámara anterior varias semanas, se produce dispersión y respuesta macrofágica.^{4,5}

En periodos de tiempo cortos no se han encontrado alteraciones. En estudios en ojos de cerdo, PFD, PFO y perfluorotributilamina muestran ausencia de toxicidad en microscopía óptica, microscopía electrónica y ERG tras estar en cavidad vítrea más de tres horas.^{6,7}

Si permanecen en la cavidad vítrea, se ha comprobado que ya a los 2-4 días hay lesión celular irreversible en la retina inferior del conejo, probablemente por efecto mecánico.⁸ El PFCL intravítreo en ojo de conejo puede causar atrofia retiniana con adelgazamiento de la capa plexiforme externa, vacuolización de células ganglionares y pérdida de fotorreceptores, así como respuesta macrofágica y células espu-

mosas intrarretinianas, emulsificación y formación de membranas epirretinianas.⁸⁻¹²

Pequeñas burbujas de 0,1 ml de PFO inyectadas en la cavidad vítrea del conejo parecen ser bien toleradas durante seis meses, provocando la aparición de macrófagos pero no alteraciones retinianas.^{13,14}

Al igual que con el aceite de silicona, las impurezas del PFCL están relacionadas con la toxicidad del producto.¹⁵

Hay estudios que encuentran buena tolerancia intravítrea. Así, en cavidad vítrea de conejos no se han observado cambios en el ERG ni alteraciones histológicas tras seis semanas con Perfluorofenantreno,¹⁶ mientras que con Perfluorotributilamina ya se observan cambios al cabo de sólo dos días de permanencia.¹⁷

En aquellos casos en que queda retenido PFCL subretiniano tras la cirugía se ha observado lesión del EPR y alteración funcional de la retina a ese nivel.^{18,19}

En conclusión, el PFCL es una herramienta útil y segura en la cirugía vitreoretiniana, pero debe ser extraído al final de la misma, ya que su permanencia en la cavidad vítrea se asocia con la aparición de inflamación y alteraciones histológicas (*Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*).

4.2. Cromovitrectomía

El término se refiere al uso de colorantes vitales durante la cirugía vitreoretiniana para identificar el vítreo, membranas epirretinianas (MER) y la membrana limitante interna (MLI). En el año 2000 comenzó a usarse el **Verde Indocianina** (ICG) para teñir la MLI. En los últimos años, ha ido cayendo en desuso debido a la toxicidad demostrada y a la aparición de alternativas mejor toleradas como el **Azul Tripán** (TB),

Azul Brillante (BB) y otros como el **Azul Patente** (PB) y **Verde Infracianina** (IFCG).

Hay dos métodos para usarlos:

- **Método seco:** tras intercambio líquido-aire, dejándolo "gotear" sobre la retina, con lo cual se logra una mayor exposición de la misma al colorante, pero también causa mayor toxicidad.
- **Método húmedo:** con la cavidad vítrea llena de solución salina balanceada (BSS). En este caso el colorante tiene mucho menos contacto con la superficie de la retina, ya que se diluye en la cavidad vítrea. Para aumentar su depósito sobre el polo posterior se ha recurrido a diluir el colorante en suero glucosado, inyectarlo frío o con solventes que aumenten su densidad como el Polietilenglicol (PEG).

4.2.1. VERDE INDOCIANINA (ICG)

Produce una buena tinción de la MLI. Se usa a concentraciones de entre 0,025% y 0,05%. Sus efectos tóxicos son dosis y tiempo dependientes. Pueden producir daño de fotorreceptores, atrofia del EPR, así como lesión del nervio óptico.²⁰⁻²³ Tras la exposición a la luz, la MLI teñida con ICG aumenta su rigidez y se facilita su pelado.

Su toxicidad se relaciona con concentraciones altas de la solución, osmolaridad inferior a 270 mOsm, exposición a la luz y tiempos prolongados de contacto con el tejido.²⁴⁻²⁶ Se ha propuesto reducir la concentración al 0,05% con una osmolaridad de 290 mOsm y un tiempo de exposición de 30 segundos para evitar toxicidad sobre el EPR. En 2007, Rodrigues publicó un meta-análisis con 837 ojos en el que concluía que con el uso de ICG para el pelado de MLI en la cirugía de agujero macular se obtienen similares resultados anatómicos, pero peores resultados funcionales.²⁴ Ade-



más, se encontró que producía alteraciones del campo visual, inconsistencia de los resultados visuales y atrofia del nervio óptico.²⁷⁻³⁰ Hay multitud de artículos que indican buenos resultados anatómicos y visuales tras su utilización; sin embargo, el uso fuera de indicación y la toxicidad han hecho que sea cada vez menos usada en favor de los nuevos colorantes, más seguros y menos tóxicos (*Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*).

4.2.2. VERDE INFRACIANINA (IFCG)

Produce una buena tinción de la MLI a concentraciones del 0,05% (0,5 mg/ml). Se prepara con dextrosa al 5% obteniendo una solución isoosmótica. Es menos tóxico que el ICG debido a la ausencia de yodo en su formulación; sin embargo, puede ser fagocitado por las células del EPR, permaneciendo en su interior largos períodos de tiempo, con el consiguiente riesgo.³¹ En cultivos de células del EPR y células ganglionares aparecen signos de toxicidad con ICG al cabo de un minuto, con Brillant Blue y Bromofenol Blue (BPB) a los cinco minutos, y con IFCG a los 30 minutos.³²

4.2.3. AZUL TRIPÁN (TB)

Produce una buena tinción de las membranas epirretinianas pero escasa de la MLI. Se ha usado también para identificar desgarros en la cirugía del desprendimiento de retina mediante inyección subretiniana con cánula de 41G.

Está disponible comercialmente como MembraneBlue® (DORC International, Zuidland, The Netherlands) al 0,15% para tinción en cirugía vitreoretiniana y como VisionBlue® (DORC International, Zuidland, The Netherlands) o Vioron® (Fluorion-Geuder, Germany) al 0,06% para tinción de la cápsula del cristalino.

El MembraneBlue® viene preparado en una solución salina tamponada con fosfato. Para favorecer su depósito sobre la retina se puede mezclar con suero glucosado al 5-10%. Estudios experimentales indican que el ICG 0,05% subretiniano es más tóxico que el TB al 0,15%.²⁰

No se han observado alteraciones en el ERG tras el uso de TB, y la mayoría de estudios clínicos indican ausencia de toxicidad para la retina y el EPR;^{20,33} sin embargo, otros estudios in vitro o en modelo animal sugieren la existencia de toxicidad.^{34, 35}

4.2.4. AZUL BRILLANTE (BB)

Comenzó a usarse en 2006. Se utiliza a concentraciones del 0,025%. Proporciona una buena tinción de la MLI sin aparente toxicidad in vivo.^{36,37} Es más hidrosoluble que el ICG y el IFCG, por lo que tiene menor capacidad de penetración en los tejidos oculares. No se han encontrado alteraciones del ERG tras su uso.³⁸ En estudios preclínicos en primates no se encuentran cambios patológicos con microscopía óptica y microscopía electrónica.³⁶

Estudios in vitro muestran que en tiempos de exposición de cinco minutos con TB al 0,15% y BB al 0,025% no aparecen efectos tóxicos en el EPR.³⁹ Esto apoyaría la seguridad de los preparados comerciales de BB (Brillant Peel,® Fluorion-Geuder, Germany) y TB (MembranBlue®).

El preparado comercial MembraneBlue Dual® (DORC International, Zuidland, The Netherlands) combina azul tripán al 0,15% + BB al 0,025% + PEG al 4%. Además de favorecer la tinción por su mayor viscosidad y densidad, la toxicidad del TB se ve reducida por el polietilenglicol.³⁹

El nuevo preparado comercial ILM-Blue® (DORC International, Zuidland, The Netherlands) combina BB al 0,025% con PEG al 4%.



4.2.5. AZUL PATENTE (PB)

Desde el año 2003 está autorizado en la Unión Europea para tinción de la cápsula anterior del cristalino al 0,24% (Blue-ron®, Fluoron-Geuder, Germany). Se ha usado fuera de indicación en cirugía vítreo-retiniana. Tiene una moderada afinidad por las MER y pobre por la MLI. Parece ser menos tóxico que el TB, ya que tras dos minutos de exposición no se han detectado alteraciones en el ERG, y al inyectarlo subretiniano produce menos alteraciones que el TB.⁴⁰

4.2.6. AZUL BROMOFENOL (BPB)

A concentraciones del 0,2% produce una tinción azul oscuro, tanto de la cápsula del cristalino como de la superficie retiniana. Schuetauff y cols. demostraron que no había efecto tóxico en ojos de ratas incluso tras siete días de permanencia.⁴¹ Estudios *in vitro* muestran resultados similares al Brillant Blue en cuanto a toxicidad, apreciándose alteraciones al cabo de cinco minutos en cultivos de células de EPR y células ganglionares.³²

En un estudio retrospectivo con 96 ojos en los que se analizó con ME la MLI extraída después de usar distintos colorantes durante la cirugía, se vio que el uso de ICG provocaba la aparición de restos celulares adheridos a la MLI, más numerosos y de mayor tamaño que cuando se usaba el TB, BB, BPB o azul Chicago (CB). Entre estos últimos cuatro colorantes no había diferencias significativas. Las MLI del grupo control, obtenidas sin ningún tipo de tinción, eran las que presentaban menos restos celulares adheridos.⁴²

Otros colorantes están en estudio como el Evans blue (EB), indigo carmine (IC), fast green (FG), ligth green (LG) o Chica-

go Blue (CB). En modelos animales, algunos de ellos como el IC y el FG ofrecen buenos resultados, con una biocompatibilidad a nivel de retina superior incluso al Brillant Blue,⁴³ pero son necesarios nuevos estudios para determinar sus indicaciones, concentración mínima eficaz y posibles efectos adversos.

En resumen, los colorantes vitales permiten identificar distintas estructuras oculares según su afinidad y facilitan la extracción del vítreo, MER y MLI, haciendo la cirugía más controlada, segura y menos traumática para la retina.

Los numerosos estudios existentes sobre la toxicidad del ICG hacen desaconsejable su uso. Todos los colorantes vitales presentan algún grado de toxicidad que puede variar en función de su concentración, osmolaridad de la solución y tiempo de permanencia en contacto con la retina; ello hace que exista cierta disparidad de resultados en los estudios *in vitro* y en modelo animal.

Las recomendaciones generales de uso incluyen:

- Utilizar el mínimo volumen de colorante sobre el área patológica a tratar, evitando el contacto con retina sana.
- Evitar el contacto directo con el EPR.
- Tiempo de exposición menor de un minuto.
- Realizar un lavado completo del mismo de la cavidad vítrea.

El Azul Tripán es de elección para la tinción de la MER y el Azul Brillante para la tinción de la MLI. Utilizados bien sea de forma independiente o conjunta, se han mostrado seguros en la cirugía vitreoretiniana (*Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*).



4.3. Aceite de silicona

El aceite de silicona es un tamponador intravítreo de larga duración, amplia y exitosamente usado en el tratamiento de desprendimientos de retina complejos asociados a proliferación vítreoretiniana, desgarro gigante, retinopatía diabética proliferativa, traumatismo o infección por CMV.^{44,45} Sus efectos tóxicos parecen deberse a la migración y subsiguiente secuestro del aceite dentro de los tejidos oculares (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).⁴⁶ Así, el aceite de silicona ha sido observado en diversas estructuras oculares, desde la córnea a la retina, pudiendo incluso progresar al SNC a través del nervio óptico. Después de un tiempo variable tras la cirugía, se recomienda su retirada del globo ocular para reducir sus potenciales complicaciones, tales como quistes de inclusión de aceite intraconjuntival, queratopatía en banda, catarata, emulsificación del aceite con glaucoma secundario, migración subretiniana de sus burbujas, reproliferación de membranas bajo la interfase del aceite y atrofia óptica (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C*).^{47,48} Aunque la toxicidad retiniana por aceite de silicona ha sido motivo de controversia, varios estudios en animales de experimentación han informado de una degeneración retiniana secundaria a este agente tamponador.^{49,50} Igualmente, se ha informado de una profunda pérdida visual sin una explicación aparente, cuya incidencia y patogenia no están claras, habiéndose considerado como posibles mecanismos la infiltración directa del nervio óptico y la disfunción macular generalizada con lesiones retinianas a nivel de las células ganglionares y de los procesos sinápticos de células ho-

rizontales y bipolares en la capa plexiforme externa.^{51,52} Además, no es infrecuente una pérdida visual gradual tras la extracción del aceite de silicona, estando normalmente relacionada con hipotonía postoperatoria, edema macular cistoide, membrana epirretiniana o redespndimiento de la retina.

Finalmente, aunque rara, varios informes han demostrado la migración de burbujas de aceite de silicona hacia la retina y el nervio óptico, e incluso la progresión a través de este último hacia el quiasma óptico y los ventrículos cerebrales. Los principales factores de riesgo son el glaucoma preexistente y las anomalías anatómica del nervio óptico.⁴⁵

4.4. Gases intraoculares

Desde su descripción por Ohm⁵³ en 1911, los gases intraoculares se vienen usando de forma habitual en la retinopexia neumática y en la cirugía vitreoretiniana del desprendimiento de retina y del agujero macular. Se han estudiado numerosos gases para su posible uso en cirugía intraocular, pero los más usados actualmente en la práctica clínica son: aire, hexafluoruro de azufre (SF₆) y perfluoropropano (C₃F₈).

El SF₆ y el C₃F₈, que fueron aprobados en 1993 por la FDA para su uso intraocular, tienen una pureza superior al 99,8% y se describen como químicamente inertes, incoloros, inodoros y no tóxicos. En los primeros trabajos se comunicó turbidez del vítreo tras inyección de SF₆, perfluorocarbonados y aire.^{54,55} El examen histológico de la retina mostró vacuolización en las capas



internas, que era similar en los ojos inyectados con gases expansibles y con aire. Dichos cambios eran reversibles y se atribuyeron a artefactos durante la fijación y preparación de los cortes histológicos.^{56,57} El SF₆ no ha mostrado alteración en estudios animales electrofisiológicos ni con microscopía electrónica.⁵⁸ Sin embargo, Doi y cols.⁵⁷ obser-

varon que el C₃F₈ induce adelgazamiento de la capa plexiforme externa de la retina superior, permaneciendo dicho cambio tras la reabsorción completa del gas. Esto podría ser debido al efecto mecánico por la fuerza de flotación del gas y la duración del mismo, que puede inducir isquemia en la zona superior de contacto.

Bibliografía



1. Chang S, Ozmer E, Zimmerman NJ. Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 668-74.
2. Inoue M, Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Yanagi Y. Effects of perfluorocarbon liquids and silicone oil on human retinal pigment epithelial cells and retinal ganglion cells. *Retina*. 2009; 29:677-81.
3. Osterholz J, Winter M, Winkler J, Pfister G, Kovacs G, Dresch J, Menz DH, Hoerauf H. Retinal damage by perfluorocarbon liquids - a question of specific gravity? Intraocular pressure peaks and shearing forces. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009; 226:38-47.
4. Moreira H, De Queiroz JM Jr, Liggett PE, McDonnell PJ. Corneal toxicity study of two perfluorocarbon liquids in rabbit eyes. *Cornea* 1992; 11:376-9.
5. Peyman GA, Schulman JA, Sullivan B. Perfluorocarbon liquids in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39:375-95.
6. Mackiewicz J, Maaijwee C, Lüke C et al. Effect of gravity in long term vitreous tamponade: in vivo investigation using perfluorocarbon liquids and semi-fluorinated alkanes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:665-675.
7. Chang S, Sparrow JR, Iwamoto T, Gershbein A, Ross R, Ortiz R. Experimental studies of tolerance to intravitreal perfluoro-n-octane liquid. *Retina* 1991; 11:367-374.
8. Orzalesi N, Migliavacca L, Bottoni F, et al. Experimental short-term tolerance to perfluorodecalin in the rabbit eye: a histopathological study. *Curr Eye Res* 1998; 17:828-35.
9. Velikay M, Stolba U, Wedrich A, Li YD, Datlinger P, Binder S. The effect of chemical stability and purification of perfluorocarbon liquids in experimental extended-term vitreous substitution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:26-30.
10. Stolba U, Krepler K, Pflug R, Velikay M, Wedrich A, Binder S. Experimental vitreous and aqueous replacement with perfluorophenanthrene - clinical, histologic, and electro-physiologic results. *Retina* 1997; 17:146-53.
11. Bryan JS, Friedman SM, Mames RN, Margo CE. Experimental vitreous replacement with perfluorotri-n-propylamine. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1098-102.
12. Mertens S, Bednarz J, Engelmann K. Evidence of toxic side effects of perfluorohexyloctane after vitreoretinal surgery as well as in previously established in vitro models with ocular cell types. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2002; 12:989-995.
13. Sparrow JR, Ortiz R, MacLeish PR, Chang S. Fibroblast behavior at aqueous interfaces with perfluorocarbon, silicone and fluorosilicone liquids. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1990; 4:638-646.
14. Zeana D, Becker J, Kuckelkorn R, Kirchoff B. Perfluorohexyloctane as a long-term vitreous tamponade in the experimental animal. *International Ophthalmology* 1999; 23:17-24.
15. Velikay M, Stolba U, Wedrich A, Li Y, Datlinger P, Binder S. The effect of chemical stability and purification of perfluorocarbon liquids in experimental extended-term vitreous substitution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 1:26-30.
16. Nabih M, Peyman GA, Clark LC et al. Experimental evaluation of perfluorophenanthrene as a high specific gravity vitreous substitute: a preliminary report. *Ophthalmic Surg*. 1989; 20:286-93.
17. Chang S, Zimmerman NJ, Iwamoto T, Ortiz R, Faris D. Experimental vitreous replacement with perfluoro-tributylamine. *Am J Ophthalmol* 1987;103:29-37.



18. Lesnoui G, Rossi T, Gelso A. Subfoveal liquid perfluorocarbon. *Retina*. 2004; 24:172-176.
19. Garcia-Valenzuela E, Ito Y, Abrams GW. Risk factors for retention of subretinal perfluorocarbon liquid in vitreoretinal surgery. *Retina* 2004; 24:746-752.
20. Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:332-40.
21. Tadayoni R, Paques M, Girmens JF, Massin P, Gaudric A. Persistence of fundus fluorescence after use of indocyanine green for macular surgery. *Ophthalmology* 2003; 110:604-8.
22. Maia M, Haller JA, Pieramici DJ et al. Retinal pigment epithelial abnormalities after internal limiting membrane peeling guided by indocyanine green staining. *Retina* 2004; 24:157-160.
23. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:836-41.
24. Rodrigues EB, Meyer CH. Meta-analysis of chromovitrectomy with indocyanine green in macular hole surgery. *Ophthalmologica* 2008; 222:123-9.
25. Stalmans P, Van Aken EH, Veckeneer M, Feron EJ, Stalmans I. Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:282-5.
26. Maia M, Kellner L, de Juan E Jr, Smith R, Farah ME, Margalit E, Lakhanpal RR, Grebe L, Au Eong KG, Humayun MS. Effects of indocyanine green injection on the retinal surface and into the subretinal space in rabbits. *Retina* 2004; 24:80-91.
27. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:328-37.
28. Gass CA, Haritoglou C, Schaumberger M, Kampik A. Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241:716-20.
29. Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, Kita H. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136:252-7.
30. Ando F, Sasano K, Ohba N, Hirose H, Yasui O. Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:609-14.
31. Kodjikian L, Richter T, Halberstadt M, Beby F, Flueckiger F, Boehnke M, Garweg JG. Toxic effects of indocyanine green, infracyanine green, and trypan blue on the human retinal pigmented epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:917-25.
32. Balaiya S, Brar VS, Murthy RK, Chalam KV. Comparative in vitro safety analysis of dyes for chromovitrectomy: indocyanine green, brilliant blue green, bromophenol blue, and infracyanine green. *Retina*. 2011; 31:1128-36.
33. Teba FA, Mohr A, Eckardt C, et al. Trypan blue staining in vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* 2003;110:2409-12.
34. Narayanan R, Kenney MC, Kamjoo S et al. Trypan blue: effect on retinal pigment epithelial and neurosensory retinal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:304-9.
35. Lüke C, Lüke M, Dietlein TS, et al. Retinal tolerance to dyes. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1188-91.
36. Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, et al. Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. *Retina* 2006; 26:623-30.
37. Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, et al. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina* 2006; 26:631-6.

38. Rodrigues EB, Maia M, Meyer CH, et al. Vital dyes for chromovitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18:179-87.
39. Awad D, Schrader I, Bartok M, Mohr A, Gabel D. Comparative toxicology of trypan blue, brilliant blue G, and their combination together with polyethylene glycol on human pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:4085-90.
40. Maia M, Penha F, Rodrigues EB, et al. Effects of subretinal injection of patent blue and trypan blue in rabbits. *Curr Eye Res* 2007; 32:309-17.
41. Schuettauf F, Haritoglou C, May CA, et al. Administration of novel dyes for intraocular surgery: an in vivo toxicity animal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:3573-8.
42. Schumann RG, Gandorfer A, Priglinger SG, Kampik A, Haritoglou C. Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane. *Retina* 2009; 29:669-76.
43. Rodrigues EB, Penha FM, Farah ME, et al. Preclinical investigation of the retinal biocompatibility of six novel vital dyes for chromovitrectomy. *Retina* 2009; 29:497-510.
44. Christensen UC, La Cour M. Visual loss after use of intraocular silicone oil associated with thinning of inner retinal layers. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:733-7.
45. Grzybowski A, Pieczynski J, Ascaso FJ. Neuronal complications of intravitreal silicone oil: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2014; 92:201-4.
46. Wickham L, Asaria RH, Alexander R, Luthert P, Charteris DG. Immunopathology of intraocular silicone oil: enucleated eyes. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:253-7.
47. Eller AW, Friberg TR, Mah F. Migration of silicone oil into the brain: a complication of intraocular silicone oil for retinal tamponade. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:685-8.
48. Leaver P. Complications of intraocular silicone oil. *Retina*. 2nd edn. Ryan SJ, Glaser BM, eds. St Louis, MO: Mosby, 1994.
49. Gonvers M, Hornung JP, and de Courten C: The effect of liquid silicone on the rabbit retina. Histologic and ultrastructural study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:1057.
50. Zucker CL, Pankratov MM, Sebag J, Rockland KS, Hernandez MR, Nakamura-K, Refojo MF, and Schepens CL: Topography and time course of retinal effects by intraocular silicone oil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(Suppl):102.
51. Michel G, Meyer L, Naoun O. [Sudden visual loss following silicone oil removal: three patients treated for giant retinal tear]. *J Fr Ophthalmol* 2009; 32:104-111.
52. Cazabon S, Groenewald C, Pearce IA & Wong D. Visual loss following removal of intraocular silicone oil. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:799-802.
53. Norton EWD, Aaberg T, Fung W, Curtin VT. Giant retinal tears. I. Clinical management with intravitreal air. *American Journal of Ophthalmology* 1969; 68: 1011-21.
54. Lincoff A, Kreissig I. Intravitreal behavior of perfluorocarbons. *Developments in ophthalmology* 1981; 2: 17-23.
55. Tornambe PE, Hilton GF. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. The Retinal Detachment Study Group. *Ophthalmology* 1989; 96: 772-84.
56. Juzoji H, Iwasaki T, Usui M, Hasemi M, Yamakawa N. Histological study of intraocular changes in rabbits after intravitreal gas injection. *Japanese Journal of Ophthalmology* 1997; 41: 278-83.
57. Doi M, Ning M, Semba R, Uji Y, Refojo MF. Histopathologic abnormalities in rabbit retina after intravitreal injection of expansive gases and air. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2000; 20: 506-13.
58. Fineberg E, Machermer R, Sullivan P, Norton EWD, Hamasaki D, Anderson D. Sulfur hexafluoride in owl monkey vitreous cavity. *American Journal of Ophthalmology* 1975; 79: 67-76.



Fototoxicidad retiniana

5.1. Fototoxicidad inducida por el microscopio quirúrgico y la endoluminación

Durante la cirugía vitreoretiniana podemos inducir un daño fototóxico sobre los fotorreceptores y las células del EPR. A nivel experimental, se ha demostrado que la exposición a distintas fuentes de luz puede producir picnosis de los fotorreceptores, edema y alteración en la distribución de la melanina en las células del EPR.¹ Las fuentes de luz comercialmente disponibles para la endoluminación durante la vitrectomía no se pueden considerar totalmente seguras para evitar provocar fototoxicidad.²

Los principales parámetros a considerar son los siguientes:

5.1.1. TIPO DE FUENTE DE LUZ

Principalmente puede ser de **xenon**, **halógena** o de **vapor de mercurio**. Parece ser que la más segura es la de vapor de mercurio, ya que es la que ha demostrado un mayor tiempo umbral para producir daño a la retina (15 minutos en comparación con los 12 de la luz de xenon y los 10 de la halógena, siempre a una intensidad de 8 lumen y a 4 mm de la retina).

5.1.2. INTENSIDAD DE LA FUENTE DE LUZ

Es importante trabajar con una intensidad baja para minimizar el efecto fototóxico. Con la luz de xenon se ha visto que a una intensidad de 12 lumen el tiempo umbral para producir daño a la retina es de 8 minutos, a 8 lumen serían 12 minutos y a 6 lumen 16 minutos.

5.1.3. DISTANCIA DE TRABAJO

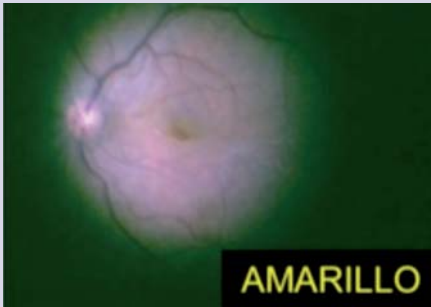
Es importante trabajar con la fuente de luz alejada de la superficie retiniana. Se ha observado que el hecho de aumentar la distancia de cuatro a ocho mm alarga significativamente el tiempo umbral para producir daño retiniano con todas las fuentes de luz a una intensidad de 8 lumen (halógena de 10 a 33 minutos, xenon de 12 a 41 minutos, vapor de mercurio de 15 a 50 minutos). La luz "chandelier" al estar muy alejada de la retina es muy segura, con un tiempo umbral de 4 horas a máxima intensidad.

5.1.4. FILTRO DE LA FUENTE DE LUZ

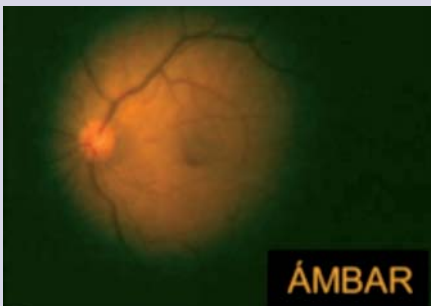
Es muy importante, pues tan solo con pasar de un filtro de 420 nm a uno de 435 nm se aumenta la seguridad en un 20%. El filtro amarillo que incorporan algunos equipos de vitrectomía aumenta la seguridad un 16%, ya que in-



duce menor absorción por el pigmento xantófilo macular. El filtro ámbar es el más seguro sin el uso de colorantes (Figura 8).



Menos absorción por el pigmento xantófilo macular. Produce un color cálido usado con colorantes azules



*El más seguro sin colorantes
Absorbido por pigmento azul
Para diseccionar vítreo periférico*



*Absorbido por pigmento rojo
Da un buen contraste del vítreo
Para peeling de membranas*

5.1.5. COLORANTES

La asociación de colorantes para facilitar la disección de MER y de la MLI puede agravar las lesiones de fototoxicidad. Es conocida la toxicidad del verde de indocianina, de manera que se desaconseja totalmente su uso. Es más seguro el empleo de colorantes como el azul tripán y el azul brillante, aunque también hay evidencia de que pueden inducir cierta toxicidad.³

Por otro lado, también es importante considerar la fototoxicidad que puede inducir el microscopio quirúrgico, en especial cuando la corrección óptica está cercana a la emetropía tras el implante de lente intraocular y en pacientes con retinopatía diabética.⁴

En cuanto al tratamiento, se ha descrito un posible factor protector de los antioxidantes frente a la fototoxicidad, en especial de la luteína y de la vitamina C.⁵

Recomendaciones:

- Reducir al máximo la intensidad de la fuente lumínica
- Usar fuentes de luz con filtros de más de 435 nm.
- Alejar la fuente de luz de la superficie de la retina
- Utilizar sistemas de iluminación tipo "chandelier"
- Minimizar el uso de colorantes
- No usar instrumentos iluminados (pinzas, tijeras) para cirugía macular
- Reducir la intensidad de la luz del microscopio quirúrgico
- Acortar lo máximo posible el tiempo quirúrgico

Todas estas recomendaciones tienen un *Nivel de evidencia 3* y un *grado de recomendación C*.

Figura 8. Efecto del filtro de la fuente de luz.



5.2. Fototoxicidad secundaria a la exposición solar aguda

La retinopatía solar es un daño retiniano producido por la observación directa o indirecta del Sol, normalmente tras un eclipse solar, en ritos religiosos, astrónomos con observación telescópica del Sol, en pacientes psiquiátricos o con el uso de fármacos psicotrópicos. Resultante del daño fotoquímico, la retina externa suele dañarse pudiendo incluso producir un agujero macular lamelar externo, y el daño sobre el EPR puede resultar en zonas de necrosis y atrofia de dicho epitelio, resultando en escotomas y metamorfopsia. No existe un tratamiento específico para la retinopatía solar.

Recomendaciones:

- Desaconsejar la visualización de eclipses solares sin las apropiadas lentes protectoras.
- Usar filtros solares de alta calidad para luz visible, infrarroja y ultravioleta para la observación de eclipses.
- Educación en salud pública podría reducir la morbilidad visual.

Todas estas recomendaciones tienen un *nivel de evidencia 3* y un *grado de recomendación C*.

5.2. Fototoxicidad secundaria a punteros láser

El daño producido por láseres recreativos sobre la retina se debe a un fenómeno de fotocoagulación. La potencia del láser está íntimamente ligada a la capacidad dañina de éste sobre la neuroretina y el EPR; al igual que la longitud de onda, el tipo de pulsos, y las condiciones de exposición, tales como duración, distancia y ángulo de incidencia. Los punteros láser convencionales poseen una potencia de 1-5mW, que difícilmente puede provocar daño retiniano. Sin embargo, existen dispositivos comercialmente disponibles con láser azul y verde de altas potencias, hasta los 1250 mW, con los cuales se han descrito daños importantes a nivel de retina interna, externa y EPR, e incluso pueden causar agujeros maculares.⁶

Recomendaciones:

- Usar gafas protectoras acordes con la longitud de onda del láser usado, en los casos que su uso sea premeditado.
- Se hace necesario intensificar la conciencia de seguridad sobre láseres recreativos en la población y crear una regulación sobre láseres de mayor potencia.

Todas estas recomendaciones tienen un *nivel de evidencia grado 3* y una *fuerza de recomendación C*.

Bibliografía



1. Gorgels T, van Norren D. Ultraviolet and green light cause different types of damage in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:851-863.
2. Van den Biesen PR, Berenschot T, Verdaasdonk RM, van Weelden H, van Norren D. Endoillumination during vitrectomy and phototoxicity thresholds. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1372-1375.
3. Penha FM, Pons M, de Paula Fiod Costa E, Rodrigues EB, Maia M, Marin-Castaño ME, Farah ME. Effect of vital dyes on retinal pigmented epithelial cell viability and apoptosis: implications for chromovitrectomy. *Ophthalmologica* 2013; 230 Suppl 2:41-50.
4. Kleinmann G, Hoffman P, Schechtman E, Pollack A. Microscope-induced retinal phototoxicity in cataract surgery of short duration. *Ophthalmology* 2002; 109: 334-338.
5. Kim SR, Nakanishi K, Itagaki Y, Sparrow JR. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. *Exp Eye Res* 2006; 82:828-839.
6. Yiu G, Itty S, Toth CA. Ocular safety of recreational lasers. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:245-6.



