

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

CONJUNTIVA

17

Iatrogenia conjuntival quirúrgica

Asier Mercado Pancorbo, Andrea Llovet Rausell,
Iñaki Rodríguez Agirretxe



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

Definimos yatrogenia quirúrgica como aquella alteración que causa el médico a través de su conducta profesional, en este caso la cirugía oftalmológica. Se ciñen a las que únicamente no se hubieran presentado si no se hubieran aplicados procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

La enfermedad conjuntival yatrogénica quirúrgica por excelencia se produce tras la cirugía filtrante del glaucoma en cualquiera de sus versiones, ya sea mediante cirugía filtrante perforante como la trabeculectomía, la cirugía no perforante como la esclerectomía profunda no perforante (EPNP) los dispositivos valvulares (Ahmed, Molteno) o los stents (implante Xen, Ex-press, similares). A pesar de que dichos procedimientos son los más frecuentes, otras cirugías como la cirugía vitreoretiniana (especialmente la cirugía del desprendimiento de retina con cerclajes esclerales), la cirugía del estrabismo y la propia cirugía conjuntival pueden producirla.

En este capítulo haremos especial hincapié en la yatrogenia asociada a la cirugía del glaucoma. ¿Qué es la cirugía filtrante? Se trata de un grupo de procedimientos quirúrgicos destinados a facilitar el paso del humor acuoso desde la cámara anterior a otros compartimentos oculares con el fin de reducir la presión intraocular (PIO). Principalmente nos referimos a:

- Trabeculectomía.
- Implantes-stents.
- Esclerectomía profunda no perforante (EPNP).
- Dispositivos de drenaje.

LA AMPOLLA DE FILTRACIÓN

Para poder entender la patología yatrogénica asociada a dicha cirugía, es imprescindible conocer por qué mecanismos se produce la ampolla de filtración y qué es dicha ampolla de filtración. Para ampliar información (1): <https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/11294/TESIS%20I%C3%91AKI%20RODR%C3%8DGUEZ%20AGIRRETXE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Suponen el área de elevación conjuntival sobre zona de drenaje y su existencia implica funcionalidad (2). Se han descrito múltiples clasificaciones clínicas principalmente (Indiana, Moorfields, etc.), en función de su altura, extensión y vascularización tanto de la propia ampolla como de la conjuntiva sana.

Histológicamente se compone de tejido conectivo subepitelial laxo en el que se forman microquistes (células caliciformes sin mucina) que derivan en canales que distribuyen el humor acuoso (HA) hacia la superficie ocular y espacio subconjuntival. La eliminación del humor acuoso a través de la ampolla se lleva a cabo por las siguientes vías:

- Transconjuntival.
- Venoso.
- Linfático.
- Uveoescleral.

Una vez conocido cómo funciona la ampolla de filtración es importante determinar por qué mecanismos histológicos se produce y entendiendo esto podremos conocer los mecanismos por los que puede complicarse y convertirse en una ampolla no funcionante o una ampolla patológica (fig. 1).

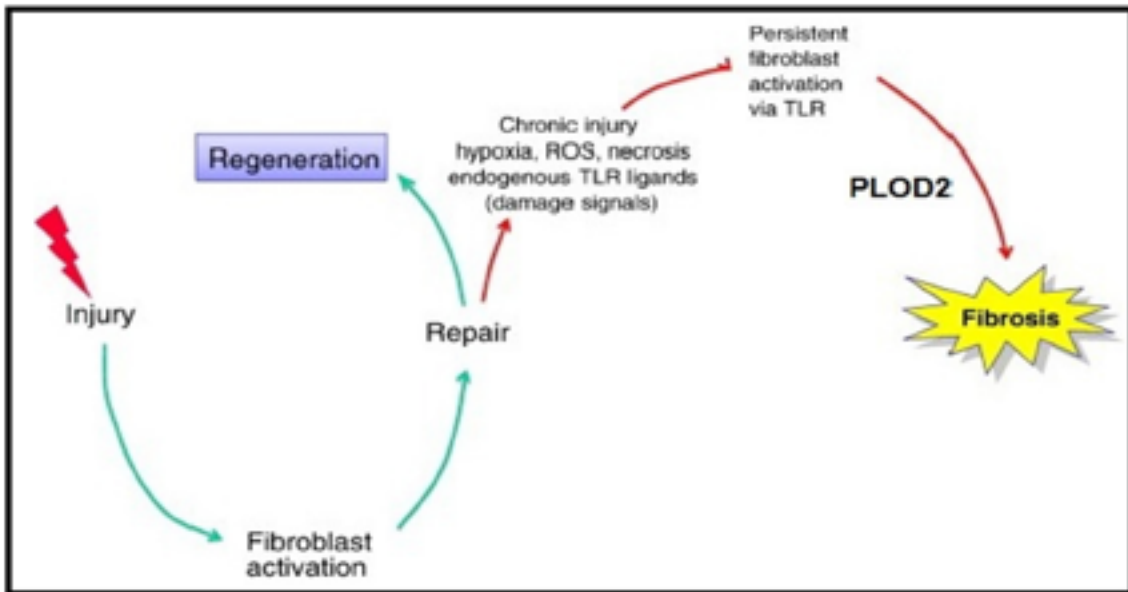


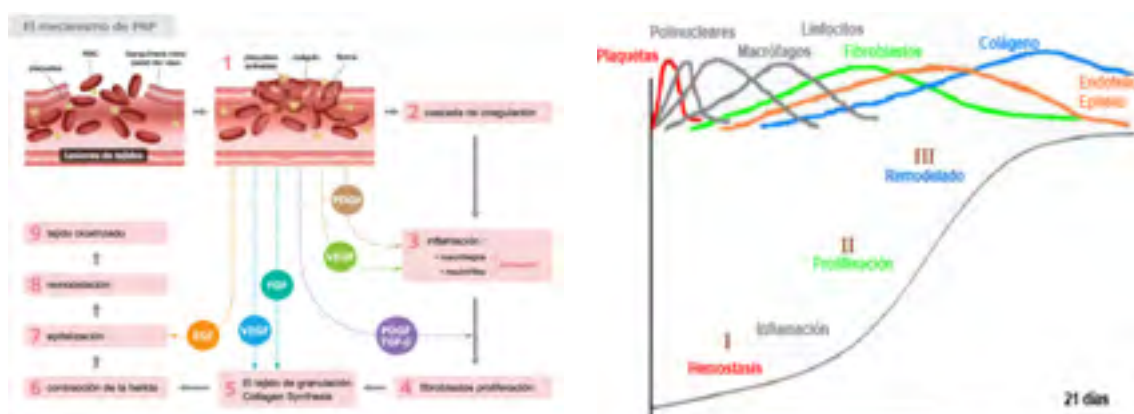
Figura 1.

La cirugía filtrante supone un traumatismo a nivel ocular que desencadena los procesos fisiológicos para llevar a cabo la reparación tisular:

- Sustitución que da lugar al proceso de cicatrización.
- Regeneración: Reinstauración de histología original.

Los procesos que se llevan a cabo para restablecer dicha regeneración son los siguientes (figs. 2 y 3):

- Respuesta vascular
- Coagulación
- Inflamación



Figuras 2 y 3: Los procesos que se llevan a cabo para restablecer dicha regeneración son los siguientes

- Proliferación
- Remodelación:
 - Síntesis de colágeno.
 - Colagenolisis.
 - Contracción.

En estos procesos están implicadas multitud de moléculas: factor de crecimiento transformante (TGF- α y TGF- β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, prostaciclina, factor de crecimiento placentario), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), citoquinas proinflamatorias (IL-1,6,11, TNF- α) (4).

Una vez conocidos los mediadores de dichas respuestas la pregunta lógica que podríamos hacernos es, ¿qué podemos hacer para hacer frente a estas respuestas?

Actuaremos tanto a nivel molecular como a nivel celular mediante (Figura 4):

- Antiinflamatorios.
- Antimitóticos.
- Dianas moleculares. Anti-VEGF. Anti-TGF. Anti-CTGF. ^{5,6}
- Otras terapias: terapia fotodinámica, espaciadores, inhibidores de metaloproteasas.

Nos centraremos en el uso de antiinflamatorios y en el uso de antimitóticos intraoperatorios como es la mitomicina C (MMC-C).

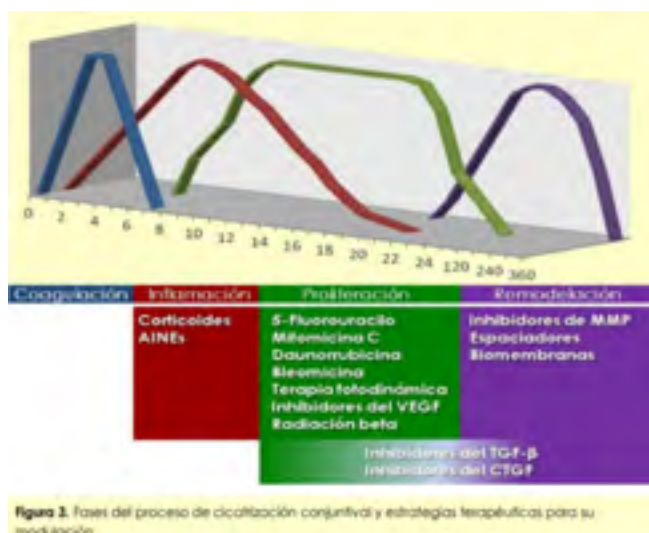


Figura 4: Fases del proceso de cicatrización conjuntival y estrategias terapéuticas para su modulación.

Antiinflamatorios

Corticoides

Estos fármacos son antiinflamatorios, inmunomoduladores y producen una inhibición de la cicatrización. Regulan la expresión de ciertos genes mediante complejos que entran en el núcleo celular.

Se clasifican en función de su vida media y su potencia (y ésta a su vez en función de capacidad de penetración tisular)

Aunque la vía de administración más convencional es la vía tópica postquirúrgica, estos fármacos pueden usarse pre, intra y postquirúrgicamente

- Prequirúrgico: Podrían disminuir la infiltración celular en fase cicatricial precoz (3).
- Intraoperatorios: Mínimamente utilizados. En las siguientes referencias bibliográficas se puede ampliar la información acerca de dicho uso, aunque es controvertido y los resultados son discrepantes.⁷

- Posquirúrgico: Supone la forma de uso habitual, generalmente en pautas descendentes a lo largo de cuatro semanas.

No esteroideos (fig. 5)

Habitualmente se administran junto al tratamiento esteroideo actuando por vías diferentes de manera que supone un bloqueo adicional en la cascada inflamatoria

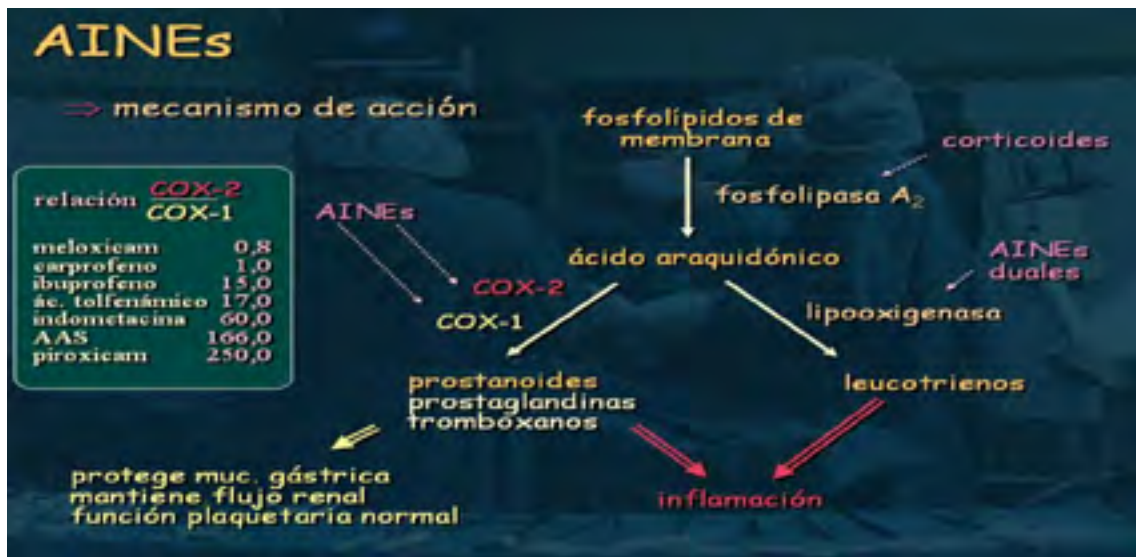


Figura 5: Mecanismos de acción de los AINEs

Antimitóticos

Estos fármacos disminuyen la proliferación fibroblástica conjuntival y en la cápsula de Tenon de la ampolla filtrante gracias a lo cual han mejorado el pronóstico y el éxito quirúrgico en la cirugía de glaucoma. Los más usados son 5-Fluoruracilo y Mitomicina C.

El uso de estos fármacos adquiere vital importancia en glaucomas de alto riesgo de fracaso quirúrgico como son los pacientes afáquicos y pseudofáquicos, glaucoma juvenil e inflamatorio o pacientes de raza negra.

5-Fluoracilo

El 5-FU produce una inhibición del metabolismo de las pirimidinas bloqueando la timidilato sintetasa, por lo que no se da la formación de timina y esto a su vez inhibe la proliferación de fibroblastos de manera prolongada tras exposición durante 5 minutos. Smith et al⁴ fueron los primeros en utilizarla de manera intraoperatoria aunque su administración puede realizarse en el postoperatorio principalmente de manera subconjuntival.

Su uso intraoperatorio tiene ventajas

- Tópico.
- Reduce riesgo de toxicidad epitelial.
- Posología: 50 mg/ml en esponja quirúrgica durante 5 minutos.

Por otro lado, numerosos estudios demuestran su eficacia mediante administración subconjuntival especialmente en los primeros años postrabeculectomía.

LINK FLUORURACILE FILTERING SURGERY STUDY: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8604728/>

Mitomicina-C

Es un antibiótico derivado del hongo *streptomyces caespitosous* con actividad antiproliferativa. Es un agente alquilante no específico de manera que actúa inhibiendo la síntesis de ADN pero también de ARN y proteínas. A nivel de la ampolla de filtración produce una inhibición de la proliferación de fibroblastos y células endoteliales. (5-FU: recuperación+ rápida de fibroblastos y menor inhibición de neovascularización). La potencia es 100 veces superior al 5-FU por lo que produce ampollas más delgadas y avasculares.

Como actúa a nivel de la ampolla dando lugar a mayor altura, extensión y menor vascularización → mayor descenso de la PIO.

Puede utilizarse también de manera intra y postoperatoria:

Intraoperatoriamente se emplea una esponja quirúrgica (0,2-0,5 mg/ml) durante 2-5 minutos en espacio subconjuntival y lavado inmediato con abundante suero fisiológico tras aplicación. Se recomienda hacerlo sobre una superficie extensa para crear una ampolla difusa, con mejor tolerancia.

En su aplicación postoperatoria se puede hacer vis subconjuntival, en casos de fibrosis precoz o tardía:

- Precoz: 0,01 mg (0,25 ml a concentración de 0,04 mg/ml).
- Tardía: 0,004 mg (0,01 ml a concentración 0,4 mg/ml).

Haremos una mínima mención al tratamiento intraquirúrgico con espaciadores o biomembranas que pretenden disminuir la tasa de fracaso de la ampolla de filtración actuando en el proceso de remodelación tisular.

POLIMERO DE COLÁGENO-GLICOSAMINGLICANOS: OLOGEN®

Reducen la hiperfiltración precoz post-TBCT a la vez que favorece reorganización de los fibroblastos, miofibroblastos y colágeno disminuyendo la cicatrización.

Estudios que obtienen resultados comparables a MMC y otros resultados subóptimos (9).

MEMBRANA AMNIOTICA

Las propiedades antifibróticas, antiangiogénicas y antiinflamatorias de la membrana amniótica han permitido mejorar los resultados de la TBCT en modelos experimentales en conejo (12) y en sujetos con glaucoma de alto riesgo de fracaso quirúrgico (13). En la figura 6 se describen las bases moleculares de la acción de la MA.

1. Baja antigenicidad (baja expresión antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad)
2. Secreción de factores de crecimiento epitelial EGF, TGF- α , KGF, HGF, β FGF, TGF- β 1, - β 2, β 3, KGFR y HGFR
3. Aumento índice apoptosis células inflamatorias
4. Disminución factores de diferenciación miofibroblastos
5. Inhibición proteasas
6. Desestructuración genes codificadores de interleuquinas
7. Inhibición factores angiogénesis
8. Sus lamininas favorecen el anclaje celular mediante hemidesmosomas

Figura 6: Bases moleculares de la acción de la membrana amniótica

A pesar de todos los procedimientos anteriormente descritos puede darse la aparición de ampollas no funcionantes, ampollas patológicas. La patología yatrogénica prínceps viene determinada por la ampolla de filtración, y especialmente las ampollas disestésicas. Para ampliar información acerca del manejo de la ampolla disestésica se puede acceder mediante los siguientes links:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775801/>

<https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=dec2875f-1e94-4df4-b1b3-e4ba30fa0b70>

Es imprescindible un correcto manejo tanto prequirúrgico como intra (ya mencionada) y postquirúrgicos.

Prequirúrgico

Es fundamental una correcta exploración, y una correcta historia clínica haciendo especial hincapié en enfermedades inflamatorias locales (escleritis, epiescleritis, patología conjuntival o cirugías conjuntivales previas). Todas ellas pueden aumentar el riesgo de alteraciones en las cascadas inflamatorias o una exacerbación de las mismas pudiendo no ser efectivas las medidas previamente mencionadas.

<https://www.slideshare.net/CesarTorres87/glaucoma-evaluacin-clinica>

Postquirúrgico

En el paciente intervenido de glaucoma es esencial un correcto seguimiento de la ampolla de filtración. Clasificaremos la ampolla de filtración de la siguiente manera, Ampliaremos la información con los links siguientes:

Características morfológicas y funcionales de la ampolla (fig. 7).

https://www.researchgate.net/figure/Photographic-standards-of-the-Indiana-Bleb-Grading-Scale-for-height-H0-H3-extent_fig2_10728628

El seguimiento de pacientes intervenidos de glaucoma puede realizarse mediante la exploración clínica pero estudios recientes defienden el seguimiento de pacientes mediante OCT de segmento anterior, puesto que la exploración clínica en lámpara de hendidura no deja de ser un procedimiento subjetivo, y actualmente se establecen correlaciones clínicas con la OCT e incluso microscopía confocal in vivo.

En los siguientes links se puede ampliar dicha información:

- Estudio de la ampolla por OCT:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28221330/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18552617/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27800219/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070581/>
<https://europepmc.org/article/med/18414104>

Una vez se ha clasificado y establecido qué tipo de ampolla de filtración presenta el paciente. En ocasiones, entre el 2,5 y el 29% de los pacientes la ampolla puede encapsularse al inicio del periodo postoperatorio (2-8 semanas). En estos casos se produce un engrosamiento de su pared provocándose un déficit en el drenaje y de manera secundaria un aumento de la PIO, ante el cual se deberá actuar de manera médica o bien quirúrgica. En el siguiente link se puede ampliar la información:

https://www.researchgate.net/publication/314581569_Actualizacion_del_tratamiento_de_las_ampollas_encapsuladas_postrabeculectomia

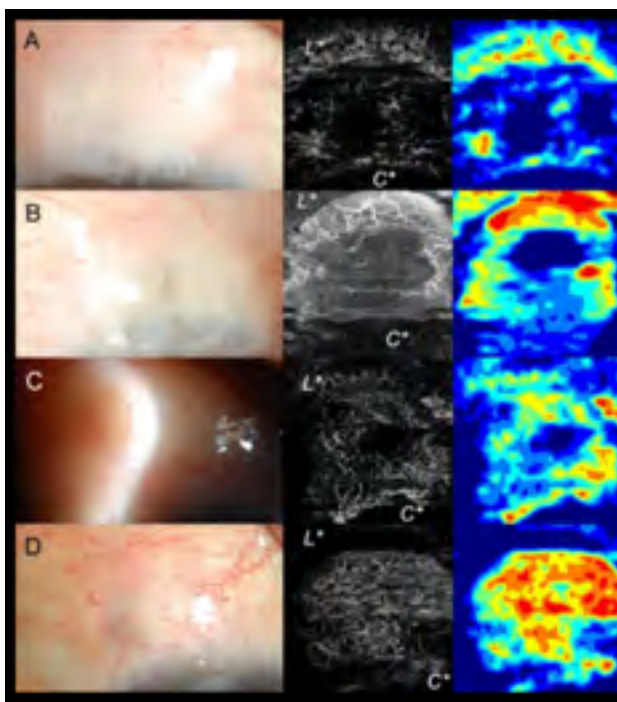


Figura 7: Valoración funcional de la ampolla de filtración, clínica y con microscopía confocal.

CIRUGÍA VÍTREO-RETINA

Las complicaciones conjuntivo-esclerales más frecuentes asociadas a la cirugía vítreo-retiniana son aquellas asociadas a la colocación de cerclajes, entre ellas la infección del cerclaje, la intrusión y la extrusión (fig. 8). Los signos más característicos son el dolor, la sensación de cuerpo extraño y en mayor o menor medida la hiperemia conjuntival. En caso de ir acompañada de infección, además de los signos propios de la extrusión, otros

propios de infección son la secreción, quemosis ante los cuales debería solicitarse un cultivo del material. La intrusión del explante es más frecuente en aquellos dispositivos intraesclerales pudiendo dar lugar a hipotonía, hemorragias, desprendimiento de retina, endoftalmitis y perforación ocular. El tratamiento habitual es sintomático y en casos severos es necesario el explante del cerclaje y el recubrimiento del defecto con parches de esclera.

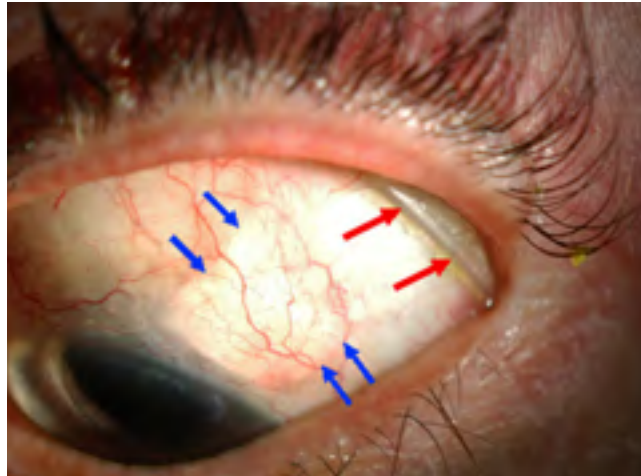


Figura 8.

Complicaciones asociadas a cirugía vítreo-retiniana en el siguiente link:

https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_14.pdf

CIRUGIA DEL ESTRABISMO

Los efectos yatrogénicos más significativos hacen referencia a defectos conjuntivales persistentes, la fibrosis conjuntival y el granuloma piógeno para los cuales el tratamiento habitual es quirúrgico.

Pueden realizarse desbridamientos conjuntivales haciendo uso o no de antimetabólicos como la mitomicina C, o bien se pueden realizar recubrimientos conjuntivales autólogos del ojo contralateral o bien con membrana amniótica.

La cirugía del pterigión se trata en otro capítulo.

Se puede ampliar información acerca del tratamiento del pterigion y del tratamiento del estrabismo en las siguientes referencias disponibles en la página oftalmoseo.com y en los siguientes links:

https://www.angelini.es/superficie-ocular-y-cornea-pdf/Superficie_ocular_y_cornea_7.pdf

https://www.youtube.com/watch?v=AF_P90WB5tl

<https://es.slideshare.net/joelmxpx/patologa-de-prpado-y-conjuntiva>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356774/>



Figura 9.

RESUMEN

La iatrogenia conjuntival quirúrgica hace referencia a aquellas alteraciones conjuntivales que únicamente aparecen como resultado de nuestra actuación médica. Para comprender el porqué de éstas es de vital importancia conocer los procesos de inflamación y fibrosis que quedan lugar tras la cirugía además de las posibilidades terapéuticas para intentar que dichos procesos sucedan de una manera ordenada y proporcionada.

En este capítulo haremos referencias a las cirugías con mayor repercusión en la conjuntiva como son las cirugías vitreoretinianas asociadas a cerclajes esclerales, la cirugía filtrante de glaucoma y la cirugía del estrabismo y la propia conjuntiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/11294/TESIS%20I%C3%91AKI%20RODR%C3%8D-GUEZ%20AGIRRETXE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
2. Azuara-Blanco A, Katz LJ. Dysfunctional Filtering Blebs. *Surv Ophthalmol*, 1998; 43, 2: 93-126.
3. Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1753-9.
4. Smith MF, Sherwood MB, Doyle JW, Khaw PT. Results of intraoperative 5- fluorouracil supplementation on trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 737-41.
5. Paula JS, Ribeiro VRC, Chahud F et al. Bevacizumab-loaded polyurethane subconjunctival implants: effects on experimental glaucoma filtration surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(6): 566-73.
6. Seong J, Hong S, Jung SA et al. TGF-beta-induced IL-6 participates in transdifferentiation of human Tenon's fibroblasts to myofibroblasts. *Mol Vis* 2009; 15: 2123-8.
7. Koval MS, Moster MR, Freidl KB, et al. Intracameral triamcinolone acetate in glaucoma surgery: a prospective randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(2): 395-401.
8. Akarsu C, Onol M, Hasanreisoglu B. Postoperative 5-FU Vs intraoperative MMC in high-risk glaucoma filtering surgery: Extended follow up (4 years). *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31: 199-205.
9. Marey HM, Mandour SS, Ellakwa AF. Subscleral trabeculectomy with mitomycin-C vs ologen for treatment of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29: 330-334.
10. Senthil S, Rao HL, Babu JG, et al. Comparison of outcomes of trabeculectomy with mitomycin C vs ologen implant in primary glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61: 338-42.
11. Narayanaswamy A, Perera SA, Htoon HM, et al. Efficacy and safety of collagen matrix implants in phacotrabeculectomy and comparison with mitomycin C augmented phacotrabeculectomy at 1 year. *Clin Exp Ophthalmol* 2013; 41(6): 552-60.
12. Barton K, Budenz DL, Khaw PT, Tseng SC. Glaucoma filtration surgery using amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1762-8.
13. Bruno CA, Eisengart JA, Radenbaugh PA, Moroi SE. Subconjunctival placement of human amniotic membrane during high risk glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37: 190-7.