

Toxicidad por marcador corneal en Femto-LASIK. Reporte de caso

Toxicity by corneal marker in Femto-LASIK. Case report

Nathalie Márquez-Ramos^{1*}, Carlos A. Pérez-Rodríguez¹ y Óscar E. Piñeros-Sánchez²

¹Servicio de Oftalmología, Pontificia Universidad Javeriana Cali; ²Servicio de Cómea, Clínica de Oftalmología de Cali. Cali, Colombia

Resumen

La violeta de genciana es un colorante orgánico sintético, descrito por primera vez por Charles Lauth en 1861. Tiene propiedades antibacterianas, antifúngicas, antihelmínticas, antitripanosómicas, antiangiogénicas y antitumorales. Tiene diversos mecanismos de acción, entre los que principalmente se encuentra bloquear la actividad de las nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasas, evitando la generación de radicales superoxidativos y la posterior inflamación. En los últimos años se ha utilizado en marcadores para procedimientos en diferentes especialidades médicas, incluidos los de oftalmología. La tinta de violeta de genciana se describe por el fabricante como no tóxica, sin embargo existe evidencia clínica y experimental que sugiere que puede ser tóxica para el endotelio corneal y puede llegar a generar queratitis lamelar difusa posterior a LASIK y Femto-LASIK. Se describe el caso de una paciente de 23 años de edad, que presentó diversas patologías en la córnea después del uso de marcador quirúrgico durante procedimiento refractivo Femto-LASIK.

Palabras clave: Femto-LASIK. Queratitis lamelar difusa. Erosión corneal. Queratitis epitelial por herpes. Epitelización entrecara. Violeta de genciana.

Abstract

Gentian violet is a synthetic and organic dye. First described by Charles Lauth in 1861. It has antibacterial, antifungal, anthelmintic, antitrypanosomal, antiangiogenic, and antitumoral properties. It has various mechanisms of action, among which is mainly blocking the activity of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, preventing the generation of superoxidative radicals and subsequent inflammation. In recent years, it has been used as markers for procedures in different medical specialties, including ophthalmology. Gentian violet ink is described by the manufacturer as non-toxic, however, there is clinical and experimental evidence suggesting that it may be toxic to the corneal endothelium and may cause diffuse lamellar keratitis after LASIK and Femto-LASIK. The case about a 23-year-old female patient who presented various pathologies in the cornea after the use of a surgical marker during the Femto-LASIK refractive procedure is described.

Keywords: Femto-LASIK. Diffuse lamellar keratitis. Corneal erosion. Herpes epithelial keratitis. Interface epithelialization. Gentian violet.

*Correspondencia:

Nathalie Márquez-Ramos

E-mail: nmarquez2004@gmail.com

Cómo citar este artículo: Márquez-Ramos N, Pérez-Rodríguez CA y Piñeros-Sánchez OE. Toxicidad por marcador corneal en Femto-LASIK. Reporte de caso. *Rev Soc Colomb Oftalmol.* 2023;56:77-81.

Fecha de recepción: 16-01-2023

Fecha de aceptación: 24-07-2023

DOI: 10.24875/RSCO.23000004

Disponible en internet: 28-08-2023

Rev Soc Colomb Oftalmol. 2023;56(2):77-81

www.revistaSCO.com

Introducción

La violeta de genciana (hexametil pararosanilina), también conocida como violeta de cristal o violeta de metilo, es un colorante orgánico, sintético, perteneciente al grupo de los triaminotrifetilmetano. Se describió por primera vez por el químico francés Charles Lauth en 1861, bajo el nombre de "Violet de París". Se popularizó en 1880 por un farmacéutico alemán, George Grubler, debido a sus múltiples propiedades antibacterianas, antifúngicas, antihelmínticas, antitripanosómicas, antiangiogénicas y antitumorales¹.

La violeta de genciana cuenta con diversos mecanismos de acción, entre los que principalmente se encuentra bloquear la actividad de las nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasas, evitando la generación de radicales superoxidativos y la posterior inflamación. También, se ha demostrado que la violeta de genciana se une al ácido desoxirribonucleico intracelular, lo que impide la replicación del ADN y la reparación por escisión².

En los últimos años este colorante se ha utilizado en marcadores para procedimientos en ortopedia, cirugía plástica, cirugía cardiovascular, dermatología y neurología, reemplazando al azul de metileno que se utilizaba en la década de los años 90³. En oftalmología, se utilizan marcadores de tinta compuesta de violeta de genciana para delimitar el tejido ocular, permitiendo mantener la orientación del tejido corneal trasplantando (DSAEK-Trasplante endotelial), del colgajo corneal en cirugía refractiva (LASIK) o del lente intraocular tórico (cirugía de catarata)^{4,5}.

La mayoría de los marcadores disponibles en el mercado aprobados contienen un 10% de colorante violeta de genciana en un disolvente de alcohol isopropílico². La tinta de violeta de genciana se describe por el fabricante como no tóxica, sin embargo, existe evidencia clínica y experimental que sugiere que la violeta de genciana puede ser tóxica para el endotelio corneal⁹ y puede llegar a generar queratitis lamelar difusa posterior a LASIK⁵ y Femto-LASIK⁶.

Se describe el caso de una paciente que presentó diversas patologías en la córnea después del uso de marcador quirúrgico durante procedimiento refractivo Femto-LASIK.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 23 años de edad, sin ningún antecedente personal previo y diagnóstico de astigmatismo miópico, consultó para evaluar posibilidad

de cirugía refractiva. Al examen oftalmológico se encontró agudeza visual sin corrección (AVSC) ojo derecho (OD) 20/70 y ojo izquierdo (OI) 20/80, segmento anterior, tonometría y segmento posterior de ambos ojos dentro de límites normales. Se consideró apta para cirugía refractiva tipo Femto-LASIK en ambos ojos (AO). Durante el procedimiento se creó un colgajo corneal de 100 micras de grosor con un láser femtosegundo (LDV Z8, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Suiza). Con un marcador quirúrgico Viscot Twin Tip Marker #1425 (Viscot Medical, LLC, East Hanover, NJ, EE.UU.) se impregnó el borde de un marcador metálico circular con el que se realizaron dos marcas de referencia en cuadrante infero-temporal de la córnea del OI para facilitar la orientación del colgajo después de reponerlo. Al realizar este proceso, accidentalmente se esparció la tinta del marcador sobre la córnea. Inmediatamente se lavó con abundante solución salina, quedando resto de tinta impregnado en la mitad temporal de la córnea (Fig. 1).

La paciente asistió a control el día siguiente, se encontró AVSC OD 20/30 y OI 20/60, colgajo corneal centrado, sin pliegues y entrecara limpia AO, erosión corneal epitelial en mitad temporal de OI (Fig. 2). Se decidió iniciar manejo con moxifloxacino 0,5% cada 12 horas, diclofenaco 0,01% cada 12 horas, carboximetilcelulosa 0,5% cada 3 horas y se colocó lente de contacto blando terapéutico en OI.

El cuarto día postoperatorio (POP) se encontró AVSC OI 20/40, córnea epitelizada con leve inflamación en la entrecara del tercio temporal (Fig. 3). Se hace diagnóstico de queratitis lamelar difusa (DLK). Se retira el lente de contacto, se suspende moxifloxacino, diclofenaco y se adiciona esteroide tópico cada 6 horas.

En el octavo día POP la paciente refiere dolor OI, se encontró AVSC OI 20/50-1, en la biomicroscopia se observó lesión epitelial en la periferia del *flap* en los meridianos de 3 a 5, elevada y de aspecto dendriforme. Se hace diagnóstico de queratitis herpética epitelial, por lo cual se inició manejo con aciclovir ungüento al 3% cada 3 horas y se disminuyó la frecuencia de aplicación del esteroide.

Cuatro días después, en duodécimo día POP, hay mejoría del dolor, se encontró AVSC OI 20/50, en la biomicroscopia se observa queratitis punteada superficial difusa leve y disminución del tamaño de la lesión dendriforme anteriormente descrita, pero persiste defecto epitelial en el borde del colgajo corneal en el meridiano de las cinco. Como nuevo hallazgo se observa epitelización de la entrecara en la periferia en el meridiano de las cinco. Para mejorar el defecto

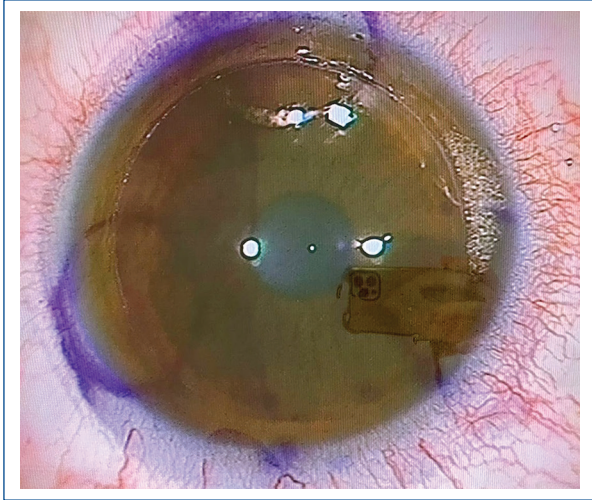


Figura 1. Impregnación de córnea con violeta de genciana OI.

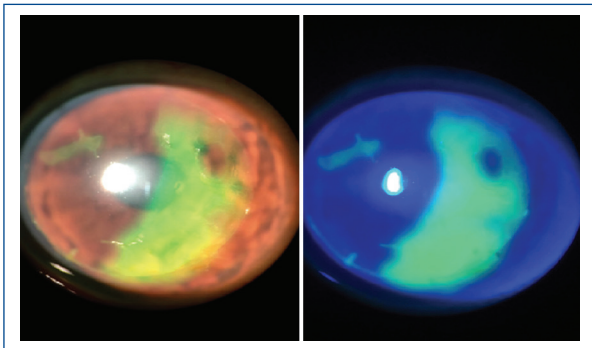


Figura 2. Erosión corneal epitelial OI, con tinción fluoresceínica positiva.

epitelial se decide colocar lente de contacto blando por una semana.

La paciente asiste nuevamente a control a los 26 días de su POP, venía previamente con mejoría clínica, había completado esquema de manejo con aciclovir. Se encuentra AVSC OI 20/50, en la biomicroscopia queratitis punteada superficial mitad inferior leve y nueva lesión epitelial elevada en la periferia del colgajo corneal en el meridiano de tres a cuatro con tinción positiva de fluoresceína. Se decidió reiniciar manejo con aciclovir ungüento en OI cada 3 horas. Se cita a control en tres días.

Al mes POP se encuentra AVSC OI 20/40, se observa mejoría de la lesión epitelial en un 50%. Se decide espaciar el aciclovir ungüento a cada 6 horas por tres días más y luego cada 12 horas en OI hasta el próximo control.

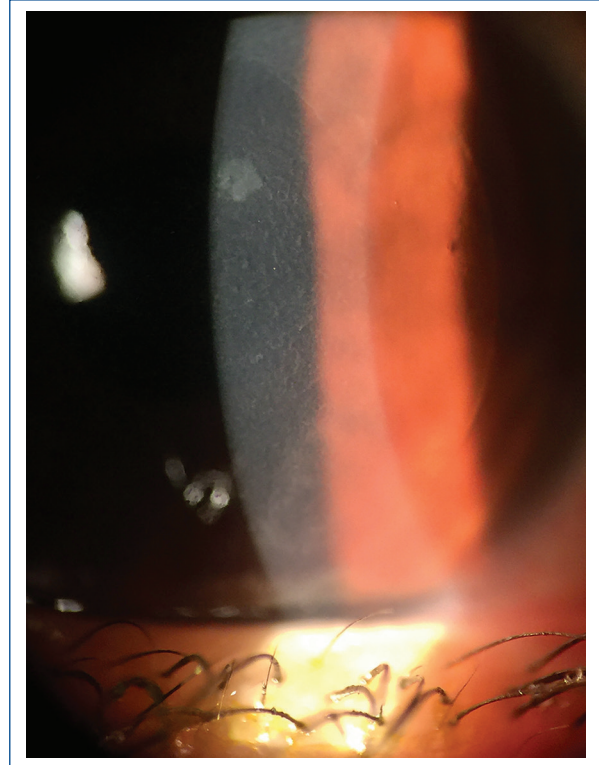


Figura 3. Queratitis lamelar difusa OI.

Se valora nuevamente un mes y 16 días después de la intervención, se encuentra AVSC OI 20/40, en la biomicroscopia se observa queratitis punteada superficial mitad inferior leve con compromiso del eje visual y mejoría de lesión epitelial en un 90%. Se disminuye la frecuencia de aplicación de aciclovir ungüento y se ordena usar por una semana más y continuar con hialuronato de sodio al 0,4% libre de preservantes cada 3 horas.

A los tres meses de POP se encuentra AVSC OI 20/20, se observa queratitis punteada superficial en tercio inferior de intensidad leve en OI. Se realiza un test de Schirmer 1 sin anestesia en AO de 15 mm a los 5 minutos, se continúa manejo con lubricante ocular.

Finalmente, la paciente mejoró de las diferentes patologías corneales y logró una buena visión sin corrección en AO.

Discusión

La violeta de genciana se ha venido utilizando en marcadores para procedimientos en oftalmología como queratoplastia, cirugía refractiva o implante de lente intraocular tórico. Aunque se ha considerado que la

violeta de genciana a las concentraciones utilizadas es una sustancia poco tóxica, existe evidencia clínica y experimental que sugiere que puede llegar a ser tóxica para el epitelio corneal cuando se utiliza en cantidades mayores a las normalmente usadas. Asimismo, la absorción del tinte se relaciona con la concentración del colorante inicial, el tiempo de contacto, la temperatura y el pH⁵.

El marcador Codman Surgical Marker Pen utiliza un vehículo a base de alcohol que incluye propilenglicol, el marcador Securline Surgical Skin Marker contiene un agente de dispersión con etilenglicol y el marcador Viscot Twin Tip Marker contiene alcohol propan-2-ol (isopropílico)⁵.

En un estudio realizado por Ballantyne et al. se encontró que la violeta de genciana en conejos producía blefaritis, edema y necrosis de la conjuntiva, queratitis y elevación de la presión intraocular^{7,8}. Melles et al. describieron una mayor incidencia de edema corneal tras la inyección de solución de violeta de genciana en la cámara anterior del ojo humano durante la cirugía de catarata⁹. Chang et al., en un estudio realizado igualmente en conejos, describieron daño celular en el endotelio corneal posterior a la exposición a violeta de genciana y mostró una relación dosis-respuesta¹⁰. En un estudio realizado por Hadden et al. se examinaron una serie de casos de DLK después de LASIK causado por un tipo de marcador quirúrgico. Evaluaron 522 pacientes, a los cuales se les realizó Femto-LASIK utilizando un marcador quirúrgico, en este caso Codman Surgical Marker Pen, para la realineación precisa del colgajo. Se evidenció, tres semanas después del procedimiento, DLK en 49 pacientes (9,4%) y ningún caso en los que no se utilizó marcador⁶.

No encontramos reportes publicados de toxicidad corneal utilizando el marcador Viscot Twin Tip Marker.

Sin embargo, este marcador fue utilizado en el caso que estamos reportando, desencadenando una serie de efectos patológicos en la córnea. El primer evento fue la erosión corneal epitelial ocasionada por la cantidad anormalmente alta de colorante que entró en contacto con el epitelio de la córnea. Luego se produjo queratitis lamelar difusa, posiblemente por el efecto tóxico de uno o más de los componentes de la tinta en el marcador quirúrgico. Posteriormente apareció una lesión herpética epitelial en la periferia del colgajo corneal, probablemente desencadenada por el uso de esteroide tópico. Finalmente se produjo una epitelización de la entrecara en el meridiano donde estaba ubicado el defecto epitelial.

Nuevos marcadores con tintas diferentes a la violeta de genciana se han comenzado a producir y se espera que sean menos tóxicos para el tejido corneal (Purple ink without Gentian Violet-US Patent 11,203,697-Viscot Medical, LLC, East Hanover, NJ, EE.UU.), esto debido a la evidencia científica que indica que la violeta de genciana como marcador para uso en oftalmología puede causar toxicidad en la córnea.

Consideraciones éticas

Este reporte de caso cumple con lo estipulado en la Declaración de Helsinki. La información necesaria se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica del paciente que presentó múltiples complicaciones posterior al uso del marcador de violeta de genciana post-Femto-LASIK. Se realizó el previo diligenciamiento del consentimiento informado por parte de la paciente. Al ser un reporte de caso, donde solo se realizó el manejo convencional para las patologías que presentó la paciente, y de acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación se encuentra bajo la categoría Sin riesgo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

O.P.: ideación de reporte de caso, médico de cabecera de la paciente, revisión de referencias y redacción del artículo. N.M-C.P.: sustracción de datos del expediente médico, descripción del tratamiento de la paciente, revisión de referencias y redacción del artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Maley AM, Arbiser JL. Gentian violet: a 19th century drug re-emerges in the 21st century. *Exp Dermatol*. 2013;22(12):775-80.
2. Wise ES, Cheung-Flynn J, Brophy CM. Standard surgical skin markers should be avoided for intraoperative vein graft marking during cardiac and peripheral bypass operations. *Front Surg*. 2016;3:36.
3. Ide T, Yoo SH, Kymionis GD, Perez VL, Goldman JM, O'Brien TP. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK): effect of nontoxic gentian violet marking pen on DSAEK donor tissue viability by using vital dye assay. *Cornea*. 2008;27(5):562-4.
4. Donthineni PR, Vaddavalli PK. Dye-based identification of the orientation of tissue for Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: A laboratory-based study. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(7):1741-5.
5. Rosman M, Chua WH, Tseng PS, Wee TL, Chan WK. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with surgical marker pens. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(6):974-9.
6. Hadden OB, McGhee CN, Morris AT, Gray TB, Ring CP, Watson AS. Outbreak of diffuse lamellar keratitis caused by marking-pen toxicity. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(7):1121-4.
7. Ray VL, Cronin KM, Walter KA. Corneal edema after descemet membrane stripping automated endothelial keratoplasty with the use of gentian violet staining. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(7):927-8.
8. Ballantyne B, Gazzard MF, Swanston DW. Proceedings: Eye damage caused by crystal violet. *Br J Pharmacol*. 1973;49(1):181P-182P.
9. Melles GR, de Waard PW, Pameyer JH, Houdijn Beekhuis W. Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(1):7-9.
10. Chang YS, Tseng SY, Tseng SH, Chen YT, Hsiao JH. Comparison of dyes for cataract surgery: part 1, cytotoxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(4):792-8.