



Síndrome tóxico del segmento anterior: investigación de un brote

M. Sarobe Carricas^a, G. Segrelles Bellmunt^a, L. Jiménez Lasanta^b y A. Iruin Sanz^a

^aServicio de Farmacia. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

^bServicio de Oftalmología. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

Resumen

Introducción: En los últimos años se ha descrito una complicación asociada a la cirugía de cataratas, el síndrome tóxico del segmento anterior. Es un proceso inflamatorio que aparece en las primeras horas tras la cirugía, de carácter no infeccioso y que generalmente se resuelve bien con corticoides tópicos si el tratamiento se instaura con prontitud. En el presente trabajo se describe este síndrome y se analizan las posibles causas de un brote que tuvo lugar en nuestro centro y que afectó a 5 pacientes.

Métodos: Se creó un grupo de investigación en el centro que revisó todos los procedimientos implicados, puesto que las causas del síndrome pueden ser múltiples. Se analizaron desde los métodos de lavado y esterilización de material hasta los medicamentos y sustancias utilizadas que pudieron ser causa del brote. Entre estos últimos, se revisaron las sustancias elaboradas en el servicio de farmacia, en especial la solución salina irrigadora, utilizada en todos los casos.

Resultados: Los resultados bioquímicos, microbiológicos, de pH, osmolaridad y de endotoxinas indicaron que las soluciones elaboradas en el servicio de farmacia eran correctas.

Discusión: Dado que los resultados de los análisis de las sustancias empleadas eran correctos, corroborados con su reintroducción sin efecto adverso alguno, se llegó a la conclusión de que el brote más bien estaría relacionado con el proceso de lavado previo a la esterilización del instrumental utilizado en la cirugía, ya que no se estaban siguiendo las recomendaciones de uso de agua destilada y estéril para este fin, sino que, por el contrario, se estaba utilizando agua corriente de la red.

Palabras clave: Síndrome tóxico del segmento anterior. Cirugía de cataratas. Solución BSS. Complicaciones de la cirugía de cataratas. Endoftalmitis. Lavado de instrumental quirúrgico intraocular.

Toxic anterior segment syndrome (TASS): studying an outbreak

Introduction: An effect associated with cataract surgery known as Toxic Anterior Segment Syndrome (TASS) has been reported in recent years. It is an inflammatory non-infectious process which appears within the first few hours after surgery and generally resolves well with topical steroids if the course of treatment is started promptly. In this paper we describe the syndrome and analyze the possible causes for the TASS outbreak that occurred in our hospital and affected 5 patients.

Methods: As the syndrome may be due to multiple causes, the members of a research team created at the hospital reviewed all the procedures involved. The washing and sterilization methods applied to the materials were analyzed, as well as the drugs and substances used which might have caused the outbreak. We verified the substances prepared by the Pharmacy Department, specially the irrigating solution which was used in all the cases.

Results: According to the results obtained in the biochemical, microbiological, pH, osmolarity and endotoxins assays, the solutions prepared by the Pharmacy Department were all correct.

Discussion: Since the results obtained in the analyses of the substances used were correct and no adverse effect was observed after the re-administration of the substances, we may conclude that the outbreak would be related to the washing process performed previously to the sterilization of the instrumentation used in the surgery, mainly because the recommendation to use distilled and sterile water for this purpose was not followed and, on the contrary, tap water continued to be used.

Key words: Toxic anterior segment syndrome. Cataract surgery. Balanced salt solution. Complications of cataract surgery. Endophthalmitis. Cleaning of intraocular surgical instruments.

Se presentó una comunicación sobre el brote en el Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología: Andonegui J, Jiménez L, Aliseda D, Lameiro F. Descripción de un brote de síndrome tóxico del segmento anterior después de cirugía vítrea. 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Las Palmas de Gran Canaria, 26-27 de septiembre de 2007.

Correspondencia: Maite Sarobe Carricas.

Servicio de Farmacia. Hospital de Navarra.

C/ Irunlarrea 3. 31008 Pamplona. Navarra. España.

Correo electrónico: msarobec@cfnavarra.es

Recibido: 19-12-07 **Aceptado:** 27-11-08

INTRODUCCIÓN

La cirugía oftálmica de cataratas es, en este momento, un proceso rápido, relativamente sencillo y, en la mayoría de los casos, con resultados de éxito^{1,2}. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un efecto adverso asociado a este tipo de cirugía, el síndrome tóxico del segmento anterior (STSA)³⁻⁷. Se trata de un proceso inflamatorio que comienza en las primeras 12-48 h posteriores a la cirugía de catarata o del segmento anterior del ojo, está limitado al segmento anterior del ojo, los cultivos y tinción de Gram son negativos y responde al tratamiento con esteroides².

La estructura más afectada suele ser el endotelio corneal y las características clínicas que presenta son: edema corneano de limbo a limbo; daño endotelial amplio; inflamación del segmento anterior; depósitos de fibrina; aumento de las células blancas; incluso hipopión (pus en la cámara anterior entre la cornea y el iris); pupilas dilatadas e irregulares que posteriormente se cierran y difícilmente se dilatan, y daño en la malla trabecular con aumento casi constante de la presión intraocular. Los síntomas más frecuentes son visión borrosa con o sin dolor ocular^{2,3,8-11}.

Se considera que la incidencia del STSA es del 0,1 al 2%^{7,12}. Afortunadamente, los casos graves con secuelas son muy poco habituales y los casos leves mejoran en un par de semanas y a menudo pasan desapercibidos.

El STSA se debe a un problema de toxicidad, no de esterilidad. En principio, cualquier sustancia colocada en la cámara anterior del ojo puede resultar tóxica.

En el diagnóstico, es importante diferenciarlo de la endoftalmitis bacteriana para realizar un correcto abordaje terapéutico^{2-4,7,8,13}.

Si se sospecha de un STSA, se instaurará cuanto antes tratamiento esteroide tópico (p. ej., prednisolona acetato 1%) cada hora, de lo contrario, los daños pueden llegar a ser permanentes. No se puede descartar una endoftalmitis hasta que la respuesta a los esteroides tópicos es clara, es el test definitivo de diagnóstico^{2,3,7,13}.

El objetivo del presente trabajo es determinar las posibles causas de un brote de STSA que tuvo lugar en nuestro centro, la posible implicación del servicio de farmacia, así como la revisión del síndrome, dado el carácter emergente de éste.

MÉTODOS

En marzo de 2007, el servicio de oftalmología notificó 5 casos de STSA que tuvieron lugar en pacientes sometidos a cirugía vitreoretiniana en 2 sesiones quirúrgicas consecutivas (2 y 3 casos, respectivamente), y llevadas a cabo por diferentes oftalmólogos.

Se creó un grupo de investigación, integrado por personal de los servicios de gestión de calidad y medicina preventiva, higiene hospitalaria, oftalmología, quirófano, unidad de esterilización y farmacia, que analizó todos los factores que pudieron ser

causa de los STSA. Se estudiaron los métodos de lavado y esterilización de material, los medicamentos y soluciones empleadas, y el personal implicado en todos los procesos.

En lo que respecta a farmacia, se investigaron las sustancias elaboradas en el propio servicio: solución de irrigación BSS (solución salina balanceada) y cefuroxima intracamerular. De modo cauteloso, se adquirió solución BSS comercial y se cambiaron los lotes de cefuroxima utilizada.

Las soluciones oftálmicas deben ser estériles, indoloras (factor que suele estar en función de su pH) y neutras (isotónicas con su flujo lagrimal)^{14,15}. Por ello se repitieron los análisis de pH (pH-metro Beckman, modelo 50-pH Meter), osmolaridad (Osmo Station™, modelo OM-6050) y se realizaron cultivos microbiológicos (en placas agar-sangre durante 5 días) del lote de la solución BSS utilizada, así como de todos los lotes disponibles. Se analizaron los mismos parámetros en la solución BSS comercial, así como en la cefuroxima intracamerular.

Por otro lado, se determinó la concentración de endotoxinas de las sustancias mediante el método de gelificación del lisado de amebocitos del cangrejo de herradura, *Limulus polyphemus*. No se encontraron concentraciones estándares máximas de endotoxinas descritas para la solución BSS. De hecho, en un brote ocurrido en Estados Unidos a finales de 2005 se encontraron con el mismo problema¹⁶. Según la Real Farmacopea Española, las preparaciones para irrigación no deben contener más de 0,5 UI de endotoxinas por mililitro¹⁷. Con relación a cefuroxima, al no disponer de límites de endotoxinas para administración intracamerular, se tomó como máxima la concentración para administración intravenosa, según Farmacopea Española, 0,1 UI/mg.

En cuanto al instrumental quirúrgico, se utilizaba, en lo posible, material desechable. A pesar de ello, se tuvo que utilizar instrumental reesterilizado en todos los casos, por lo que se analizó su método de lavado y esterilización. Éste se lavaba de modo exhaustivo, primero de forma manual y después se introducía en una lavadora de ultrasonidos, utilizando en todo momento agua de la red. El material se sometía a un secado con aire medicinal filtrado antes de su esterilización por el método Sterrad® (mezcla de peróxido de hidrógeno y gas plasma).

Se realizó una revisión de los equipos de esterilización y se constató que funcionaban correctamente. Por otra parte, se revisó el instrumental quirúrgico, fabricado todo en acero inoxidable o titanio, por lo que, en principio, no debería generar residuos por su oxidación en el proceso de esterilización.

El grupo de investigación pidió al servicio de farmacia que realizara un análisis de endotoxinas del agua que en ese momento había en la cubeta de la lavadora de ultrasonidos y de la toma directa de la red.

RESULTADOS

En principio se presumió que nuestros pacientes presentaban una endoftalmitis infecciosa, y a los primeros se les realizó con urgencia una vitrectomía, cultivos microbiológicos y se trataron

con antibióticos intravítreos. Tras los resultados negativos de los cultivos microbiológicos de los primeros pacientes y la valoración de la clínica, se llegó a la conclusión de que se trataba de 5 casos de STSA. Se trataron con corticoides tópicos, llegando a resolverse satisfactoriamente los cuadros a los 4-7 días. En uno de ellos se produjo un desprendimiento de retina (tabla 1).

Los análisis de las sustancias mostraron los siguientes resultados:

- A. Análisis de la solución BSS elaborada en la farmacia y también de la solución comercial (tabla 2).
- B. Análisis de cefuroxima intracamerular 10 mg/ml en salino.
 - pH: 7,58.
 - Osmolaridad: 330 mOsm/l.
 - Resultados microbiológicos: cultivo negativo.
 - Análisis de endotoxinas: < 0,1 UI/mg.
- C. Análisis del agua utilizada para lavado previo a la esterilización del instrumental: no se pudo sacar ninguna conclu-

sión, dado que se carecía de referencias y recomendaciones de endotoxinas en el agua destinada para este uso. Los valores que se obtuvieron se encontraban entre 10 y 20 UI/ml. Como referencia, el límite máximo de endotoxinas en el agua para inyectables es de 0,25 UI/ml.

DISCUSIÓN

El STSA es un síndrome que se ha identificado en los 2 últimos años. El elevado número de casos notificados ha llevado a la creación, en Estados Unidos, de la TASS Task Force de la Asociación Americana de Cirugía Refractiva y de Cataratas (ASCRS)⁶. En Estados Unidos tuvo lugar una alerta a finales de 2005 asociada con la aparición de endotoxinas en una solución BSS comercial^{4,16}. Posteriormente se ha tenido constancia de 90-100 casos entre marzo y mayo de 2006¹⁸ en Estados Unidos, y también se detectaron casos en Canadá, como en el Hospital Scarborough de Toronto, con 5.000 operaciones anuales, donde se tuvo que cerrar un quirófano⁵. Otro hospital, de Montreal, tuvo 14 casos de STSA en un día (marzo 2006)⁷.

Tabla 1. Características clínicas e intraoperatorias de los pacientes

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico preoperatorio	Intervención	Sustancias intraoculares utilizadas	Utilización de material reesterilizado con gas plasma	Complicaciones
1	75	Mujer	Membrana epirretiniana y catarata	Vitrectomía, facoemulsificación e implante de LIO	BSS, viscoelástico, adrenalina, cefuroxima, azul triptán	Sí	No
2	80	Mujer	Hemorragia vítrea	Vitrectomía	BSS	Sí	No
3	70	Varón	Membrana epirretiniana	Vitrectomía	BSS; azul triptán	Sí	No
4	66	Varón	Subluxación de LIO	Vitrectomía y sutura a iris de LIO	BSS, cefuroxima	Sí	Desprendimiento de retina
5	56	Varón	Hemorragia vítrea y catarata	Vitrectomía, facoemulsificación e implante de LIO	BSS; viscoelástico, adrenalina, cefuroxima, bevacizumab	Sí	No

BSS: solución salina balanceada; LIO: lente intraocular.

Tabla 2. Resultados de los análisis de la solución salina balanceada (BSS)

Parámetro	BSS elaboración propia			BSS comercial (lote 124108)	Estándares
	Lote 8F7*	Lote 6M7	Lote 15M7		
pH	7,2	7,7	7,81	6,99	4,5-11,5 ¹⁴ 7,4-9,4 sin dolor ocular ¹⁵
Osmolaridad (mOsm/l)	289	280	286	300	300 (200-400) ¹⁴ 290 ¹⁵
Cultivos microbiológicos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	–
Determinación electrolitos	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Según fórmula
Análisis de endotoxinas	< 0,5 UI/ml	< 0,5 UI/ml	< 0,5 UI/ml	< 0,5 UI/ml	< 0,5 UI/ml ¹⁷

* Lote utilizado cuando tuvo lugar el brote de síndrome tóxico del segmento anterior.

Tabla 3. Causas conocidas de síndrome tóxico del segmento anterior^{2,11}

Soluciones irrigadoras o dispositivos viscoquirúrgicos
Composición química incompleta
pH inadecuado (< 6,5 o > 8,5)
Osmolaridad inadecuada (< 200 o > 400 mOsm)
Conservantes o aditivos (p. ej., antibióticos, medicación dilatadora)
Contaminantes del instrumental oftálmico
Residuos de detergentes (de ultrasonido, jabones, limpiadores enzimáticos)
Lipopolisacáridos bacterianos u otros residuos de endotoxinas
Residuos iónicos metálicos (cobre, hierro)
Dispositivos viscoelásticos desnaturalizados
Medicamentos oculares
Concentración errónea del medicamento
pH inadecuado (< 6,5 o > 8,5)
Osmolaridad inadecuada (< 200 mOsm o > 400 mOsm)
Vehículos con pH u osmolaridad inadecuados
Conservantes en la solución medicamentosa
Lentes intraoculares
Compuestos para pulir y/o abrillantar
Compuestos para su limpieza y esterilización

Como se puede observar (tabla 3), las causas pueden ser múltiples, y las sustancias implicadas con mayor frecuencia son las soluciones irrigadoras y los medicamentos, los cuales deberán estar libres de conservantes^{2-4,7-8,16}.

En aquel momento se revisaron todas las sustancias utilizadas. Desde farmacia se analizaron los procesos de elaboración de la solución BSS y de cefuroxima intracamerular, aunque esta última se descartó por no ser coincidente en todos los casos ocurridos. Tras comprobar que los análisis eran correctos, se reintrodujo la solución BSS de elaboración propia, y se volvieron a utilizar los mismos lotes de viales de cefuroxima, sin que tuviera lugar ninguna reacción.

Sin embargo, según la bibliografía encontrada, la mayoría de casos de STSA está relacionada con la limpieza y esterilización del instrumental^{6,19}. El lavado inadecuado lleva a la incompleta eliminación de residuos, como los viscoelásticos que, combinados con detergentes o limpiadores enzimáticos, o desnaturalizados en el proceso de esterilización, pueden acabar desencadenando un STSA^{2,19}.

También pueden ser causa de STSA los restos de esterilizantes químicos, residuos de detergentes enzimáticos, y la contaminación bacteriana o por endotoxinas del agua del baño de ultrasonidos^{2,6,7,10,19}. Aunque las bacterias son destruidas en el proceso de esterilización, los lipopolisacáridos que constituyen las endotoxinas permanecen². Además, el mantenimiento inadecuado de los sistemas de esterilización puede ser causa de STSA¹².

Se consideró como posible causa el agua empleada para el lavado del instrumental en la cubeta de ultrasonidos y su posterior

aclarado. Según la bibliografía, ésta debe ser desionizada, destilada o estéril^{2,8,19}, y en cantidad abundante.

Como conclusión, y gracias a los resultados obtenidos en el análisis de las sustancias, se puede descartar como causa la solución BSS, teniendo como prueba definitiva su reintroducción. Si parece más probable el hecho de utilizar agua corriente de la red para el lavado y aclarado del instrumental. Aunque hasta el momento no se han detectado más casos de STSA, no se ha podido identificar ninguna causa como definitiva.

Las medidas que se han tomado en el centro a partir de aquel momento han sido la modificación del tipo de agua utilizada para el tratamiento del material (destilada y estéril) y la adquisición de más instrumental para asegurar un lavado más exhaustivo.

El brote de STSA ha servido para que todo el personal implicado conozca el síndrome, y esté concienciado y preparado ante un nuevo brote de STSA.

Bibliografía

- Jacobs DS. Cataract [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2007 [citado, 19 Oct 2007]. Disponible en: http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=priophth/5669&selectedTitle=1~52&source=search_result
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. J Cataract Refract Surg. 2006; 32:324-33.
- Holland SP, Morck DW, Lee TL. Update on toxic anterior segment syndrome. Curr Opin Ophthalmol. 2007;18:4-8.
- ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery) and ASOA (American Society of Ophthalmic Administrators). Toxic anterior segment syndrome (TASS) alert [urgent communication] 2006 Apr [citado, 03 Abr 2007]. Disponible en: <http://www.ascrs.org/emails/www/ASCRSurgentCommunicationTASS.htm>
- Eye disease prompts Toronto cataract surgery centre to close. CBC News. 2006 Nov 15 [citado, 03 Abr 2007]. Disponible en: <http://www.cbc.ca/health/story/2006/11/15/eye-tass.html>
- Mamalis N, Edelhauser H, Hellinger W, Kamal K, Industry Representatives (ASCRS Adhoc TASS Task Force members). Toxic anterior segment syndrome (TASS) outbreak. Final Report. ASCRS Press Releases. 2006 Sept 22 [citado, 03 Abr 2007]. Disponible en: http://www.ascrs.org/press_releases/Final-TASS-Report.cfm
- Muscarella LF. Risk factors for toxic anterior segment syndrome (TASS). The Q-Net™ Monthly [revista electrónica]. 2007;13:1-4 [citado, 03 Abr 2007]. Disponible en: http://www.myendosite.com/cms/files/January_February_2007_ID2532.pdf
- Edelhauser HF, Dawson DG. TASS: What every anterior segment surgeon needs to know. Cataract & Refractive Surgery Today. 2006;Jul: 49-50.
- Werner L, Sher JH, Taylor JR, Mamalis N, Nash WA, Csordas JE, et al. Toxic anterior segment syndrome and possible association with ointment in the anterior chamber following cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2006;32:227-35.
- Ünal M, Yücel I, Akar Y, Öner A, Altın M. Outbreak of toxic anterior segment syndrome associated with glutaraldehyde after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2006;32:1696-701.
- Moshirfar M, Whitehead G, Beutler BC, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome after Verisyse iris-supported phakic intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2006;32:1233-7.
- Hellinger WC, Hasan SA, Bacalis LP, Thornblom DM, Beckmann SC, Blackmore C, et al. Outbreak of toxic anterior segment syndrome following cataract surgery associated with impurities in autoclave steam moisture. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:294-8.
- Olson RJ. TASS versus endophthalmitis. Cataract & Refractive Surgery Today. 2006;Jul:51-2.

14. Lloyd AV Jr. Compounding ophthalmic preparations. *Int J Pharm Compound*. 1998;1:184-8.
15. Buenestado C, Valdivia ML, Atienza M. Formulación magistral de medicamentos oftálmicos tópicos. *El Farmacéutico Hospitales*. 1997;86:22-30.
16. Berke SJ, Nelson RB, Pontacolone LR. Balanced salt solution and TASS. *Cataract & Refractive Surgery Today*. 2006;Jul:67-9.
17. Real Farmacopea Española. 3.^a ed., 3.0. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Boletín Oficial del Estado; 2005.
18. Mamalis N (ASCRS Adhoc TASS Task Force member). Causes of TASS outbreak remain elusive. ASCRS Press Releases. 2006 Jun 22 [citado 03 Abr 2007]. Disponible en: http://www.ascrs.org/press_releases/Causes-of-TASS-Outbreak-Remain-Elusive.cfm
19. ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. Special Report. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:105-10.