



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN
– IETSI**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS
BIOMÉDICOS**

**INFORME Nº 107 EVALUACIÓN DE LA CONCETRACION OPTIMA DEL
AZUL DE TRIPAN PARA LA TINCION DE LA CAPSULA ANTERIOR DEL
CRISTALINO EN LA CIRUGIA DE CATARATA**

SETIEMBRE, 2017

EQUIPO REDACTOR:

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Lic. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente de Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Dr. Abel Angeles Casana - Jefe del Servicio de Oftalmología – Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
4. Dra. Janet Osorio del Castillo - Jefe del Servicio de Oftalmología- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
5. Dra. Doris Quiroz Cerna - Jefe del Servicio de Oftalmología- Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
6. Dr. Rubén Eliseo Valle Rivadeneyra – Médico evaluador de tecnologías sanitarias



Conflicto de interés

El responsable del presente informe declara no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al instrumento evaluado.

Fuente de financiamiento

Seguro Social de Salud-EsSalud



CONTENIDO

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes.....	5
3. Metodología.....	6
4. Resultados.....	8
5. Discusión.....	15
7. Conclusiones.....	17
8. Anexo.....	18
9. Bibliografía.....	19



I. RESUMEN

- Las tinciones capsulares constituyen uno de los mayores avances en la cirugía oftálmica al permitir la tinción de la cápsula anterior del cristalino en las cirugías de catarata.
- El azul de tripán se utiliza en los casos en los que no se visualiza de forma adecuada la cápsula anterior del cristalino cuando el reflejo rojo es pobre o nulo.
- Diferentes estudios señalan que el azul de tripán es un colorante eficaz y seguro para la tinción de la cápsula anterior del cristalino.
- En la presente revisión se evaluó las diferencias en la efectividad entre las distintas concentraciones del azul del tripán.
- Los resultados muestran que el azul de tripán es una coloración segura y útil para la tinción de la cápsula anterior del cristalino.
- El azul de tripán tiene una amplia ventana terapéutica que permite ser utilizado a distintas concentraciones (0.0125%, 0.06%, 0.1%, 0.4% y 0.6%). Sin embargo, un estudio indicó que la concentración efectiva más baja para teñir el cristalino fue la de 0.1%.



II. ANTECEDENTES

El uso de las tinciones capsulares constituye uno de los mayores avances en la cirugía oftálmica al facilitar el manejo de las cataratas con pobre o nulo fulgor pupilar. Hasta antes de la introducción del azul de tripán, se realizaron diferentes ensayos con distintos colorantes con el objetivo de teñir la cápsula anterior del cristalino. Uno de ellos fue la hemocoloración, técnica en la cual se utilizaba la propia sangre del paciente para teñir la cápsula anterior. Esta técnica no fue difundida ampliamente pues no produjo los resultados esperados (1). Posteriormente (1996), se introdujo la técnica de tinción capsular con fluoresceína, pero los resultados no fueron favorables y la técnica fue poco difundida (2). Dos coloraciones que surgieron como alternativa a sus predecesores fueron la violeta de genciana y del azul de metileno. Estas tinciones fueron frecuentemente usadas en diferentes procedimientos quirúrgicos; sin embargo, fueron abandonadas rápidamente por su potencial toxicidad endotelial (3). En 1998, se introdujo el verde de indocianina al 0,5% y un año después el azul tripán al 0,1%, colorantes que alcanzaron un uso universal para la tinción de la cápsula del cristalino (4).

El azul de tripán tiñe adecuadamente la capsula anterior del cristalino y logra una tonalidad de saturación apropiada para la capsulorrexis (5). En los procedimientos quirúrgicos este colorante ofrece una serie de beneficios. Primero, en cataratas con una midriasis irregular en las que se observa fulgor pupilar inadecuado, la coloración permite contrastar el borde de la capsulorrexis contra el contenido del cristalino (6). Segundo, la coloración proporciona una referencia del borde de la rexis, lo que aumenta la seguridad del acto quirúrgico (5). Tercero, la coloración permite realizar la capsulorrexis en los casos de pupilas pequeñas y tiñe las sustancias exfoliativas en los casos de pseudoexfoliación (7). Cuarto, el uso de este colorante incrementa los índices de seguridad en la práctica de la capsulorrexis anterior y posterior por cirujanos con experiencia como en aquellos en entrenamiento (8,9). Finalmente, esta tinción puede ser utilizado en cirugías combinadas como la de catarata y hemorragia vítrea o en los triples procedimientos (10,11). Todos estos beneficios justifican el uso del azul de tripán en la tinción de la cápsula anterior del cristalino y otros procedimientos en el campo de la oftalmología.

Diferentes estudios señalan que el azul de tripán es un colorante eficaz y seguro para la tinción de la cápsula anterior del cristalino (12). Estos estudios emplean el azul de tripán a diferentes concentraciones mostrando en cada uno de estas presentaciones buena eficacia y mínimos efectos adversos para los pacientes. Actualmente EsSalud planea adquirir el colorante de azul de tripán para su uso en la tinción de la capsula anterior del cristalino en la cirugía de catarata. Por ese motivo se requiere saber cuál es la concentración del azul de tripán más efectiva para teñir dicha estructura ocular. El objetivo de la presente revisión es evaluar las diferencias en la efectividad entre las distintas concentraciones del azul del tripán. Por ese motivo se realizará una revisión de la literatura científica que aporte la evidencia científica necesaria para establecer una conclusión sobre la concentración más efectiva del azul de tripán.

III. METODOLOGIA

3.1 Estrategia de búsqueda

La solicitud de evaluación en el presente trabajo es la siguiente: "Comparar la eficacia de las distintas concentraciones del azul de tripán en la linción de la cápsula anterior del cristalino en la cirugía de catarata". En ese sentido se quiere determinar si existe alguna diferencia entre las distintas concentraciones (Ejm: 0.1%, 1%, 0.06%, etc) en que vienen las presentaciones del azul de tripán. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en Pubmed, Tripdatabase y SciELO. Posteriormente y con fines de identificar ensayos clínicos no publicados o en proceso de conducción realizamos una búsqueda en www.clinicaltrial.gov. Finalmente, se hizo una búsqueda de información en grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de prácticas clínicas tales como The Cochrane Library, Scottish Intercollegiate Guidelines Network y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

3.2 Selección de los términos de búsqueda

3.2.1 Extracción de palabras claves del enunciado de solicitud de evaluación:

Extracción de palabras claves de la solicitud de búsqueda: "Comparar", "eficacia", "concentraciones", "azul de tripán", "cirugía", "oftalmología".

3.2.2 Verificación que los términos extraídos son usados regularmente en el lenguaje científico.

Este paso se llevó a cabo mediante dos procedimientos. Primero, los términos extraídos en el paso anterior fueron introducidos en los diccionarios de términos científicos de PubMed (MeSH) y de la Biblioteca Virtual de Salud (DeCS) con el objetivo de conocer si estos términos eran usados comúnmente en el lenguaje científico. Luego, los términos propuestos por estas librerías fueron extraídos para la construcción de estrategias de búsqueda.

- Comparación: "comparative Study" (MeSH) y "estudio Comparativo" (DeCS).
- Eficacia: "Treatment outcome" (MeSH) y Eficacia (DeCS).
- Concentración: Ningún término liberado.
- Azul de tripán: "tryptan blue" (MeSH) y "Azul de Tripano" (DeCS).
- Catarata: cataract (MeSH) y catarata (DeCS).
- Cirugía: "surgery" (MeSH) y "cirugía" (DeCS).
- Oftalmología: Ophthalmology (MeSH) y Oftalmología (DeCS).
- Operación de catarata: "cataract extraction" (MeSH) y "extracción de catarata" (DeCS).

3.3.3 Incremento del número de palabras claves.

Las palabras claves que figuran en los diccionarios bibliográficos ayudan a identificar los artículos solicitados. Sin embargo, no son totalmente exhaustivos ya que las búsquedas en bases bibliográficas también proporcionan los artículos por los términos que aparecen en otros segmentos del manuscrito como el título o el resumen. Por ese motivo se condujo una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando los términos recolectados en el paso anterior y se leyeron los títulos y resúmenes de los artículos que más se acercaban al tópico de estudio. De esta búsqueda, se encontró que otros términos frecuentemente usados en los artículos fueron: "coloring agents" (MeSH), "Dye" y "colorante". En base a la terminología colectada en este paso y en el anterior se construyeron estrategias de búsquedas con el uso de los conectores booleanos "OR", "AND" y "NOT". Asimismo se utilizaron los MeSH tags "[MESH]", "[TW]" y "[TI]" para tener una mayor especificidad al momento de buscar artículos sobre el tópico solicitado y para que el término de búsqueda aparezca en el título del manuscrito. La lista general de términos y de estrategias de búsqueda que se utilizaron se encuentra en la sección de anexos.

3.3 Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron los artículos científicos de tipo observacional, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, y metanálisis.



IV. RESULTADOS

De la revisión bibliográfica se encontraron artículos que reportaron la eficacia y seguridad del azul de tripán para la tinción de la cápsula anterior del cristalino y a su vez estudios que analizaron la eficacia y seguridad del azul de tripán a diferentes concentraciones. Ambos tipos de estudios fueron incluidos en la sección de resultados; asimismo, la conclusión es elaborada en base a la información proporcionada por ambos tipos de publicaciones.

Saini y colaboradores (2003) (13) realizaron un estudio que evaluó la eficacia clínica del azul de tripán 0.1% (blurthex®) para la ejecución de la capsulorrexis anterior y posterior de la cirugía de la catarata pediátrica. Los investigadores realizaron un estudio prospectivo aleatorizado. En el primer grupo (n=19) la capsulorrexis anterior y posterior se realizó sin el uso del azul de tripán, mientras que en el grupo 2 la capsulorrexis se realizó con el uso del azul de tripán intracameral (n=23). Los resultados muestran que en el grupo 1, 14 operaciones de ojo tuvieron una capsulorrexis anterior completa (73.6%) y 10 una capsulorrexis posterior completa (52.6%). En este grupo, en 3 de las 19 operaciones de ojos se tuvo que realizar una membranectomía como procedimiento adicional. En el grupo 2, 21 operaciones de ojo tuvieron una capsulorrexis anterior completa (91.3%) y 19 una capsulorrexis posterior completa (82.6%). En este grupo no se requirió realizar ningún procedimiento quirúrgico adicional. Los autores concluyen que, en los casos de la cirugía de catarata en población pediátrica, la tinción de las cápsulas anterior y posterior con el azul de tripán 0.1% permitió reconocer la cápsula y facilitó la ejecución de la capsulorrexis por lo que sugieren el amplio uso del azul de tripán en este tipo de operaciones. En la tabla se observa que las capsulorrexis realizadas exitosamente fueron más frecuentes en el grupo en el que se utilizó el azul de tripán.

Table 2. Number and percentage of eyes with a complete ACCC and PCCC.

Age (Y)	Number of Eyes (%)			
	Group 1 (No Dye, n = 19)		Group 2 (Dye, n = 23)	
	ACCC	PCCC	ACCC	PCCC
<5	9/13 (69)	7/13 (54)	17/18 (94)	16/18 (89)
5-10	3/4 (75)	2/4 (50)	3/4 (75)	2/4 (50)
>10	2/2 (100)	1/2 (50)	1/1 (100)	1/1 (100)

ACCC = anterior continuous curvilinear capsulorhexis; PCCC = posterior continuous curvilinear capsulorhexis



Marques y colaboradores (2011) (14) desarrollaron un estudio que evaluó la hipótesis de que el uso del azul de tripán permite magnificar la córnea en la cirugía de catarata. En el estudio se incluyeron pacientes (n=8) en los cuales se le iba a realizar una facoemulsificación con la colocación de un lente intraocular. Después de teñir la cápsula anterior con el azul de tripán al 0.1% y de ejecutar la capsulorrexis, la cápsula anterior extraída fue colocada sobre la superficie de la córnea. Se evaluó y midió la relación entre los bordes de la cápsula anterior extraída y la apertura de la capsulorrexis intracameral, el efecto de la magnificación corneal fue claramente demostrado y calculado mediante método lineales. Los resultados muestran que la magnificación promedio de la córnea fue de 20.88% usando métodos lineales con un área de magnificación promedio de 47.53%. Los autores concluyen que la capsulorrexis realizada mediante la aplicación del azul de tripán es útil para magnificar el tamaño de la córnea permitiendo diseñar un tamaño de apertura deseado. En la tabla se observa la diferencia entre el diámetro de la cápsula extraída y el diámetro de la apertura de la córnea en cada uno de los 8 pacientes que participaron del estudio.

Table 1

Corneal magnification using linear method

Case Number	Excised Anterior Capsule Diameter (mm)	CCC diameter (mm)	Corneal Magnification (%)
1	5.5	6.8	23.64
2	5.4	6.1	12.96
3	4.8	5.7	18.75
4	5.1	6.0	17.64
5	4.1	5.2	26.83
6	4.0	5.0	25.00
7	4.5	5.5	22.23
8	5.0	6.0	20.00
Average	4.75	5.78	20.88



Gupta y colaboradores (2013) (15) desarrollaron un trabajo con el objetivo de evaluar la utilidad y seguridad de la coloración de azul de tripán para la tinción de la cápsula anterior en la cirugía de catarata. En el estudio se incluyó a pacientes con catarata unilateral en estado de maduras e hipermaduras. En todos los casos se utilizó 0.2 ml de 0.1% de azul de tripán para teñir la cápsula anterior y en todos los casos se realizó una capsulorrexis curvilínea continua. De la misma forma, en todas las operaciones se insertó un lente intraocular. Los resultados muestran que al final de los procedimientos, postoperatorio inmediato y de un periodo de seguimiento de 3 meses no se llegaron observar reacciones adversas, tales como aumento de la presión intraocular o inflamación de la cámara anterior. Los indicadores intraoperatorios que evidenciaban la seguridad del colorante

fueron: el colorante puede ser fácilmente retirado (wash out), el colorante tiñe solo la cápsula anterior del cristalino, y el colorante no altera la visión quirúrgica a través del microscopio durante la cirugía ya sea recubriendo el endotelio o causando nubosidad en la córnea. Los autores concluyen que la tinción de azul de tripán de la cápsula anterior del cristalino fue una intervención segura y efectiva que ayuda a completar la capsulorrexis curvilínea continua en cataratas maduras e hipermaduras. Adicionalmente, los autores concluyen que el uso de azul de tripán al 0.1% no causó ningún tipo de toxicidad al endotelio o en otras estructuras intraoculares.

Chang y col. (2005) (16) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la citotoxicidad endotelial de la córnea por las tinciones usadas en la cirugía de catarata. Las células endoteliales de la córnea de conejos blancos de Nueva Zelanda fueron expuestos por 1 minuto a varios tipos de tinciones: indocianina verde, azul de metileno, violeta de genciana, fluoresceína sódica, y azul de tripán. Los cambios estructurales en las células endoteliales de la córnea después de la exposición a la tinción fueron evaluados por microscopia de luz y microscopia de transmisión de electrones. El daño celular fue evaluado a distintas concentraciones de azul de tripán: 0.01%, 0.10%, 0.20% y 0.40%. Los resultados muestran indocianina verde al 0.25%, el azul de metileno a 0.20%, la violeta de genciana 0.01%, azul de tripán al 0.40%, y la fluoresceína sódica al 10% no inducen daño a las células endoteliales de la córnea. Sin embargo, las siguientes consideraciones se deberían tener en cuenta. Primero, la citotoxicidad in vivo puede ser diferente que la observada in vitro. Teóricamente, las células endoteliales de la córnea in vivo pueden ser más resistentes a daño citotóxico inducido por colorantes que en células cultivadas. Segundo, aunque existen muchas similitudes entre las córneas de los conejos con la de los seres humanos, las células endoteliales de la córnea de conejo pueden regenerar después de un daño, mientras que el endotelio corneal humano se recupera por medio de crecimiento de tamaño y migración de células endoteliales. Los autores concluyen que la exposición al azul de tripán por un minuto a las concentraciones de 0.01%, 0.10%, 0.20% y 0.40% parecen ser igual de seguras al no producir efectos citotóxicos en las células endoteliales de córnea de conejo cultivadas, lo cual sugiere que este colorante tiene una amplia ventana terapéutica (diferencia entre las dosis terapéutica y la dosis tóxica). En la figura se observa que el porcentaje de daño celular es similar en las distintas concentraciones del azul de tripán.



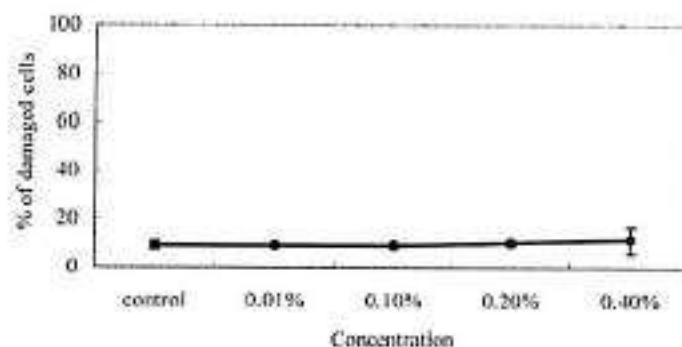


Figure 4. Mean percentages ($\pm$ SD) of damaged cells after 1-minute exposure to various concentrations of TB ($n = 3$). There were no significant differences from the percentages in the control group.



Chang y colaboradores (2005) (17) condujeron un estudio que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de varias tinciones para teñir la cápsula anterior del cristalino con el objetivo de facilitar la capsulorrexis durante la cirugía de catarata. Diferentes concentraciones de indocianina verde, azul de metileno, violeta de genciana, fluorescina sódica, y azul de tripán se usaron para teñir el cristalino de conejos *in vitro*. Después de la exposición por un minuto, cada tinción fue evaluada usando un sistema de puntuación semicuantitativa en el cual cero representó “no tinción/no contraste” entre la cápsula y el córtex, y cuatro representó “excelente tinción/remarcable contraste” entre la cápsula teñida y la corteza. Se consideró “la concentración efectiva más baja” para capsulorrexis a la concentración más baja de colorante con una puntuación de 4. Los resultados muestran que la concentración efectiva más baja para capsulorrexis para el azul de tripán fue de 0.10%. Asimismo, una concentración superior de azul de tripán disminuyó el contraste entre la cápsula y la corteza y fueron consideradas menos efectivas para capsulorrexis. El estudio tiene la limitación que la cápsula anterior del cristalino de los conejos es más elástica que la del cristalino de los seres humanos. Una segunda limitación es que no existe opacidad del cristalino de los conejos, y en la práctica clínica, las cataratas podrían disminuir el contraste entre la cápsula del cristalino y la corteza. Finalmente, los autores concluyen que el azul de tripán a una concentración de 0.10% es apropiada para la tinción de la cápsula anterior para la capsulorrexis. En la tabla se observa los puntajes de la escala semicuantitativa para cada una de las concentraciones de los colorantes puestos a prueba.

Table 2. Surgeon's scores for visibility of the capsule margin for capsulorhexis in rabbit eyes in vitro.

Dye	Concentration (%) / Score			
ICG	0.0025/0	0.025/0	0.25/4	0.50/4
MB	0.001/0	0.01/1	0.10/4	1.00/2
GV	0.001/0	0.01/4	0.10/2	1.00/1
TB	0.001/0	0.01/1	0.10/4	0.40/2
FS	0.63/1	1.25/4	2.50/3	5.00/2

FS = fluorescein sodium; GV = gentian violet; ICG = indocyanine green; MB = methylene blue; TB = trypan blue

Yetik y colaboradores (2002) (18) desarrollaron un estudio con el objetivo de determinar la concentración más baja de azul de tripán que tiñe la cápsula anterior del cristalino de manera satisfactoria para desarrollar un capsulorhexis curvilínea continua. Los investigadores diluyeron el colorante azul de tripán 0.1% (Vision blue ®) con una solución salina (BSS ®) para formar cuatro concentraciones de colorante al 0.05%, 0.025%, 0.0125% y 0.00625%. El volumen de cada concentración de tinción para teñir la cápsula anterior del cristalino fue de 0.1 cc. Cada concentración del colorante fue aplicada usando la técnica clásica de burbuja de aire o una técnica en la cual la coloración fue inyectada bajo hialuronato sódico 3.0%, condroitin sulfato 4.0% dentro de la superficie de la cápsula anterior usando una burbuja de aire para reformar la cámara anterior (técnica viscoelástica). Cada una de las concentraciones del azul de tripán fue aplicada en un total de 10 ojos, 5 ojos por medio de la técnica de burbuja de aire y 5 por medio de la técnica viscoelástica. Los resultados muestran que el azul de tripán a una concentración tan baja como de 0.0125% tiñó la cápsula anterior del cristalino satisfactoriamente. El azul de tripán a una concentración de 0.00625% no produjo una capsulorhexis curvilínea continua satisfactoria. En adición, se encontró que la técnica viscoelástica fue más rápida, segura y fácil de desarrollar que la técnica de la burbuja de aire. Los autores concluyen que una concentración inferior a 0.1% fue efectiva en teñir la cápsula anterior del cristalino por lo que no fue necesario utilizar este colorante a altas concentraciones. Por lo tanto, dado que el azul de tripán es un colorante potencialmente carcinogénico y tiene efectos adversos a largo plazo desconocidos se debería utilizar la concentración efectiva

más baja. En la tabla se observa los resultados de la aplicación de azul de tripán a diferentes concentraciones mediante la técnica de la burbuja de aire y la viscoelástica.

Table 1. Surgeon evaluation of the 2 staining techniques with 4 trypan blue concentrations.

Dye Concentration (%)	Under Viscoelastic Material			Under an Air Bubble		
	Ability to Perform Technique	Staining the Anterior Capsule	Ability to Perform CCC Without Viscoelastic Exchange	Ability to Perform Technique	Staining the Anterior Capsule	Ability to Perform CCC
0.05	+++	***	++	++	***	+++
0.025	+++	***	+++	++	***	+++
0.0125	+++	**	+++	++	**	+++
0.00625	+++	*	+	++	*	+

- = difficult; +++ = intermediate; +++ = easy; * = faint; ** = intermediate; *** = good.

Van Dooren y colaboradores (2005) (19) realizaron un estudio que buscó cuantificar la toxicidad del azul de tripán sobre las células corneales humanas de acuerdo al tiempo de exposición y concentración. Los autores desarrollaron tres experimentos in vitro. En el primer experimento, se expuso los fibroblastos de córnea humana cultivadas al azul de tripán (0.0001% a 0.1%) en dos medios de cultivo (EMEN y PBS) de 15 minutos a 24 horas. La citotoxicidad fue evaluada mediante la técnica de MMT. En el segundo experimento se evaluó las córneas humanas en EMEN expuestas al azul de tripán (0.001% a 0.1%) por un tiempo de 24 horas. La sobrevivencia de las células fue evaluada morfológicamente y por la densidad celular. En el tercer experimento se comparó morfológicamente la viabilidad endotelial de las córneas humanas después de la exposición al azul de tripán al 0.1% por 5 a 30 minutos en comparación a córneas control. Los resultados de la investigación muestran que en el experimento 1, el azul de tripán en ENEM no fue significativamente tóxico a una concentración de 0.005% o más bajo. Altas concentraciones fueron tóxicas pero solo a una exposición de azul de tripán de al menos 6 horas. En PBS, se observó una significativa toxicidad después de una exposición por 30 minutos o más de 0.1% de azul de tripán. Concentraciones bajas de azul de tripán fueron tóxicas después de exposiciones prolongadas. En el experimento 2 se encontró que exposiciones a 0.01% y 0.1% de azul de tripán por 24 horas causó una significativa pérdida de la densidad celular. A bajas concentraciones, el endotelio fue afectado solo morfológicamente. En el experimento 3, la morfología endotelial cambió en las córneas control y después de una exposición al azul de tripán al 0.1% por un tiempo de 5 minutos. El estudio concluye que el azul de tripán fue tóxico in vitro en el endotelio corneal y en fibroblastos de la córnea cuando se las expuso a altas concentraciones y a exposiciones prolongadas de azul de tripán. La conclusión final del estudio es que a concentraciones usadas comúnmente en las cirugías de catarata, el azul de tripán es seguro para las células de la córnea. Sin embargo, a altas concentraciones o exposiciones prolongadas se debe tomar precauciones.

V Jhanji y colaboradores (2011) (20) realizaron un trabajo en el cual revisaron información sobre las tinciones utilizadas en cirugía oftálmica. Los autores reportan que se han desarrollado varios estudios que evalúan la concentración del azul de tripán requerida para teñir efectivamente la cápsula anterior del cristalino de conejos para capsulorrexsis. Estos estudios usan el azul de tripán a concentraciones de 0.001%, 0.01%, 0.1% y 0.4% por un tiempo de 60 segundos. Se encontró que una concentración mínima de 0.1% fue suficiente para teñir apropiadamente la cápsula anterior del cristalino. Contrario a estos encuentros, un segundo estudio encontró que incluso una concentración de azul de tripán tan baja como de 0.0125% fue suficiente para teñir la cápsula. De forma general, en la literatura que investiga el uso del azul de tripán para teñir la cápsula anterior del cristalino se observa que utilizan concentraciones de este colorante al 0.0125%, 0.06%, 0.1%, 0.4% y 0.6%. Los autores reportan que la elección de la concentración del azul de tripán en los estudios citados parece estar relacionados a la disponibilidad de distintas formulaciones. Estos resultados realizados en laboratorio son respaldados por estudios clínicos donde el azul de tripán no ha provocado un incremento significativo de la presión intraocular, incremento en la inflamación intraocular, engrosamiento de la córnea o una disminución en el conteo de células endoteliales.

Rodríguez y colaboradores (2009) (21) realizaron un estudio sobre las tinciones en las cirugías oftálmicas. Entre sus resultados, los autores encuentran una serie de artículos que evalúan el uso del azul de tripán en la tinción de la cápsula anterior del cristalino para la cirugía de catarata. Los autores encuentran que el azul de tripán es un colorante ampliamente utilizado en la cirugía de catarata en la tinción de la cápsula anterior por los beneficios que ofrece en el intraoperatorio y por los efectos adversos mínimos que ocurren tras su uso. Los autores encuentran que en diferentes estudios se han utilizados concentraciones de azul de tripán en concentraciones que van desde 0.0125 a 0.5%. El estudio reporta que la mayoría de estudios clínicos prefieren el uso de 0.1% de azul de tripán para teñir la cápsula anterior del cristalino incluso cuando la coloración ha mostrado su efectividad a concentraciones tan bajas como de 0.06%. (La lista completa de estudios donde se utiliza el azul de tripán a diferentes concentraciones se puede observar en la página 582 del presente artículo incluido en la sección de anexos del presente informe)

V. DISCUSION

EL azul de tripán es un colorante ampliamente utilizado en cirugías oftalmológicas. Este colorante se usó inicialmente para la evaluación de la viabilidad endotelial de la córnea del donador justo antes de la cirugía de queratoplastia. Actualmente, el azul de tripán es utilizado como un colorante en el reconocimiento de la cápsula anterior del cristalino dada su alta afinidad por esta estructura. Actualmente, existe en el mercado diferentes concentraciones de azul de tripán que vienen a diferentes concentraciones, por ese motivo, en la presente revisión se revisó la información concerniente sobre la concentración de azul de tripán que es más efectiva en la tinción de la cápsula anterior del cristalino para la cirugía de catarata.

Diferentes trabajos de investigación muestran consistentemente que el azul de tripán es una coloración segura y útil para la tinción de la cápsula anterior del cristalino (12). Estos trabajos muestran que el azul de tripán a una concentración 0.1% es segura para la tinción de la cápsula anterior en casos de población pediátrica (13), población adulta (12), en casos de cataratas maduras e hiper maduras (15), y para el procedimiento de magnificación de la córnea.(15) Uno de los más importantes trabajos que respalda la eficacia y seguridad del azul de tripán es el reporte de la Academia Americana de Oftalmología que evaluó la literatura existente sobre este tema y mostró con un nivel de evidencia de III (serie de casos y reporte de casos, o estudios de cohortes o caso y controles pobremente desarrollados) que el azul de tripán es efectivo en la tinción de la cápsula anterior; adicionalmente, basado en un nivel de evidencia de II (estudios de cohortes o caso y controles bien desarrollados y ensayos clínicos pobremente desarrollados) reportó que este colorante es seguro en la cirugía de catarata (12).

En lo referente al objetivo de la presente revisión de si existe alguna diferencia entre las distintas concentraciones del azul de tripán, los estudios muestran que este colorante puede ser utilizado en un amplio rango de concentraciones conservando su seguridad y eficacia. El estudio que evaluó la seguridad del azul de tripán a las concentraciones de 0.01%, 0.10%, 0.20% y 0.40% mostró que el colorante a cada uno de estas concentraciones fue igual de segura al no producir efectos citotóxicos en las células endoteliales de la córnea de conejo (16). Por otro lado, un segundo trabajo que buscó determinar la concentración efectiva más baja del azul de tripán para la tinción de la cápsula anterior encontró que la concentración de 0.10% era la más apropiada para la tinción de esta estructura (17). Sin embargo, un tercer estudio mostró que incluso el azul de tripán a una concentración de 0.0125% tiñó la cápsula anterior del cristalino satisfactoriamente (18). De forma general, la literatura muestra que el azul de tripán es utilizado a concentraciones 0.0125%, 0.06%, 0.1%, 0.4% y 0.6%. Los autores refieren que la elección de la concentración del colorante en los estudios citados parece estar relacionados solo a la disponibilidad de las distintas formulaciones.

La actual revisión presenta las siguientes limitaciones. Primero, los estudios que evalúan la seguridad y eficacia del azul de tripán a diferentes concentraciones fueron realizadas in vitro en modelos animales. Los modelos experimentales utilizados en estos estudios tienen la ventaja que permite realizar evaluaciones e intervenciones experimentales; sin

embargo, tienen la limitación de la inferencia de los resultados dado la diferencias entre los tejidos celulares de los seres humanos con la de los conejos. Segundo, no se encontraron estudios que hayan evaluado uno a uno las distintas concentraciones del azul de tripán en la capacidad de teñir la cápsula anterior del cristalino. Este tipo de estudios podría haber brindado información fehaciente sobre la concentración del azul de tripán la cual es más eficiente para la tinción de la cápsula anterior. Finalmente, la mayoría de los estudios que existen en el presente tema corresponden a revisiones, reportes de casos o series de casos, siendo escasos los ensayos clínicos que hayan evaluado sistemáticamente los beneficios del azul de tripán. Aun así, la información concerniente a la eficacia y seguridad del azul de tripán es consistente y favorable hacia su uso.



VII. ANEXOS

7.1 Lista de términos de búsqueda

"comparative Study" (MeSH), "estudio Comparativo" (DeCS), "Treatment outcome" (MeSH), Eficacia (DeCS), "trypan blue" (MeSH), "Azul de Tripaño" (DeCS), cataract (MeSH), catarata (DeCS), "surgery" (MeSH), "cirugía" (DeCS), Ophthalmology (MeSH), Oftalmología (DeCS), "cataract extraction" (MeSH) y "extracción de catarata" (DeCS).

7.2 Extracción de búsqueda

("comparative Study" [MeSH] OR "Treatment outcome" [MeSH]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [MeSH] OR Dye [TW]) AND (cataract [MeSH] OR surgery [MeSH] OR Ophthalmology [MeSH] OR "cataract extraction" [MeSH])

("comparative Study" [MeSH] OR "Treatment outcome" [MeSH]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [MeSH] OR Dye [TW]) AND (cataract [MeSH] OR surgery [MeSH] OR Ophthalmology [MeSH] OR "cataract extraction" [MeSH]) AND ("trypan blue" [TI])

("comparative Study" [MeSH] OR "Treatment outcome" [MeSH]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [MeSH] OR Dye [TW]) AND (cataract [MeSH] OR surgery [MeSH] OR Ophthalmology [MeSH] OR "cataract extraction" [MeSH]) AND ("trypan blue" [TI]) AND Review [PT]

("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [MeSH] OR Dye [TW]) AND (cataract [MeSH] OR surgery [MeSH] OR Ophthalmology [MeSH] OR "cataract extraction" [MeSH]) AND ("trypan blue" [TI]) AND Review [PT]

("comparative Study" [TW] OR "Treatment outcome" [TW]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [MeSH] OR Dye [TW]) AND (cataract [MeSH] OR surgery [MeSH] OR Ophthalmology [MeSH] OR "cataract extraction" [MeSH])

("comparative Study" [MeSH] OR "Treatment outcome" [MeSH]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [TW] OR Dye [TW]) AND (cataract [TW] OR surgery [TW] OR Ophthalmology [TW] OR "cataract extraction" [TW])

("comparative Study" [MeSH] OR "Treatment outcome" [MeSH]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [TW] OR Dye [TW]) AND (cataract [TW] OR surgery [TW] OR Ophthalmology [TW] OR "cataract extraction" [TW]) AND ("trypan blue" [TI])

("comparative Study" [MeSH] OR "Treatment outcome" [MeSH]) AND ("trypan blue" [MeSH] OR "coloring agents" [TW] OR Dye [TW]) AND (cataract [TW] OR surgery [TW] OR Ophthalmology [TW] OR "cataract extraction" [TW]) AND ("trypan blue" [TI]) AND Review [PT]

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Cimetta D, Gatti M, Lobianco G. Haemocoloration of the anterior capsule in white cataract. *Eur J Implant Refract*. 1995;7:184-5.
2. Hoffer KJ, McFarland JE. Intracameral subcapsular fluorescein staining for improved visualization during capsulorhexis in mature cataracts. *J Cataract Refract Surg*. 1993 Jul;19(4):566.
3. Brouzas D, Droutsas D, Charakidas A, Malias I, Georgiadou E, Apostolopoulos M, et al. Severe toxic effect of methylene blue 1% on iris epithelium and corneal endothelium. *Cornea*. 2006 May;25(4):470-1.
4. 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 Jan;25(1):7-9.
5. Canadian Ophthalmological Society Cataract Surgery Clinical Practice Guideline Expert Committee. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for cataract surgery in the adult eye. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 2008 Oct;43 Suppl 1:S7-57.
6. de Waard PWT, Budo CJ, Melles GRJ. Trypan blue capsular staining to "find" the leading edge of a "lost" capsulorhexis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):271-2.
7. Hosseini H, Nowroozzadeh MH, Razeghinejad MR, Ashraf H, Salouti R, Ashraf MJ. Anterior lens capsule has more affinity to trypan blue in patients with pseudoexfoliation. *Eye Lond Engl*. 2011 Sep;25(9):1245-6.
8. Dada T, Ray M, Bhartiya P, Vajpayee RB. Trypan-blue-assisted capsulorhexis for trainee phacoemulsification surgeons. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Apr;28(4):575-6.
9. Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Hoddinott DS, Apple DJ. Dye-enhanced cataract surgery. Part 2: learning critical steps of phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Jul;26(7):1060-5.
10. Yamamoto N, Ozaki N, Murakami K. Trypan-blue- and endoillumination-assisted phacoemulsification in eyes with vitreous hemorrhage during combined cataract and vitreous surgery. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2005 Dec;219(6):338-44.
11. Ozkiris A, Arslan O, Cicik E, Köylüoğlu N, Evereklioglu C. Open-sky capsulorhexis in triple procedure: with or without trypan blue? *Eur J Ophthalmol*. 2003 Dec;13(9-10):764-9.
12. Jacobs DS, Cox TA, Wagoner MD, Ariyasu RG, Karp CL, American Academy of Ophthalmology, et al. Capsule staining as an adjunct to cataract surgery: a report from the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):707-13.

13. Saini JS, Jain AK, Sukhija J, Gupta P, Saroha V. Anterior and posterior capsulorhexis in pediatric cataract surgery with or without trypan blue dye: randomized prospective clinical study. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Sep;29(9):1733-7.
14. Marques F, Marques M, Osher R. New technique to demonstrate corneal magnification using trypan blue in cataract surgery. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(4):235-7.
15. Gupta R, Sharma A, Kailwoo S, Sharma H. Trypan Blue Dye as an Adjunct to Cataract Surgery. *Kj Sci*. 2013;15(3):125-8.
16. Chang Y-S, Tseng S-Y, Tseng S-H, Chen Y-T, Hsiao J-H. Comparison of dyes for cataract surgery. Part 1: cytotoxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Apr;31(4):792-8.
17. Chang Y-S, Tseng S-Y, Tseng S-H. Comparison of dyes for cataract surgery. Part 2: efficacy of capsule staining in a rabbit model. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Apr;31(4):799-804.
18. Yetik H, Devranoglu K, Ozkan S. Determining the lowest trypan blue concentration that satisfactorily stains the anterior capsule. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Jun;28(6):988-91.
19. van Dooren BTH, Beekhuis WH, Pels E. Biocompatibility of trypan blue with human corneal cells. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2004 May;122(5):736-42.
20. Jhanji V, Chan E, Das S, Zhang H, Vajpayee RB. Trypan blue dye for anterior segment surgeries. *Eye Lond Engl*. 2011 Sep;25(9):1113-20.
21. Rodrigues EB, Costa EF, Penha FM, Melo GB, Bottós J, Dib E, et al. The use of vital dyes in ocular surgery. *Surv Ophthalmol*. 2009 Oct;54(5):576-617.