

5- FLUORURACILO EN EL MANEJO POST-QUIRURGICO DEL PTERIGION RECIDIVANTE. ESTUDIO PILOTO

*Dr. Luis E. Villalobos Gómez
Dr. José Alberto Dejuk*

RESUMEN

El pterigión, poco estudiado por su aparente benignidad, constituye uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en nuestro medio. Además su recidiva post-quirúrgica es alta y de difícil manejo. En el presente estudio prospectivo se comparan dos grupos de pacientes con pterigiones recidivantes que se les practicó resección quirúrgica. El grupo I (n=11) recibió 5- fluoruracilo como terapia coadyuvante durante ocho días postquirúrgicos, el grupo II (n=10) sirvió como control y no recibió la droga. Ambos grupos fueron valorados mediante técnicas oftalmoscópicas el primer día postoperatorio, luego a los 4, 8, 15, 30, 90 y 180 días.

Un 63,6% (p=0.17) de los pacientes del grupo I mostró buenos resultados a seis meses, contra un 40% de los pacientes del grupo II. Los efectos adversos de la droga fueron mínimos y no mostraron secuela alguna.

Se concluye, que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo que no se considera al 5-fluoruracilo útil en las condiciones actuales, en el manejo post-quirúrgico sistemático de estos casos.

SUMMARY:

The pterigia, apparently benign lesions are very frequent in our country and constitute an important ophthalmological problem. Furthermore its surgical recurrence is high with difficult management. In this prospective study two groups of patients with recurrent pterigia that underwent surgical resection are compared. The group I (n=11) received subconjunctival 5-fluoracil during eight days after surgery, the group II (n=10) did not receive the drug (control group).

A 63.6% (p=0.17) of group I showed good results six months after surgery against 40% of good results on group II. secondary reactions were minimal and no consequences at all.

In conclusion there is no statistical difference between both groups of the present study, so 5-fluoracil is not useful in this condition for the management of this condition.

INTRODUCCION

Los pterigiones son plieques triangulares de conjuntiva bulbar y tejido fibrovascular que crecen e invaden la córnea (2). Su localización es horizontal ya sea nasal o temporal a la córnea; por ello y por ser más frecuentes en los países próximos al ecuador, su fisiopatología se ha ligado fuertemente a un fenómeno de exposición actínica (rayos ultravioleta) y también a otros fenómenos ambientales como polvo y viento. Estos factores se cree provocan una reacción inflamatoria secundaria y el desarrollo del tejido anormal (5).

En nuestro medio, por nuestra latitud geográfica y características de nuestra campiña, el pterigión constituye uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes, que tiende a ser menospreciado por su aparente benignidad. Su manejo debe de ser conservador con indicaciones precisas para su excisión quirúrgica, esto se debe a su alto índice de recidiva que en la mayoría de las series se estima en alrededor de un 40% (6) y que en nuestro país a pesar de no existir estadísticas al respecto es igual sino mayor.

El pterigión recidivante usualmente se comporta en forma más agresiva que el pterigión primario, con invasión corneal en corto tiempo y en forma extensa. El tejido cicatricial prolifera rápidamente a partir del borde libre conjuntivotenoniano, invadiendo la córnea en poco tiempo, algunas veces en pocas semanas. Por ello se han intentado numerosas variaciones de la técnica quirúrgica, y aloinjertos conjuntivales (con resultados irregulares e imprecisos). Se han empleado además tratamientos complementarios con B-irradiación y también con Trietilentiofosforamida. Los seguidores de la B-irradiación con Estroncio-90, consideran que la recidiva baja considerablemente mediante su uso, sin embargo las complicaciones secundarias como la necrosis aséptica de la esclera y córnea, cataratas, queratinización corneal y formación de telangiectasis, hacen su uso peligroso y muy molesto para el paciente (11). La Trietilentiofosforamida ha sido utilizada también en el postoperatorio de estos pacientes (10), sin embargo sus efectos adversos son múltiples y van desde reacciones alérgicas hasta despigmentación permanente de piel y párpados.

No podemos quedarnos cruzados de brazos ante este problema que afecta a muchos costarricenses, debemos intentar encontrar nuevas soluciones a este problema. De tal forma se decidió utilizar el 5-fluoruracilo en el postoperatorio de estos pacientes, claro está basado en los estudios que se mencionarán a continuación. Esta antigua droga es una pirimidina fluorinada, droga antimetabólica que ha sido utilizada sistémica y tópicamente como agente antineoplásico desde hace más de 15 años. En el campo de la oftalmología fueron Blumenkranz et-al (4) quienes demostraron que esta droga inhibe la proliferación de fibroblastos "in vitro", más recientemente Mallick KS. et-al (12) han encontrado resultados similares. Posteriormente el mismo Blumenkranz utilizó la droga transoperatoriamente en el manejo de la vitreoretinopatía proliferativa. Tiempo después Gressel, Parrish et-al (7) utilizando un modelo animal, aplicaron la droga para evitar la cicatrización en la cirugía filtrante. Al obtener buenos resultados emplearon el 5-fluoruracilo a razón de 5 mg. por dosis, en el postoperatorio de pacientes con glaucomas de difícil manejo que requerían filtrante (8) (glaucomas pseudofáquicos, neovasculares, uveícticos y reintervenciones quirúrgicas), los resultados han sido muy buenos tomando en cuenta los fracasos previos en estos casos (9). Gracias ha esto, hoy en día se lleva a cabo en E.U.A. un estudio interinstitucional que demostrará en definitiva las bondades de esta droga en el manejo de estos difíciles casos.

Al hacer esta breve reseña sobre el uso del 5-fluoruracilo en oftalmología, vemos que su uso ha estado limitado al manejo trans y postoperatorio de casos de glaucoma y enfermedades del cuerpo vítreo. En la literatura oftalmológica mundial no existen reportes sobre su uso en el manejo del pterigión recidivante. No obstante, dado que estamos ante un fenómeno de cicatrización exuberante con gran proliferación fibroblástica, que queremos combatir para evitar su recidiva, y dado que esta droga ha mostrado utilidad en evitar la proliferación fibroblástica, su uso en estos casos estaría plenamente justificado previo estudio y demostración de su utilidad. De tal forma la motivación en este trabajo piloto, radica en tratar de contestar dos preguntas básicas:

1) ¿Es el 5-fluoruracilo útil en el manejo del pterigión recidivante?

2) ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes al utilizarse en estos casos?

MATERIALES Y METODOS:

Selección de la muestra:

La muestra se seleccionó en el Servicio de Oftalmología del Hospital Calderón Guardia-C.C.S.S. Entre el 1º de diciembre de 1985 y el 28 de febrero de 1986, se seleccionaron 24 pacientes de consulta externa portadores de pterigiones recidivantes que requerían tratamiento, los mismos debían llenar las siguientes características:

- 1) Ser mayor de 25 años
- 2) Un mínimo de dos recidivas por pterigión
- 3) Un período mínimo de 6 meses sin cirugía ocular
- 4) Tener el ojo contralateral sin patología ocular alguna y
- 5) Estar dispuesto a participar en el estudio

A los pacientes que llenaban estas características se les explicó la naturaleza del estudio y las pretensiones del mismo. Con la ayuda de 24 sobres sellados, cada paciente escogió al azar quienes recibirían la droga (n=12), que se constituyó en el Grupo I y quienes no recibirían la droga (n=12) que se constituyó en el Grupo II.

Selección del procedimiento quirúrgico:

El procedimiento quirúrgico fue el mismo para todos los pacientes. Consistiendo en resección simple del pterigión previa anestesia local, sin queratectomía laminar y sin ningún tipo de sutura. Los pacientes del Grupo I recibieron 5-fluoruracilo en forma modificada de los trabajos de Hever, Parrish et-al (8) y de Alvarado Weinreb (1) en cirugía filtrante, quienes a su vez se basaron en los estudios de dosis inhibitoria de fibroblastos "in vitro" hechos por Blumenkranz (4). Los doce pacientes recibieron la droga el día quirúrgico, luego recibieron una dosis diaria hasta completar

ocho dosis. Cada dosis fue de 5 mg. (0.1 ml. sin dilución); la misma se inyectó subconjuntivalmente a 45º del sitio quirúrgico previa aplicación de anestésico tópico (xilocaína 2%), se utilizaron jeringas de tuberculina con agujas calibre 27 x 1/2. Al final de las ocho dosis cada paciente recibió un total de 40 mg. Como se nota en los estudios mencionados previamente (7,8,12) esta dosis es sumamente baja y constituye menos del 1% de un ciclo completo de 5-fluoruracilo sistémico administrado en el curso de dos semanas, esta dosis es tan baja que no se ha encontrado toxicidad sistémica con su uso (7,8,9,12). No se consideró por lo tanto necesario el practicar estudios hematológicos de control.

A todos los pacientes se les suministró colirio de dexametasona más neomicina en recipientes de 5 ml., que debían emplear a partir del primer día postquirúrgico a dosis de una gota cada seis horas en el ojo operado hasta terminar el recipiente. Se les recomendó además medidas de protección mediante el uso de gafas oscuras y evitar sitios polvosos y contaminados.

Seguimiento de los pacientes:

Los pacientes de ambos grupos se valoraron con la ayuda de la lámpara de hendidura en la siguiente forma: El primer día postoperatorio, luego se valoraron a los cuatro, ocho, quince, treinta, noventa y ciento ochenta días. Los objetivos de las valoraciones fue buscar e identificar efectos adversos en los tejidos oculares del segmento anterior del ojo guiado por la sintomatología del paciente, y determinar buenos o malos resultados.

Definición de los resultados:

Los resultados se definieron en las valoraciones de los noventa y cientos ochenta días, siendo esta última la definitiva. Se consideró como buen resultado aquellos pacientes en que el tejido conjuntival cicatricial en el sitio de resección quirúrgica, no se extendía más allá del limbo esclerocorneal y se consideró recidiva aquellos casos en que el tejido conjuntival cicatricial se extendía no menos de un milímetro del limbo esclerocorneal.

RESULTADOS:

Las edades de los pacientes varió en el grupo I entre 26 y 54 años con una media de 36.1, mientras en el grupo II varió entre 25 y 52 años con una media de 37.2. En ambos grupos predominó el sexo masculino (grupo I 66.6% y el grupo II 58.3%). Todos los pacientes se indentificaron como nativos costarricenses (mestizos).

El procedimiento quirúrgico transcurrió sin problemas y no hubo complicaciones transoperatorias en ninguno de los casos, tampoco hubo necesidad de suspender el 5-fluoruracilo en ninguno de los pacientes del grupo I. Tres pacientes, uno del grupo I (8.3%) y dos del grupo II (16.6%) abandonaron el control, el primero se valoró por última vez al mes de operado, los otros dos pacientes no volvieron a control luego de volorarse a los 8 y 15 días de operados respectivamente. La deserción total en el estudio fue de un 12.5%. Estos tres pacientes se excluyeron del estudio para evitar vicios en el análisis estadístico.

Dos (28.5%) de los 7 pacientes con buenos resultados a seis meses en el grupo I eran mayores de 45 años, así como dos (50%) de los cuatro pacientes con buenos resultados a seis meses en el grupo II eran mayores de 45 años.

Los síntomas que presntaron los pacientes de ambos grupos se muestran por frecuencia en la Tabla 1, así como los hallazgos más frecuentes en el examen bajo lámpara de hendidura se presentan en la Tabla 2. La distribución de síntomas y signos en el grupo I, según día de examen se muestra en los gráficos 1 y 2 respectivamente.

Los resultados del procedimiento a 3 y 6 meses definidos como buenos resultados o recidiva se presentan en las Tablas 3 y 4 según grupo. Finalmente se realizó un análisis estadístico de los resultados a seis meses con la ayuda del Test de Fisher, con el fin de mostrar la significancia estadística de los datos obtenidos en el grupo I.

TABLA 1

SINTOMAS POSTOPERATORIOS SEGUN GRUPO Y FRECUENCIA

	Grupo I	Grupo II
	(n = 11)	(n = 10)
Sensación de cuerpo extraño	100 % (11)	70% (7)
Fotofobia	81.8% (9)	40% (4)
Visión borrosa	63.6% (7)	40% (4)
Epífora	45.4% (5)	20% (2)
Sensación de limitación en M.E.O.*	9% (1)	0% (0)

* Movimientos extraoculares.

TABLA 2

HALLAZGOS CLINICOS POSTOPERATORIOS SEGUN GRUPO Y FRECUENCIA

	Grupo I	Grupo II
	(n = 11)	(n = 10)
Hiperemia conjuntival	100 % (11)	100% (10)
Queratitis superficial	72.7% (8)	0% (0)
Hemorragia subconjuntival	36.3% (8)	10% (1)
Quemosis	100 % (11)	20% (2)

TABLA 3

RESULTADOS POSTOPERATORIOS EN EL GRUPO I

	90 días	180 días
Buen resultado	72.7% (8)	63.6% (7)
Recidiva	27.3% (3)	36.3% (4)

TABLA 4

RESULTADOS POSTOPERATORIOS EN EL GRUPO II

	90 días	180 Días
Buen resultado	50% (5)	40% (4)
Recidiva	50% (5)	60% (6)

DISCUSION:

Un 63.6% de los pacientes del grupo I mostraron buenos resultados al final del seguimiento clínico (seis meses) comparado con un 40% en el grupo II (dato este último similar al establecido en estudios previos) (5,10). De esta forma se produce la impresión de que la droga utilizada en el grupo I (5-fluoruracilo) es de gran utilidad como terapia coadyuvante en el manejo del pterigión recidivante. Sin embargo al hacer un análisis estadístico de estos resultados, nos encontramos con que el 63.6% de "buenos resultados" en el grupo I ($p=0.17$) no tiene alta significancia estadística.

Al analizar las posibles causas de estos resultados, nos encontramos con varios factores que podrían haberlos modificado:

Figura 1
EVOLUCION DE LOS SINTOMAS SEGUN DIA DE EXAMEN. GRUPO I

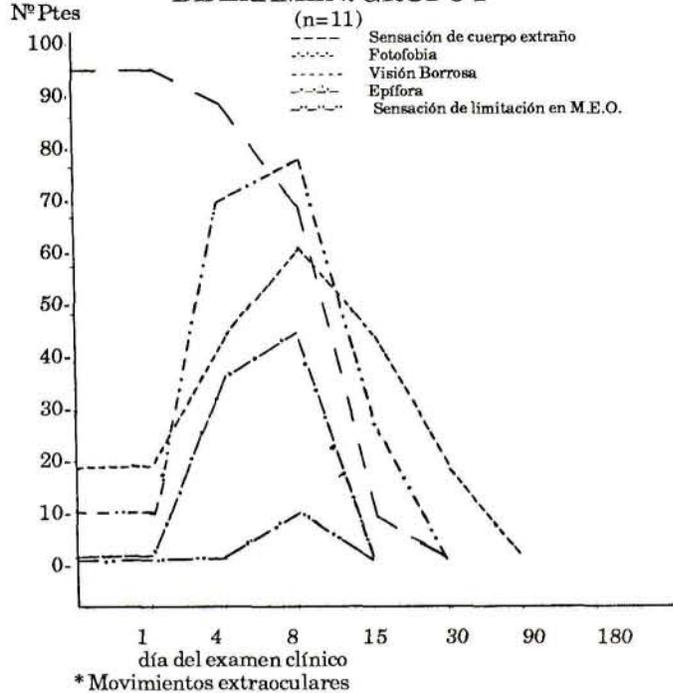
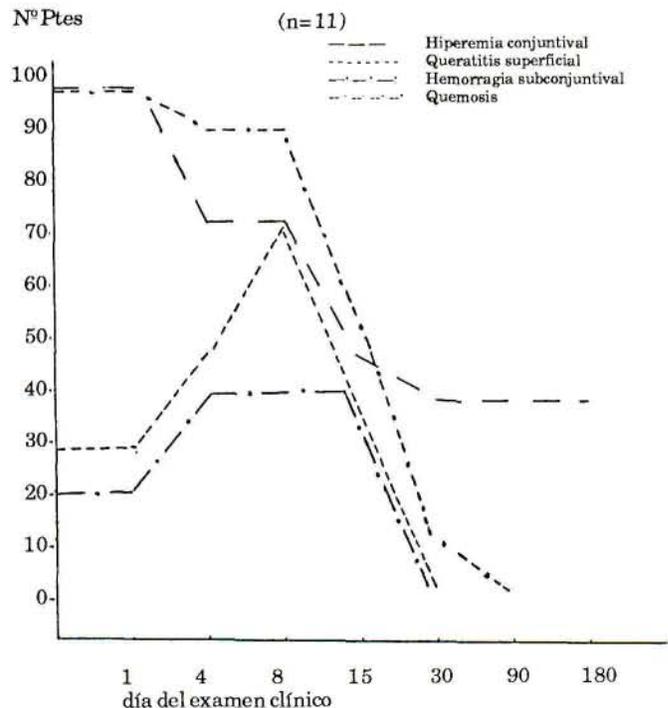


FIGURA 2
EVOLUCION DE LOS HALLAZGOS CLINICOS SEGUN DIA DE EXAMEN. GRUPO I



- 1) La dosis utilizada de 5-fluoruracilo. Esta dosis se basó como se mencionó previamente en los estudios de Gressel, Parrish et-al y de Alvarado Weinreb, sin embargo hubo necesidad de modificarla y de utilizar el medicamento solo por ocho días. Se decidió utilizarlo en esta forma tomando en cuenta que estábamos ante un estudio piloto, que al inyectar la droga a 45° del sitio quirúrgico el nivel local de la misma sería más alto, influyó también en esta decisión la falta de motivación de los pacientes por completar un ciclo diario por quince días.
- 2) La utilización de una aguja calibre 27x1/2 puede relacionarse con pérdida parcial de la droga por el trayecto que deja la misma, sin embargo esto es imposible de evitar y aún Hever, Parrish et-al (8) utilizando agujas calibre 30x1/2 han mencionado la posibilidad de que esto suceda.
- 3) La edad de los pacientes es decididamente importante, ya que como vemos tanto en el grupo I como en el grupo II los pacientes mayores de 45 años obtuvieron buenos resultados. Por ello la capacidad de cicatrización en el paciente joven una vez más impresiona como de gran importancia en la recidiva de estas lesiones; esta vigorosidad en la cicatrización del paciente joven ha sido demostrado por Beauchamp et-al (13).
- 4) A pesar de que los pacientes participantes en el estudio fueron advertidos sobre la importancia en su protección postquirúrgica contra rayos ultravioleta, polvo, humo, etc., es imposible de conocer objetivamente si estas indicaciones se cumplieron a cabalidad, además podría existir una serie de factores ambientales desconocidos que afecten y estimulen el crecimiento de estas lesiones.

El otro punto que debe analizarse según los objetivos del trabajo, es la capacidad de estar droga de provocar reacciones adversas y cuales son las más frecuentes en este tipo de procedimiento. Al comparar los grupos I y II, decididamente los pacientes que recibieron la droga (grupo I) experimentaron mayor sintomatología y signología (como se muestra en los gráficos, ambas están relacionadas), sin embargo ninguno fue un problema

mayor, no se presentaron defectos corneales de lenta recuperación (12) tampoco formación de cataratas u otros fenómeno tóxico del segmento anterior del ojo y no hubo secuela alguna a largo plazo. Esto la convierte en una droga más segura en estos procedimientos que la Trietilentioforamida a la B-irradiación, y las reacciones adversas que se presentaron eran esperadas tomando en cuenta que estamos utilizando una droga citotóxica no selectiva además del trauma diario que significa su inyección. En cuanto a este último punto debemos recordar que la posibilidad de parte de la droga por el trayecto dejado por la aguja 27x1/2 cayendo directamente sobre el epitelio corneal, podría ser factor importante en la alta incidencia de queratitis superficial que mostró el estudio (72.7% de los casos).

CONCLUSIONES:

Todo estudio prospectivo debe permitirnos conocer la utilidad o no de una o más variables introducidas en el mismo. De tal forma en cualquiera de las dos formas los hallazgos son positivos, lo importante es el análisis estadístico de la información obtenida (14), muchos estudios no lo realizan y muestran resultados que impresionan en un sentido pudiendo tener un significado totalmente diferente.

En el caso particular que nos ocupa, se debe concluir que el 5-fluoruracilo no varía en forma significativa la historia postquirúrgica de estas lesiones, que sus efectos adversos sobre el ojo son escasos y no provocan secuela alguna. Al ser este un trabajo piloto del cual no existen precedentes nacionales o extranjeros, la comparación no es factible, sin embargo no podemos conformarnos con estos resultados, deberán venir nuevos estudios con nuevas técnicas quirúrgicas y nuevas formas de aplicación de esta droga en el campo de la oftalmología como son los polímeros ya en experimentación (13), estos la almacenan se colocan en el transoperatorio y la liberan en forma lenta y sostenida sin que el paciente necesite la inyección de la droga.

Finalmente debemos trabajar en un aspecto de vital importancia muchas veces olvidado por todos nosotros, la prevención. Debemos educar al paciente y debemos evitar la cirugía innecesaria en muchos de ellos.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Alvarado J., Weinreb R.: *Contemporary Glaucoma Surgery*. Presentado en la reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología, San Francisco C.A. Nov. 1985.
- 2- American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Ed. American Academy of Ophthalmology. San Francisco Ca. 1986 Section I (15-23), Section 7 (143-157).
- 3- Beauchamp CR., Parks MM.: Filtering Surgery in Children: Barriers to Success. *Ophthalmology* 86: 1979, 170-180.
- 4- Elumenkranz MS., Clafin A., Hajek AS.: Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease; cell culture evaluation. *Arch. Ophthalmology* 1984, 102:598-604.
- 5- Duane Th.: *Clinical Ophthal.* Harper and Row Publishers Inc. Philadelphia 1986, Vol. 4 16:48-50, Vol. 5 6:26-28.
- 6- Grayson M.: *Diseases of the Cornea*, ed. 2 st. Louis, Cv. Mosby Co. 1983, pag. 220-222, 232.
- 7- Gressel MG., Parrish RK. II, et-al: 5-fluoracil and Glaucoma filtering surgery. An animal model. *Ophthalmology* 91: 1984, 378-383.
- 8- Hever DK. II, Gressel MG., et-al: 5-fluoracil and Glaucoma Filtering surgery. A pilot study. *Ophthalmology* 91: 1984, 384-393.
- 9- Hever DK., Parrish RK. II Gressel MG. et-al: 5-fluoracil and Glaucoma filtering surgery. Intermediate follow-up of a pilot study. Presentado en la reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología. New Orleans Nov. 1986.
- 10- Klies W., Pico G.: Thiotepa therapy to prevent postoperative pterigiun recurrence and neovascularization. *Am. J. Ophth.* 76: 1973, 371-373.
- 11- Macfaul PA., Bedford MA.: Ocular complications after therapeutic B-irradiation. *Br. J. Ophth.* 1970 54:237.
- 12- Mallick KS., Hajek AS., Parrish RK! II: 5-fluoracil (5fu) and Cytarabine (Ara-C) inhibition of corneal epithelial cells and conjunctival fibroblast proleferation. *Arch. Ophtha.* 103: 1985, 1398-1402.
- 13- Parel. Jean Marie: Biodegradable polymers. New methods for Temporary Tissue Fixation and Drug Delivery. Presentado en el simposio en Celebración del 25 aniversario del Instituto Bascom Palmer. Miami. 1987, Feb. 19-21.
- 14- U.S. Department of Health and Human Services. *Descriptive Statistics*. 1980, pag. 1-40.

LI CONGRESO MEDICO NACIONAL

ESPECIALIDADES MEDICAS Y QUIRURGICAS
del 27 de noviembre al 3 de diciembre 1988

III SIMPOSIUM LATINOAMERICANO
DE INMUNOLOGIA CLINICA

I CONGRESO CENTROAMERICANO
Y COSTARRICENSE DE GERIATRIA
Y GERONTOLOGIA

I CONGRESO COSTARRICENSE
DE ORTOPEdia Y TRAUMATOLOGIA

sede: CENDEISSS

ASOCIACIONES PARTICIPANTES:

ANESTESIOLOGIA
CARDIOLOGIA
CIRUGIA
DERMATOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA
GASTROENTEROLOGIA
GERIATRIA Y GERONTOLOGIA
INMUNOLOGIA
MEDICINA FISICA Y REHABILITACION
MEDICINA HOMEOPATICA
MEDICINA INTERNA
NEFROLOGIA
OTORRINOLARINGOLOGIA
ORTOPEdia
RADIOLOGIA

informes: COMITE CIENTIFICOS DEL COLEGIO DE MEDICOS
Y CIRUJANOS DE COSTA RICA. teléfono: 32 -3433.
Aptado. Postal 548 - 1000
San José, Costa Rica