

Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival

A. Murcia López, J. Borrás Blasco, M. C. Alvarado Valero¹, A. Navarro Ruiz,
M. González Delgado, J. J. Martínez Toldos¹

Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Resumen

Antecedentes: El objetivo del tratamiento de la neoplasia córneo-conjuntival es la eliminación de la lesión, siendo el más extendido la resección quirúrgica completa del tumor asociado o no a varias hileras de crioterapia. Debido a la elevada tasa de recidivas de este tipo de intervención (9-52%), se hace necesaria la utilización de tratamientos adyuvantes que la reduzcan. Para el tratamiento adyuvante se ha empleado la administración de varios fármacos por vía tópica tales como: la mitomicina-C, el 5-fluorouracilo y el interferón α 2b.

Objetivo: Conocer la experiencia clínica publicada sobre la efectividad de los diferentes tratamientos farmacológicos de la neoplasia córneo-conjuntival.

Estrategia de la búsqueda: Se revisó la información publicada sobre este tema en la base de datos *Medline* (1966-2004), utilizando como palabras clave neoplasia córneo conjuntival, 5-fluorouracilo, mitomicina C e interferón α 2b.

Criterios de selección: Se incluyeron todos los trabajos en los que se expresaba la dosis de fármaco utilizado, la duración del tratamiento, la aparición de efectos adversos y la respuesta clínica obtenida.

Resultados principales: Los artículos publicados en los que se ha utilizado el 5-fluorouracilo son escasos en comparación con los publicados con los otros dos fármacos, presentando una tasa de respuesta del 88% y una tasa de recidivas del 20%. La utilización de mitomicina-C está ampliamente descrita en la literatura médica con una tasa de respuesta del 90% y tasa de recidivas del

13%, pero está asociada a la aparición de efectos adversos en un porcentaje elevado de pacientes. El interferón α 2b, ha sido el último fármaco incorporado para el tratamiento de estas lesiones oculares obteniendo unos resultados en cuanto a respuesta del 100% y un bajo número de efectos adversos, con un tasa de recidivas del 4%.

Conclusiones: La mitomicina C es un fármaco eficaz, pero que se asocia a la aparición de un gran número de efectos adversos, que en algunos casos obligan a suspender el tratamiento. El interferón α 2b presenta unos resultados de eficacia comparables a la mitomicina-C y con un menor número de reacciones adversas, siendo en su mayoría de carácter leve. Queda en un segundo plano la utilización del 5-fluorouracilo.

Palabras clave: Neoplasia córneo-conjuntival. 5-fluorouracilo. mitomicina-C. Interferón α -2b.

Summary

Background: The goal of therapy for corneo-conjunctival neoplasm is lesion removal, with the most widespread procedure being complete tumor resection with or without associated chemotherapy lines. As this sort of procedure entails a high relapse rate (9-52%) the use of adjuvant therapies to reduce the occurrence of relapse becomes a need. The administration of a number of topically administered drugs has been used for adjuvant therapy, including mitomycin C, 5-fluorouracil and interferon α 2b.

Objective: To determine the clinical experience published regarding the effectiveness of the various drug therapies for corneo-conjunctival neoplasm.

Search strategy: Information reported on this topic in the *Medline* database (1966-2004) was searched using corneo-conjunctival neoplasm, 5-fluorouracil, mitomycin C, and interferon α 2b as key words.

Selection criteria: All papers quoting dosage for drugs used, treatment length, adverse effect development, and clinical response obtained were included.

Primary results: Papers reporting the use of 5-fluorouracil are few when compared to those quoting other drugs, with a response rate of 88% and a relapse rate of 20%. The use of mitomycin C is widely described in the medical literature with a response rate of 90% and a relapse rate of 13%, but in associa-

Murcia López A, Borrás Blasco J, Alvarado Valero MC, Navarro Ruiz A, González Delgado M, Martínez Toldos JJ. Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival. *Farm Hosp* 2005; 29: 126-133.

Recibido: 29-06-2004
Aceptado: 03-03-2005

Correspondencia: Joaquín Borrás Blasco. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Camí de L'Almazara, 11. 03203 Elche. Alicante. e-mail: jborrasb@sefh.es

tion with the development of adverse effects in a high percentage of patients. Interferon α 2b is the last drug to be incorporated in the treatment of these ocular lesions, with a response rate of 100% and a low incidence of adverse effects, with a relapse rate of 4%.

Conclusions: Mitomycin C is an effective drug, but its use is associated with a high number of adverse events, some of which may lead to therapy discontinuation. Interferon α 2b has efficacy outcomes comparable to mitomycin C and a lower incidence of adverse effects, which are mostly mild in nature. The use of 5-fluorouracil is relegated to a second-tier status.

Key words: Corneo-conjunctival neoplasm. 5-fluorouracil. Mitomycin C. Interferon α -2b.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial corneal y conjuntival es un término utilizado para designar enfermedades tumorales confinadas al epitelio de la superficie ocular. Dentro de esta definición, se encuentran incluidos conceptos como displasia, carcinoma *in situ* y enfermedad de Bowen, técnicamente es un carcinoma intraepidérmico de células escamosas. El carcinoma *in situ* define a una neoplasia del epitelio córneo-conjuntival con severa displasia y anaplasia de todo el grosor del epitelio, sin rebasar la membrana basal. Son lesiones que presentan escasa malignidad con un patrón de crecimiento lento, pero considerándose las precursoras del carcinoma invasivo de células escamosas. Este carcinoma invasivo está compuesto por células epiteliales que infiltran y destruyen los tejidos que las rodean¹. La neoplasia intraepitelial corneal y conjuntival está considerada como la tumoración más frecuente de la superficie ocular, suponiendo el 33,4% de las lesiones epiteliales adquiridas y representa una tercera parte de las lesiones intervenidas quirúrgicamente.

Existen factores de riesgo asociados a la aparición de esta lesión, tales como la exposición a la radiación ultravioleta, a productos del petróleo o el humo del tabaco, portadores de lentes de contacto, piel clara y pigmentación ocular, infecciones virales como la producida por el virus del papiloma humano e incluso se ha postulado la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpes simple^{2,3}.

El siguiente trabajo tiene como objetivo revisar la experiencia clínica publicada sobre la efectividad del tratamiento farmacológico de la neoplasia córneo-conjuntival con soluciones tópicas de 5-fluorouracilo, mitomicina C e interferón α 2b, ante la creciente prescripción de formulaciones oftálmicas que son remitidas a la sección de farmacotecnia de los servicios de farmacia hospitalaria. Se realizó una revisión de la literatura médica, que consistió en una búsqueda de la información publicada sobre este tema en la base de datos *Medline* (1966-2004), utilizando como palabras clave neoplasia corneal conjuntival,

5-fluorouracilo, mitomicina C e interferón α 2b. Se incluyeron en la revisión todos aquellos trabajos que incluían la dosis de fármaco utilizado, la duración del tratamiento, la aparición de efectos adversos y la respuesta clínica obtenida.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA CÓRNEO-CONJUNTIVAL

El tratamiento más extendido de la neoplasia córneo-conjuntival es la resección completa del tumor con márgenes de seguridad. Este puede ir asociado o no a varias hileras de crioterapia en el lecho quirúrgico, debido a que este tumor en su evolución puede metastatizar a regiones vecinas, órganos distantes y conllevar incluso la muerte. La intervención quirúrgica presenta una tasa de recidivas que oscila del 9 al 52% dependiendo de la afectación de los márgenes del tumor, el tipo histológico, el tiempo de seguimiento y de las opciones de tratamiento⁴. Con el fin de reducir esta tasa de recidivas, se han empleado diferentes tratamientos tópicos coadyuvantes, que incluyen la radioterapia mediante el empleo de estroncio-90, presentando un elevado riesgo de cataratas; agentes químicos como el dinitroclorobenceno, agente sensibilizante de contacto que provoca una reacción de hipersensibilidad retardada de magnitud suficiente que elimina el tumor; urea tópica, utilizada como agente queratolítico y la queratectomía refractiva que consiste en la exposición durante 30 segundos a un rayo láser excímer que elimina varios estratos de células de la superficie de la córnea, sin requerir injerto de córnea. Finalmente, ante la elevada prevalencia de recurrencias se planteó la utilización de agentes farmacológicos como son el 5-fluorouracilo, la mitomicina C y el interferón α -2b, debido a las bases de su actividad farmacológica, así como a la experiencia de su empleo en el tratamiento de otras patologías de tipo ocular o sistémico que implican la sobre-expresión celular^{2,3,5}.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA CÓRNEO-CONJUNTIVAL CON 5-FLUOROURACILO

El 5-fluorouracilo es un fármaco comúnmente utilizado para el tratamiento de muchos cánceres epiteliales por su interacción con la fase S de la reproducción celular. Por este hecho es apropiado su uso en el carcinoma de células escamosas puesto que este tipo de tumores están compuestos por células epiteliales de rápida proliferación⁶.

En la bibliografía médica existe un bajo número de casos descritos del empleo de 5-fluorouracilo en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival. Los primeros datos de su utilización en este tipo de patologías encontrados en la bibliografía datan de 1992⁷. En la tabla I se muestran los principales trabajos publicados en la bibliografía, sobre la utilización del 5-fluorouracilo

como terapia de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival. Se han descrito únicamente 25 pacientes tratados con 5-fluorouracilo. La concentración utilizada en la mayoría de ellos fue del 1% con ciclos de 3-4 semanas, a excepción del trabajo realizado por Quintana y cols.², en el año 2002 que utilizó concentraciones de 5 mg/ml hasta desaparición de la lesión o aparición de efectos secundarios, que acontecía cuando el tratamiento se prolongaba más de una semana y el publicado por Tomas, et al que empleó una concentración del 1,5%, demostrando su eficacia a estas concentraciones más elevadas sin que se produjeran reacciones adversas que obligasen a suspender la terapia con 5-fluorouracilo⁷.

En cuanto a la efectividad terapéutica del tratamiento con 5-fluorouracilo, cabe resaltar que de los 25 pacientes descritos en la bibliografía, 5 de ellos presentaron recurrencias, siendo necesario administrar ciclos adicionales con 5-fluorouracilo en 3 pacientes, en 1 de ellos se sustituyó la terapia con 5-fluorouracilo por tratamiento con mitomicina-C y en 1 paciente, ante el aumento del proceso invasivo, fue necesario realizar una exenteración orbital⁶⁻¹⁰.

En varios estudios, se ha descrito la aparición de diferentes efectos secundarios a la administración por vía ocular del 5-fluorouracilo tales como: inflamación conjuntival, defectos epiteliales, eritema cutáneo y estenosis del punto lagrimal inferior, fácilmente controlables con fármacos administrados por vía tópica como lagrimas artificiales, colirios antibióticos^{3,6} y en algún caso con la reducción de la administración del colirio a 1 gota/8 h⁷.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA CÓRNEO-CONJUNTIVAL CON MITOMICINA C

Los primeros datos de su utilización en la neoplasia intraepitelial encontrados en la bibliografía son de 1994, Frucht-Pery y cols. describen la utilización de una solución oftálmica de mitomicina-C, a una concentración del 0,02% 4 veces al día en 3 pacientes con una duración de 22 días¹¹. A partir de la publicación de este estudio, en la bibliografía médica existe un elevado número de casos descritos de empleo de mitomicina-C en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival. En la tabla II se muestran los principales trabajos publicados en la bibliografía^{11,22}.

El empleo de mitomicina-C se encuentra especialmente indicado en pacientes con lesiones difusas y bordes mal definidos, con múltiples recurrencias, con lesión muy extensa después de una resección y por último, en pacientes no preparados para tolerar el estrés y la morbilidad de una intervención quirúrgica¹⁷.

Las concentraciones de mitomicina-C utilizadas en los artículos revisados, se encuentran dentro de un rango de concentración de 0,02-0,04%, debido a que el colirio oftálmico de mitomicina-C presenta un margen terapéutico estrecho. Debe ser usado durante periodos cortos de tiempo, normalmente entre 15-21 días, para evitar la aparición de efectos tóxicos, presentando un efecto dosis-dependiente²³.

Uno de los artículos con un gran número de pacientes fue publicado por Frucht-Pery, et al en 1997 con un total de 17 pacientes¹³. Dieciséis de los cuales presentaban

Tabla I. 5-fluorouracilo en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Referencia	Nº pacientes	Características	Posología y duración	Reacciones adversas	Respuesta
Tomás JM, et al ⁷	3	Carcinomas intraepiteliales extensos Se administraron inyecciones subconjuntivales en un paciente	Colirio 1,5% 1 gota/6 h 1 semana de tratamiento y una de descanso, 8 semanas 1 inyección de 5 mg/2 días durante 10 días	Una úlcera corneal Una discreta sensación de cuerpo extraño cuando el tumor hace "crisis" (intensa hiperemia, cambios en la morfología de los vasos, etc.)	2 con desaparición del tumor y sin recidivas durante un año El paciente con terapia mixta experimenta una involución del tumor
Yeatts RP, et al ⁸	6	3 con escisión + 5-FU 3 con 5-FU	Colirio al 1% 2-3 semanas o hasta desaparición	n.d.	1 con invasión requiriendo exenteración orbital 1 con favorable respuesta pero requiere nueva escisión 4 libres de enfermedad Mínimo de 6 meses de seguimiento
Midena E, et al ⁶	8	3 excisiones completas y recurrencias 3 excisión incompleta 2 tratamiento primario	Colirio al 1% 4 veces al día durante 4 semanas	Conjuntivitis y queratitis superficial en todos los pacientes	1 paciente con recurrencia a los 6 meses que fue retratado 7 con completa y estable regresión 27 meses de seguimiento
Yeatts RP, et al ⁹	7	Identificados con biopsia conjuntival o escisión del tumor	Colirio al 1% 4 veces al día 2-4 días en cada ciclo 2-6 ciclos	Sin efectos adversos	3 con recurrencias, 2 de ellos con ciclos adicionales y uno con mitomicina-C 4 libres de enfermedad con una media de seguimiento de 18,5 meses

n.d. no descrito.

Tabla II. Mitomicina-C en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Referencia	Nº pacientes	Características	Posología y duración	Reacciones adversas	Respuesta
Frucht-Pery J, et al ¹¹	3	Dos de los tres casos fue confirmada histológicamente	Mitomicina-C 0,02% 4 veces/día 10-22 días	En dos pacientes hiperemia, dolor ocular y blefaro-espasmo	No recurrencias durante los 4-12 meses de seguimiento
Tseng SH, et al ¹²	1	Escisión quirúrgica y recurrencia a los 15 meses	Mitomicina-C 0,04% 4 veces/día 2 semanas	Bajo grado de hiperemia conjuntival y dolor ocular	Resolución completa y no recurrencias en 10 meses de seguimiento
Frucht-Pery J, et al ¹³	17	16 neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival y 1 carcinoma invasivo de células escamosas	Mitomicina-C 0,02-0,04% 4 veces/día 1-4 semanas	Bajo a moderado grado de hiperemia conjuntival Dolor severo en tratamientos superiores a 14 días	10 libres de enfermedad tras un ciclo 1 enfermedad residual sin recurrencia 1 SSC + 5 CCIN con recurrencia dentro de los 6 meses
Wilson MW, et al ¹⁴	7	Displasia o neoplasia epitelial conjuntival y corneal	Mitomicina-C 0,04% 4 veces/día semanas alternantes	Incomodidad ocular, inyección conjuntival, desgarro, fotofobia y queratopatía epitelial	6 regresión completa y uno parcial Seguimiento durante 9 meses de media sin recurrencias
Akpek EK, et al ¹⁵	4	Escisión incompleta	Mitomicina-C 0,02% 3 veces/día 2 semanas	Bajo malestar, enrojecimiento	Libres de enfermedad durante 20 meses de seguimiento
Rozenman Y, et al ¹⁶	8	Neoplasia Intraepitelial córneo-conjuntival < 8 mm	Mitomicina-C 0,02-0,04% 4 veces/día 2 semanas	Pequeña hiperemia conjuntival en dos pacientes y una pequeña alergia en uno	3 libres de enfermedad tras un ciclo 4 con decrecimiento pero no eliminación 4 de la neoplasia, tras nuevo ciclo erradicación 1 aumento de la lesión fallo del tratamiento
Papandroudis AA, et al ¹⁷	1	Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival primaria	Mitomicina-C 0,02% 7 aplicaciones de 3 min durante 2 semanas a días alternos	Leve desgarro y una pequeña hiperemia conjuntival	Desaparición al tercer mes de tratamiento Sin recurrencias durante 36 meses de seguimiento
Daniell M, et al ¹⁸	20	Análisis prospectivo 17 enfermedad recurrente 3 rechazos de la cirugía	Mitomicina-C 0,02-0,04% 4 veces/día 1 semana de tratamiento y otra de descanso hasta erradicación	Toxicidad en 12 casos	Resolución en 18 casos, media de 4,5 semanas de tratamiento 4 casos de recurrencia en 13 meses
Frucht-Pery J, et al ¹⁹	5	Carcinoma residual conjuntival de células escamosas con escisión incompleta	Mitomicina-C 0,02-0,04% 4 veces/día 2 semanas por ciclo	Baja a moderada hiperemia conjuntival en 3 pacientes	No evidencia de células malignas al mes de finalizar No recurrencias en 18-37 meses
Rodríguez-Pérez C, et al ¹	1	Neoplasia Intraepitelial córneo-conjuntival recidivante, con resección en dos ocasiones	Mitomicina-C 0,04% 4 veces/día semanas alternantes	–	Desaparición completa tras 6 ciclos Sin recidivas en 12 meses de seguimiento
Shields CL, et al ²⁰	10	Enfermedad recurrente con una media de dos escisiones Carcinoma <i>in situ</i> en 3 casos, y carcinoma invasivo localizado en 6 casos	Mitomicina-C 0,04% semanas alternantes media de 3 ciclos	Local irritación y eritema conjuntival y quemosis	Completa regresión en todos los casos No recurrencias en 22 meses
Dogru M, et al ²¹	7	Neoplasia Intraepitelial córneo-conjuntival primaria	Mitomicina- C al 0,04% 3 veces al día hasta desaparición de la lesión	Visión borrosa, síntomas de fatiga ocular y sensación de cuerpo extraño Hiperemia conjuntival e irritación ocular	Todos libres de enfermedad sin recurrencias durante una media de 25 meses de seguimiento
Rosner, et al ²²	1	Neoplasia Intraepitelial córneo-conjuntival primaria	Mitomicina al 0,02% 1 gota cuatro veces al día durante dos semanas 2 ciclos	Queropatía e irritación ocular	Libre de enfermedad sin recurrencias tras 46 meses de seguimiento

neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival y en un caso se trataba de un carcinoma invasivo de células escamosas. Los efectos secundarios descritos fueron hiperemia conjuntival de bajo a moderado grado y dolor severo en tratamientos superiores a 14 días. Diez de los pacientes quedaron libres de enfermedad tras la administración de un ciclo de tratamiento, un paciente con enfermedad residual pero sin recurrencia, los otros seis pacientes entre los cuales se encontraba el paciente que presentaba carcinoma invasivo de células escamosas, desarrollaron recurrencias dentro de los 6 meses de la finalización del tratamiento.

Otro artículo a destacar debido al mayor número de pacientes incluidos y la elevada tasa de curación, es el publicado por Daniell, et al en 2002, se trata de un análisis prospectivo de 20 pacientes, 17 con enfermedad recurrente y 3 con rechazo a la cirugía¹⁸. Con una media de 4,5 semanas de tratamiento se obtuvo una resolución de la lesión en 18 de los casos. Durante 13 meses de seguimiento aparecieron cuatro casos de enfermedad recurrente retratados con una completa resolución en dos de ellos. La aparición de efectos tóxicos se produjo

en 12 de los 20 casos, 10 presentaron toxicidad epitelial y 2 de ellos toxicidad palpebral, no se produjeron complicaciones a largo plazo una vez finalizado el tratamiento.

La aparición de efectos adversos asociados a la administración de mitomicina C por vía oftálmica es relativamente frecuente y se debe, en la mayoría de los casos, a una mayor duración del tratamiento. Se han descrito casos de glaucoma secundario, edema corneal, iritis, escleromalacia, necrosis escleral, catarata madura, fotofobia, blefarospasmo, hiperemia conjuntival, eritema conjuntival, queratopatía epitelial y dolor ocular. Además, como consecuencia del tratamiento con mitomicina-C, se pueden producir cambios histológicos tales como aumento nuclear, hipercromasia de la cromatina, eosinofilia en el citoplasma, necrosis celulares aisladas e inflamación crónica subepitelial, que se deben tener en cuenta a la hora de valorar a los pacientes con sospecha de recidiva con el fin de discernir si realmente han sido como consecuencia de la acción tumoral o son secundarios al tratamiento farmacológico².

Tal y como se observa en las tablas I y II, los efectos

Tabla III. Interferón α 2b en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Referencia	Nº de pacientes	Características	Inyecciones subconjuntivales	Vía tópica	Duración del tratamiento	Respuesta
Maskin ²⁴	1	Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival recidivante	n.d.	1 millón UI/ml	2 meses	Las lesiones desaparecieron una vez finalizada la terapia
Hu F-R, et al ²⁵	1	Displasia escamosa o carcinoma <i>in situ</i>	1/sem 3 mill UI/0,5 ml durante 2 semanas	4 gotas/día 1 mill UI/ml	4 meses Resolución a los 2 meses	Seguimiento de 10 meses sin recurrencias
Vann, et al ⁴	6	1 paciente VIH Recidivantes	1 / semana ↓ respuesta 3/sem 3 mill UI/0,5 ml	4 gotas / día 1 mill UI/ml	3-6 semanas Vía tópica 1 mes después de la resolución	Seguimiento de 2-11 meses sin recurrencias
Karp, et al ²⁶	5	Historia de recurrencias	NO	4 gotas / día 1 mill UI/ml	4-22 semanas	1 paciente con recurrencia 1 año después de la resolución
Kobayashi A, et al ²⁷	1	Previa crioterapia	2 inyecciones 3 mill UI/ml	? n.d.	12 semanas	A las 2 semanas desapareció la lesión 1 año sin recurrencias
Schechter, et al ⁵	7	Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival primaria	NO	4-6 gotas / día 1 mill UI/ml	4-27 semanas	Seguimiento entre 9-16 meses sin recurrencias
Toledano Fernández, et al ³	4	Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival recidivante Resistencia, intolerancia o contraindicación a mitomicina-C tópica	En un solo caso: 1/ sem, 2 meses 1/ 2sem, 2 meses 1/ mes, hasta desaparición	4 veces/ día, 1 mes 2 veces/ día, 1 mes 1 vez/ día, 1 mes	En un caso 6 meses Los otros tres, 3 meses	Sin recurrencias en una media de 20 meses
Di Pascuale M, et al ²⁸	1	Mitomicina-C al 0,02% en tres ciclos de 14, 12 y 3 días Desarrollo intolerancia a mitomicina-C	n.d.	4 veces al día	11 días	Asintomático y sin recurrencias durante 10 meses

n.d. no descrito.

secundarios tanto de tipo agudo como de tipo crónico producidos por la mitomicina-C, son más frecuentes y graves que los inducidos por el 5-fluorouracilo; obligando en algunos casos a suspender el tratamiento con mitomicina-C. Aunque tal vez este hecho se vea contribuido por la existencia de un mayor número de casos publicados de pacientes tratados con mitomicina-C que con 5-fluorouracilo.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA CÓRNEO-CONJUNTIVAL CON INTERFERÓN α 2b

El mecanismo de acción exacto de los interferones es desconocido. Su utilización en patologías como la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival, radica de su indicación para el tratamiento de carcinomas epidérmicos de células escamosas como en infecciones por papilomavirus, los cuales están implicados en el desarrollo de esta patología⁴. En 1994, Maskin comunicó el primer caso de neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival tratado con interferón α 2b²⁴. En la tabla III se muestran los principales trabajos publicados en la bibliografía, sobre la utilización del interferón α 2b como terapia de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival^{3-5,24-28}.

De los 8 artículos publicados cabe destacar tres de ellos por las características de los pacientes tratados; se trata de pacientes con historias previas de recidivas a otros tratamientos.

Vann y Karp, evalúan la efectividad del tratamiento con interferón α 2b en 6 pacientes recidivantes⁴. Utilizando la siguiente pauta de tratamiento: inicialmente por vía subconjuntival 3 millones UI/0,5 ml semana, en pacientes con mala respuesta se incrementaba la dosis a 3 millones UI/0,5 ml 3 veces por semana⁴. Además, administran conjuntamente por vía tópica 1 millón UI/1 ml 4 instilaciones/día. Una vez resuelta la lesión ocular, la administración por vía subconjuntival es suspendida, pero se mantiene la vía tópica durante 1 mes más. La duración total del tratamiento fue de entre 3 y 6 semanas. Los 6 casos descritos en el trabajo evolucionaron favorablemente consiguiendo la remisión de las lesiones oculares y sin que aparecieran recurrencias entre los 2 y 11 meses de iniciada la terapia.

Karp y cols. estudiaron el efecto de la aplicación de interferón α 2b por vía tópica a la dosis de 1 millón UI/1 ml 4 instilaciones/día en pacientes con neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival que presentaron recurrencia al tratamiento²⁶. Todos los pacientes mejoraron de su cuadro, obteniendo una completa resolución del mismo entre las 4 y 22 semanas de tratamiento. Uno de ellos desarrolló recurrencias al año de finalizada la terapia siendo retratado con interferón α 2b, desapareciendo la lesión a las 6 semanas. El resto de pacientes permanecieron libres de enfermedad durante todo el periodo de seguimiento.

Toledano Fernández, et al publicaron en 2003 su experiencia en el empleo del interferón α 2b en 4 pacientes

diagnosticados de neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival recidivante, con resistencia, intolerancia o contraindicación a mitomicina-C por vía tópica³. Sólo 1 de los pacientes precisó la adición de interferón α 2b por vía subconjuntival durante 2 meses, debido a que no se encontraron cambios significativos después de dos meses de terapia con interferón α 2b por vía tópica. Al resto de pacientes únicamente se les administró el fármaco por vía tópica 1 millón UI/1ml siguiendo la siguiente pauta de administración secuencial: 4 instilaciones/día durante el primer mes, 2 instilaciones/día el segundo mes de tratamiento y finalmente 1 instilación/día durante el último mes. La duración del tratamiento fue de entre 3 a 6 meses y la resolución del cuadro oftálmico se produjo en todos los casos. No se observó la aparición de recurrencias tras un periodo de seguimiento medio de 20 meses.

Como se observa a partir de los estudios descritos, las vías de administración del interferón α 2b son la tópica y la subconjuntival. La vía tópica es la comúnmente utilizada en todos los casos de la bibliografía, a una concentración de 1 mill UI/ml administrada 4 veces al día. En cuatro de ellos además de la vía tópica se añade la administración subconjuntival con inyecciones de 3 mill UI/0,5 ml. El número de inyecciones depende del tamaño de la lesión, presentando efecto dosis dependiente. En casos leves posiblemente sea suficiente con la administración de las gotas por vía tópica, reservándose la otra vía para procesos más graves en los que la aplicación tópica del interferón α 2b no es suficiente para la completa curación de la lesión ocular. La resolución ha sido completa en todos los casos con un único caso de recurrencia al año de la finalización del tratamiento, fue nuevamente retratado con una resolución completa en 6 semanas de tratamiento²⁶.

Los efectos secundarios derivados de su administración por vía tópica son muy leves, pudiéndose presentar hiperemia conjuntival y conjuntivitis folicular asintomática. Estos efectos suelen desaparecer tras la finalización del tratamiento. La administración subconjuntival suele ir acompañada de la aparición de fiebre transitoria, mialgias, en general síntomas parecidos a los de una gripe, bien controlados con la administración de analgésicos y antipiréticos. No parece presentar toxicidad corneal y escaso potencial carcinogénico^{2,4}.

DISCUSIÓN

Las opciones terapéuticas que disponemos, ya sea de tipo quirúrgico o farmacológico, en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival, nos permiten elegir la terapia más adecuada para cada caso clínico. La elección del tipo de tratamiento se realizará en función de varios parámetros expuestos en este trabajo con anterioridad, como son la localización y tamaño de la lesión, colaboración del paciente para recibir tratamiento anestésico local previo a la intervención quirúrgica, presencia o no de glaucoma, alteración epitelial previa, etc.

A partir de la revisión realizada, parece que las opciones más empleadas o referidas en la bibliografía en la terapéutica farmacológica de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival, son la mitomicina C y el interferón α 2b, quedando el tratamiento con 5-fluorouracilo en un segundo plano. Este último fármaco presenta una tasa de respuesta del 88% y tasa de recidivas del 20% (Tabla IV).

El tratamiento con mitomicina C es eficaz y de respuesta rápida. Puede ser efectivo en los casos resistentes a la terapia con 5 FU y con interferón α 2b. A pesar del empleo de diferentes dosis, la efectividad de la terapia con mitomicina-C se puede considerar buena. De los 85 casos publicados en la literatura, 64 fueron efectivos y sólo en 11 la terapia fue parcialmente efectiva, dando lugar a recurrencias que requirieron la instauración de nuevos ciclos de tratamiento en 10 pacientes; en cuatro de ellos no se observó una mejoría del proceso y por consiguiente se produjo un fracaso del tratamiento farmacológico^{1,11-22}. A partir de la revisión bibliográfica realizada, se estimó para este fármaco una tasa de respuesta del 90% y tasa de recidivas del 13% (Tabla IV).

Sin embargo, es de los tres, el fármaco más tóxico para el epitelio córneo-conjuntival, y no se aconseja en epitelio denudado por el riesgo de provocar adelgazamiento escleral (escleromalacia) y perforaciones corneales. Tampoco se indica en pacientes glaucomatosos, por el riesgo de aumento adicional de la tensión ocular con este tratamiento, ni en pacientes ya intervenidos de glaucoma, por el daño de la ampolla filtrante. Además, existen dudas acerca de su potencial carcinogénico sobre todo en pacientes con alteraciones genéticas en los mecanismos de reparación del ADN. Su eficacia parece similar cuando se compara con la

obtenida con interferón α 2b.

El tratamiento con interferón α 2b es de los tres fármacos el menos tóxico para el globo ocular, no posee potencial carcinogénico, y es eficaz pero de acción lenta. Por lo tanto, la duración del tratamiento con interferón α 2b es mayor comparándolo con la utilización de mitomicina C. A partir de la revisión bibliográfica realizada, se estimó para este una tasa de respuesta del 100% y tasa de recidivas del 4% (Tabla IV). Las ventajas principales del tratamiento con interferón α 2b es el bajo número de efectos secundarios descritos en esta serie de casos, no se destaca ninguno tras la administración por vía tópica y respecto a la administración subconjuntival no en todos se han producido efectos adversos, mientras que en el caso de la mitomicina C la aparición de reacciones adversas es más frecuente y en algunos casos de tal gravedad que obliga a suspender la terapia. En ambos tratamientos es necesario la solicitud de uso compasivo al no estar indicado en nuestro país la utilización de estos dos fármacos en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival.

Por todo esto, se puede concluir que la mitomicina C es un fármaco eficaz, de rápida acción, de los que se tiene mayor experiencia, pero a la vez potencialmente tóxico para el ojo. Sin embargo, el interferón α 2b es de acción más lenta, pero probablemente de igual eficacia que la mitomicina C, aunque eso sí sin apenas toxicidad ocular. Según lo expuesto, el servicio de oftalmología de este hospital dispone de un protocolo justificado de actuación ante neoplasia intraepitelial corneal con tratamiento combinado quirúrgico y/o quimioterápico según las características del tumor y del paciente.

Tabla IV. Resumen global del tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Tratamiento	Nº pacientes	Respuesta total/parcial	Nº recidivas	Tiempo hasta la recidiva	Intervención de la recidiva	Media de seguimiento	Reacciones adversas
5-fluorouracilo	25	22/3	5	Máximo de 6 meses	3 con 5-fu 1 MMC 1 exenteración	20 meses	Úlcera corneal Sensación de cuerpo extraño, conjuntivitis y queratitis
Mitomicina C	85	77/6	11	10 meses	1 no tratado 10 MMC: 4 fallos	20 meses	Hiperemia conjuntival, dolor ocular, blefarospasmo, desgarro, fotofobia, queratopatía epitelial, enrojecimiento, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño
Interferón α -2b	26	26	1	12 meses	Interferón α -2b	13 meses	Hiperemia conjuntival leve y conjuntivitis asintomática Fiebre transitoria y mialgias con la administración subconjuntival

MMC: mitomicina C; 5-fu: fluorouracilo.

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CÓRNEO-CONJUNTIVAL DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

Para las formas localizadas:

1. Exéresis quirúrgica completa junto a tratamiento farmacológico con mitomicina C al 0,02% 4 aplicaciones día durante 1-2 semanas.

2. Interferón α 2b 1 mill UI/ml administrada 4 veces al día hasta 1 mes después de desaparición del tumor \pm interferón α 2b por vía subconjuntival una inyección de 3 millones UI/0,5 ml a la semana hasta resolución del tumor.

La utilización de una u otra opción terapéutica depende del tamaño del tumor, es con interferón α 2b

si el tamaño del tumor es grande, el paciente no presenta buena predisposición a recibir tratamiento anestésico local y la prevención de glaucoma.

Formas difusas: un interferón α 2b 1 mill UI/ml administrada 4 veces al día hasta 1 mes después de desaparición del tumor \pm interferón α 2b por vía subconjuntival una inyección de 3 millones UI/0,5 ml a la semana hasta resolución del tumor.

En conclusión, parece que la terapia con interferón α 2b puede ser una nueva herramienta terapéutica, de gran efectividad y con un buen margen de seguridad en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival. Aunque es necesario realizar nuevos estudios controlados de eficacia y seguridad de esta nueva terapia, así como evaluar a más largo plazo estos dos parámetros en los pacientes ya tratados con interferón α 2b por vía subconjuntival y ocular tópica.

Bibliografía

- Rodríguez-Pérez C, Del Campo Z, Wolley-Dod C, Gris O. Topical treatment with mitomycin C in considerably raised conjunctival intraepithelial neoplasia. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2002; 77: 685-8.
- Quintana R, Folch J. Tratamiento farmacológico de las neoplasias intraepiteliales de la córnea y conjuntiva. *Annals d'Oftalmología* 2002; 10: 199-211.
- Toledano Fernández N, García Sáenz S, Díaz Valle D, Arteaga Sánchez A, Segura Bedmar M, Lorenzo Giménez S, et al. Interferon alfa-2b treatment in selected cases of recurrent conjunctival intraepithelial neoplasia. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003; 78: 265-71.
- Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* 1999; 106: 91-7.
- Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, Smith EF, Velasquez GE. Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Cornea* 2002; 21: 6-11.
- Midena E, Angeli CD, Valenti M, de Belvis V, Boccato P. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 268-72.
- Tomas JM, Martínez-Costa L, Monleón A, Almela MA, González J. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1992; 63: 73-6.
- Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, Reed JW. Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995; 102: 1338-44.
- Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, Ford JG, Walter KA. 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2000; 107: 2190-5.
- Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, Shirasawa H. Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology* 2002; 109: 249-52.
- Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 164-8.
- Tseng SH, Tsai YY, Chen FK. Successful treatment of recurrent corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Cornea* 1997; 16: 595-7.
- Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, Sutphin JE, Pe'er J, Savir H, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997; 104: 2085-93.
- Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 303-11.
- Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, Hasiripi H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea* 1999; 18: 59-62.
- Rozenman Y, Frucht-Pery J. Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea* 2000; 19: 1-6.
- Papandroudis AA, Dimitrakos SA, Stangos NT. Mitomycin C therapy for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Cornea* 2002; 21: 715-7.
- Daniell M, Maini R, Tole D. Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 94-8.
- Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J. Topical mitomycin-C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2002; 109: 548-52.
- Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 601-6.
- Dogru M, Erturk H, Shimazaki J, Tsubota K, Gul M. Tear function and ocular surface changes with topical mitomycin (MMC) treatment for primary corneal intraepithelial neoplasia. *Cornea* 2003; 22: 627-39.
- Rosner M, Hadar I, Rosen N. Successful treatment with mitomycin C eye drops for conjunctival diffuse intraepithelial neoplasia with sebaceous features. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 477-9.
- Cano J, Barnola E, Bofill S, Maurici J. Colirio de mitomicina C 0.03% en patologías del polo anterior ocular. *Annals d'Oftalmología* 2003; 11: 34-7.
- Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1145-6.
- Hu FR, Wu MJ, Kuo SH. Interferon treatment for corneolimbal squamous dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 118-9.
- Karp CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology* 2001; 108: 1093-8.
- Kobayashi A, Yoshita T, Uchiyama K, Shirao Y, Kitagawa K, Fujisawa A, et al. Successful management of conjunctival intraepithelial neoplasia by interferon alpha-2b. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 215-7.
- Di Pascuale MA, Espana EM, Tseng SC. A case of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia successfully treated with topical mitomycin C and interferon alfa-2b in cycles. *Cornea* 2004; 23: 89-92.