

## Cartas al Director

### Administración tópica de interferón $\alpha$ -2b como tratamiento de una neoplasia intraepitelial conjuntival

*Sr. Director:*

La neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN) es una lesión premaligna de la superficie ocular, de crecimiento lento y escaso potencial de malignización<sup>1</sup>. Es un tumor poco frecuente y mal delimitado, que puede degenerar en carcinoma de células escamosas.

Los factores de riesgo implicados son la exposición solar prolongada (radiación ultravioleta), la infección por virus papiloma humano (VPH), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>2</sup>, el tabaco y los productos petrolíferos.

El diagnóstico se basa en la identificación de una lesión sobrelevada que afecta generalmente al limbo, de aspecto gelatinoso, papiliforme o leucopláquico y que suele presentar en su superficie múltiples dilataciones vasculares.

El tratamiento clásico del CIN comprende la escisión quirúrgica de la lesión, que permite además la confirmación histológica del diagnóstico, junto con la aplicación de crioterapia en los bordes. Dada la alta tasa de recurrencia de este tipo de tumores, debido a la dificultad de obtener bordes no infiltrados, también se emplean con éxito diferentes alternativas por vía tópica, tales como la mitomicina C, el 5-fluorouracilo o el interferón  $\alpha$ -2b con la intención de minimizar las secuelas que supondrían sucesivas cirugías en la superficie ocular<sup>1,2</sup>.

#### Descripción del caso

Varón de 67 años que acude a urgencias de nuestro hospital en octubre de 2005 con picor y disminución de visión, tras haber sufrido traumatismo en ojo izquierdo hace un mes. Después de ser tratado con corticoides por vía tópica, a los cuales tuvo respuesta parcial, es remitido a las consultas externas de oftalmología para valoración. De la historia clínica inicial del paciente cabe destacar la presencia de una lesión sobrelevada, enrojecida, de aspecto papilar, escamosa, sésil y vascularizada, con bordes levantados y no adheridos a la conjuntiva, y signos de koilocitosis (cambios morfológicos característicos patognómicos de la acción citopática por el VPH). El paciente es diagnosticado de neoplasia conjuntival en ojo izquierdo. Tras valoración por oftalmólogo, se indicó cirugía.

En noviembre de 2005 se interviene del tumor conjuntival en ojo izquierdo, realizándose una disección del tumor con margen libre conjuntival y corneal mediante extirpación, crioterapia sobre la zona de la lesión e injerto de membrana amniótica. Se realizó inmunohistoquímica que resultó ser negativa para papilomavirus humano.

Al año de la intervención quirúrgica el paciente presenta recidiva del tumor, que ocupa parte del limbo superior del ojo izquierdo con invasión del epitelio corneal. Se solicita la utili-

zación de interferón  $\alpha$ -2b intralesional por uso compasivo en febrero de 2007, previo consentimiento informado detallado del paciente. Tras autorización del tratamiento por el Ministerio de Sanidad, el paciente comienza con la instilación cuatro veces al día del colirio de interferón  $\alpha$ -2b 1 MU/ml elaborado en nuestro servicio. A los 3 meses de la instauración del tratamiento con interferón  $\alpha$ -2b, en revisión se observa una respuesta favorable, con progresiva mejoría clínica y notoria reducción del tamaño de la lesión, sin apreciarse ningún tipo de efecto secundario. Se realiza una extirpación simple en junio de 2007. Tras 5 meses de tratamiento, el tumor se considera inapreciable, presentando únicamente restos epiteliales corneales. A los 6 meses de iniciar el tratamiento con interferón  $\alpha$ -2b, este se suspende, no existiendo actualmente evidencia clínica de recidiva tumoral.

#### Discusión

El tratamiento inicial de las neoplasias conjuntivales, si el tumor es pequeño, puede consistir únicamente en corticoides tópicos. Cuando ya alcanzan una extensión importante, el tratamiento de elección es la cirugía escisional con márgenes de seguridad, completándose con crioterapia asociada. Con frecuencia, los márgenes de escisión están infiltrados, de ahí que la extirpación aislada no siempre sea efectiva y se produzcan recidivas con asiduidad. Esto explica que de forma concomitante a la cirugía se aplique la crioterapia en el lecho y en los bordes quirúrgicos, con el fin de disminuir estas recurrencias. De esta forma su mecanismo de acción es doble, tanto por destrucción por efecto térmico de las células alteradas como de la microcirculación, lo que entraña anoxia de la lesión. Sin embargo, existen publicadas tasas de recurrencias entre el 8-51%<sup>3</sup> en función del estado de los márgenes quirúrgicos.

Existen alternativas terapéuticas por vía tópica, como son la mitomicina C, 5-fluorouracilo y el interferón  $\alpha$ -2b, que se utilizan en casos en los que cirugías previas aumentan la posibilidad de posibles complicaciones en la superficie ocular con otra nueva cirugía. Estas opciones terapéuticas presentan una serie de ventajas añadidas como son permitir un tratamiento adecuado de toda la superficie ocular, actuar selectivamente sobre las células tumorales y evitar múltiples cirugías que podrían comprometer la zona límbica, produciendo una insuficiencia límbica secundaria.

El interferón  $\alpha$ -2b es una forma recombinante del interferón  $\alpha$ , perteneciente a una familia de glicoproteínas que confieren resistencia inespecífica frente a las infecciones virales, la proliferación celular y ayudan a modular la respuesta inmune. El mecanismo por el que tienen actividad antitumoral es desconocido<sup>4</sup>. Sus usos aprobados en España son la leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, melanoma maligno, tumor carcinoide, linfoma folicular, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, hepatitis B y C.

Su utilización como terapia en displasias epiteliales del limbo fue descrita originalmente por Maskin en 1994<sup>5</sup>. Posteriormente, el tratamiento aislado con interferón  $\alpha$ -2b tópico se ha aplicado en series de casos seleccionados, en los que ha demostrado ser una opción terapéutica útil, eficaz y segura para el CIN<sup>6,7</sup>, sin que se manifiesten ninguno de los efectos secundarios más frecuentes derivados del tratamiento sistémico (cuadros pseudogripales, cefaleas, fatiga o mialgias).

El colirio de interferón  $\alpha$ 2-b se elabora a partir de la especialidad farmacéutica Intron A<sup>®</sup> 10 MU/ml, de la que se extrae, en cabina de flujo laminar horizontal, el contenido de un vial y se enrasa con suero fisiológico hasta completar un volumen de 10 ml, quedando a una concentración final de 1 MU/ml. Seguidamente, se acopla un filtro de partículas de 5  $\mu$ m y se añade a un frasco cuentagotas estéril. El colirio se conserva en nevera, protegido de la luz y tiene una estabilidad de 30 días<sup>8</sup>.

Actualmente, no tiene aprobada la indicación para su empleo en CIN, por lo que su administración tópica ocular requiere solicitud al Ministerio de Sanidad de uso compasivo. Este requerimiento es una de las principales desventajas de este tratamiento, junto al elevado coste y a la necesidad de la elaboración del colirio por el servicio de farmacia, puesto que sólo existe comercializada la presentación en viales.

En conclusión, el interferón  $\alpha$ 2-b tópico se ha empleado con éxito en nuestro paciente, sin complicaciones derivadas del tratamiento. Parece ser una buena alternativa al tratamiento de CIN recidivantes, aunque debido a su elevado coste, se debe utilizar en casos seleccionados, tales como pacientes en los que la cirugía puede producir complicaciones en la superficie ocular.

R. Albornoz López, M. I. Fernández García, I. Pérez Rodrigo

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Córdoba*

### Bibliografía

1. Kart CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology* 2001; 108: 1093-8.
2. Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, Smith EF, Velásquez GE. Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha a-2b. *Cornea* 2002; 21: 6-11.
3. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, madreperla SA. Topical mitomycin C treatment for conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 303-11.
4. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niessel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266: 1375-83.
5. Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1145-6.
6. Huerva V, Sánchez MC, Manges I. Tumor-volume increase at beginning of primary treatment with topical interferon alpha 2-beta in a case of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23: 143-5.
7. Falco LA, Gruosso PJ, Skolnick K, Bejar L. Topical interferon alpha 2 beta therapy in the management of conjunctival papilloma. *Optometry* 2007; 78: 162-6.
8. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. *Drug Information Handbook*. Ohio (EE.UU.): Lexi-Comp; 2002-2003.