

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Efecto de la aplicación tópica de 5-fluorouracilo en la prevención de la cicatrización exagerada en cirugía de estrabismo en conejos

Dr. Oscar Manuel Flores-Gutiérrez¹, Dr. José Fernando Pérez-Pérez¹, Dra. Maria Estela Arroyo-Yllanes¹, Dr. Abelardo A. Rodríguez-Reyes², MVZ Cuauhtémoc Campos García-Rojas³

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del 5-fluorouracilo (5-Fu) en la cicatrización exagerada y síndrome de adhesión en cirugía de estrabismo en conejos.

Material y método: Se operaron el recto y oblicuo inferiores de 16 ojos de 8 conejos, aplicando aleatoriamente 5-Fu en un ojo y solución salina en el otro. Se evaluó el grado de inflamación y fibrosis clínica e histopatológicamente.

Resultados: Clínicamente, la vascularización, limitación del movimiento y fibrosis no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, el grado de inflamación y fibrosis por histopatología sí mostró diferencia.

Conclusiones: El 5-Fu puede ser de utilidad en pacientes reoperados ya que puede disminuir la inflamación y la fibrosis. No se encontraron complicaciones.

Palabras clave: 5-Fluorouracilo, cirugía de estrabismo, cicatrización.

SUMMARY

Objective: 5-Fluoracil efficacy and the over-healing process in the adhesion syndrome posterior to strabismus surgery in rabbits were evaluated.

Material and methods: Inferior rectus and oblique muscles had surgery in 16 eyes of 8 rabbits. By randomised distribution 5-Fluoracil was administered in one eye and saline solution in the fellow one. The healing process and clinical fibrosis were examined by histopathological techniques.

Results: Vascularization, movement limitation and fibrosis did not show significant differences but healing and fibrosis showed significant differences by histopathology.

Conclusions: 5-Fuoracil may be useful in subjects with previous surgeries. It decreases healing and fibrosis without complications.

Key words: 5-fluoracil, strabismus surgery, healing.

INTRODUCCIÓN

La presencia de cicatrización exagerada y restricción secundaria de la movilidad ocular son complicaciones de la cirugía de estrabismo, particularmente en los casos con antecedente de cirugía previa o de síndrome de adhesión

del músculo oblicuo inferior.¹ El proceso de cicatrización puede afectar el músculo, la cápsula de Tenon, la conjuntiva, la membrana intermuscular, la esclerótica y la grasa orbitaria, dando como resultado múltiples adherencias que ocasionan limitación del movimiento en el sentido opuesto al área afectada.

Las causas de esta cicatrización exagerada son múltiples, siendo las más frecuentes el antecedente de cirugía previa, el rechazo al material de sutura, la infección postoperatoria o una técnica quirúrgica deficiente con abundante hemorragia, manejo exagerado e inadecuado de los tejidos y ruptura del septum orbitario con herniación de grasa, lo que provoca el síndrome de adhesión, particularmente cuando se opera en el territorio del oblicuo inferior. El manejo de

¹Servicio de Oftalmología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D.F. Tel. 55880100 Ext. 1006.

Fax: 55786960. E-mail: ofloresg@correoweb.com

²Departamento de Patología, Asociación para Evitar la Ceguera en México.

³Servicio de Cirugía Experimental, Hospital General de México

este síndrome es complejo debido a la recurrencia del proceso cicatrizal exagerado, por lo que se han propuesto métodos alternativos que van desde la disección y liberación quirúrgica de los tejidos afectados, hasta la colocación de un implante de silicona en forma de cuña en el piso orbitario para mejorar el hipofthalmos y lograr la elevación del ojo afectado.^{2,3} El uso de materiales sintéticos como la silicona, el supramid y un polipentapéptido potencialmente degradable, han sido propuestos de manera preventiva para utilizarse como una férula alrededor del músculo, disminuyendo así el proceso adherencial y cicatrizal.⁴ También se ha experimentado la aplicación de material viscoelástico (hialuronidato de sodio) con este mismo propósito.^{5,6}

Estudios más recientes sugieren el uso de antimetabolitos y agentes antiproliferativos, de los cuales, el que más se ha investigado, es la mitomicina C.^{7,8,9}

La mitomicina C es un agente antiproliferativo que ha demostrado su eficacia para prolongar la vida media de las bulas de filtración en la cirugía de trabeculectomía, al inhibir el crecimiento de fibroblastos y, por lo tanto, la formación de cicatriz.⁷

Investigaciones previas sobre la aplicación de mitomicina C en conejos, demostraron una disminución del proceso de cicatrización y de fibrosis sin alterar la fuerza de unión del músculo a la esclera y sin aparentes efectos colaterales de importancia a corto plazo; sin embargo, no hay que olvidar el alto potencial de toxicidad de este medicamento.⁸ Otros autores no han encontrado beneficio en la aplicación de mitomicina C para la prevención y tratamiento del síndrome de adhesión provocado en conejos, comparado contra un grupo control sin mitomicina C; más aún, en los casos en los que se aplicó la mitomicina C hubo un mayor proceso inflamatorio orbitario y una restricción severa de la movilidad ocular.⁹

Cuando se compara la mitomicina C con el 5-fluorouracilo (5-Fu) se observa que los efectos tóxicos del primero son mayores, teniendo una mayor probabilidad de producir isquemia del segmento anterior, isquemia conjuntival, adelgazamiento escleral, escleritis y efectos tóxicos a nivel del cuerpo ciliar después de la cirugía filtrante. La causa de esta gran toxicidad se relaciona a su mayor efecto sobre las células endoteliales y los fibroblastos,¹⁰ además de su prolongado efecto sobre los tejidos expuestos.¹¹

En la actualidad, el 5-Fu ha demostrado ser eficaz y seguro en la cirugía filtrante. La aplicación de este medicamento se hace transoperatoriamente con una esponja, a una concentración de 50 mg/ml.¹²

El 5-Fu tiene una actividad antiproliferativa menor a la mitomicina C, por lo tanto es un agente menos tóxico, lo cual lo hace una alternativa útil y más segura para su uso en cirugía de estrabismo. Mora y cols,¹ evaluaron el uso de 5-Fu en este tipo de cirugía, aplicándolo en músculos vírgenes utilizando una esponja de Merocel, y comparando su efecto con el de la mitomicina C y con un grupo control sin aplicación de medicamento alguno. Sus resultados mostraron disminución de la respuesta cicatrizal en ambos

grupos en comparación con el grupo control, concluyendo que el uso de 5-Fu es igual de efectivo y más seguro que la mitomicina C.

El presente estudio se diseñó para evaluar la eficacia del 5-Fu en la prevención de la cicatrización exagerada después de cirugía de estrabismo en conejos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se operaron ambos ojos de 8 conejos en el área del recto y oblicuo inferiores. Después de 14 a 21 días se reoperaron y se les asignó, al azar, para recibir en un ojo la aplicación de 5-Fu y, en el otro ojo, solución salina balanceada. A la segunda o tercera semana posterior a la segunda cirugía, se hizo una tercera intervención exploratoria para valorar el estado de la conjuntiva, el grado de fibrosis, prueba de ducción forzada y valoración la fuerza necesaria para la desinserción del músculo recto inferior y la enucleación del globo ocular para llevar a cabo el estudio histopatológico comparativo entre los ojos estudio y los ojos control.

Técnica quirúrgica

Todos los procedimientos incluyeron anestesia general, asepsia, colocación de campos estériles y referencia de párpado superior e inferior con seda 2-0. El manejo postoperatorio fue con gotas de cloramfenicol cada 6 horas por 7 días y lavados oculares con solución fisiológica cada 12 horas por 5 días.

Primer procedimiento

Se hizo abordaje límbico en el área del recto y oblicuo inferiores; se tomó y disecó el recto inferior desinsertándolo de la esclerótica y se suturó con poliglactina 910 (vicryl) 6-0; se identificó y desinsertó del oblicuo inferior; posteriormente se retroinsertó el recto inferior a 5 mm de su inserción con anclaje directo a la esclerótica. Para finalizar, se abrió el septum orbitario y se suturó conjuntiva con catgut simple 6-0 con puntos separados. El mismo procedimiento se realizó en ambos ojos.

Segundo procedimiento

Se valoró la vascularización conjuntival (cuadro 1) y el grado de limitación del movimiento mediante la prueba de ducción forzada pasiva (cuadro 2). Posteriormente se hizo un abordaje límbico del área anteriormente expuesta y se valoró el grado de fibrosis (cuadro 3). Se tomó y disecó el recto inferior suturándolo con poliglactina 910 calibre 6-0, desinsertándolo y avanzándolo a 4 mm del limbo, con anclaje directo a la esclerótica. Enseguida se aplicó, al azar, en un ojo 5-Fu en concentración de 25 mg/ml, y en el otro ojo solución salina balanceada, tomando 0.5 ml en una esponja de merocel para ambos casos; la aplicación se hizo en el área operada, entre conjuntiva y esclerótica, por un periodo de 5 minutos, para posteriormente realizar un lavado con 10 ml de solución salina balanceada. Sin cierre de la conjuntiva, se finalizó el acto quirúrgico.

Cuadro 1
Escala para valorar el grado de vascularización conjuntival

1.	Avascular
2.	Vasos escasos
3.	Vasos normales
4.	Aumento de la vascularización

Cuadro 2
Escala para valorar el grado de limitación de la elevación con la prueba de ducción forzada (prueba de la pinza)

0.	Sin limitación
1.	Limitación leve
2.	Limitación moderada
3.	Limitación severa

Tercer procedimiento

Se valoró la vascularización conjuntival (cuadro 1) y se hizo la prueba de ducción forzada pasiva hacia arriba de manera comparativa en ambos ojos por separado y al mismo tiempo (cuadro 2). Se hizo abordaje límbico conjuntival de 180 grados inferiores valorándose el grado de fibrosis de manera comparativa entre ambos ojos (cuadro 3). Se tomó el recto inferior con gancho de estrabismo para valorar la resistencia a la desinserción muscular (cuadro 4) y, finalmente, se realizó enucleación de ambos ojos respetando el área del recto inferior para llevar a cabo el estudio histopatológico comparativo y doble ciego.

Estudio histopatológico

Se tomó biopsia incisional del área de estudio la cual se fijó en formalina al 10%. Se realizaron cortes transversales y longitudinales del músculo y su inserción y se procesó por el método convencional en forma ciega. Se valoró el grado de inflamación y fibrosis (cuadro 5).

RESULTADOS

Se analizó si existían diferencias importantes entre los dos ojos, después del primer acto quirúrgico, que pudieran alte-

Cuadro 3
Escala para valorar el grado clínico de fibrosis

0.	Sin adherencias
1.	Adherencias mínimas
2.	Adherencias moderadas
3.	Adherencias severas

Cuadro 4
Escala para valorar la resistencia a la desinserción muscular

0.	Sin resistencia
1.	Resistencia disminuida
2.	Resistencia normal

Cuadro 5
Escala para la determinación del grado de inflamación y fibrosis desde el punto de vista histopatológico

Inflamación	Fibrosis
Leve (+)	Leve (+)
Moderada (++)	Moderada (++)
Severa (+++)	Severa (+++)

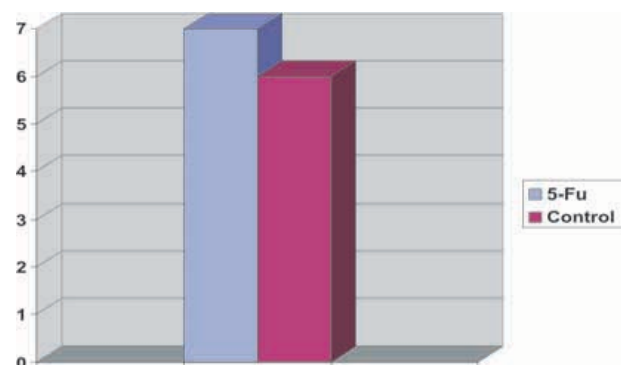
rar el resultado final. Para esto se determinó de forma aleatoria y se comparó la vascularización conjuntival encontrando un aumento de ésta en 7 ojos tanto del grupo control como del grupo del 5-Fu (87.5%), con un valor de $p = 1$ la cual no es significativa. La limitación del movimiento fue similar en ambos grupos. El grado de fibrosis también fue similar entre ambos grupos con una p de 0.6. Esto garantizó que ambos grupos pudieran ser comparables después de que se aplicó el 5-Fu durante el segundo procedimiento.

Durante el tercer procedimiento, en el grupo del 5-Fu, 7 ojos (87.5%) presentaron aumento de la vascularización conjuntival, mientras que en los ojos en los que se aplicó solución salina balanceada, 6 (75%) presentaron un aumento de la vascularización, con una p de 0.5, la cual no es estadísticamente significativa (gráfica 1).

Para la limitación del movimiento, en el grupo del 5-Fu, 3 ojos (37.5%) se encontraron sin limitación, 3 (37.5%) con limitación leve y 2 (25%) con limitación moderada. En el grupo control, 1 ojo (12.5%) se encontró sin limitación, 6 ojos (75%) con limitación leve y 1 ojo (12.5%) con limitación moderada, con una p de 0.7 no estadísticamente significativa (gráfica 2).

Para la fibrosis, en el grupo del 5-Fu, se encontró 1 ojo (12.5%) sin adherencias, 3 ojos (37.5%) con pocas adherencias, 3 ojos (37.5%) con moderadas adherencias y 1 ojo (12.5%) presentó adherencias severas. En el grupo control, 5 ojos (62.5%) con pocas adherencias y 3 (37.5%) con moderadas adherencias, con una p de 0.7 no estadísticamente significativa (gráfica 3).

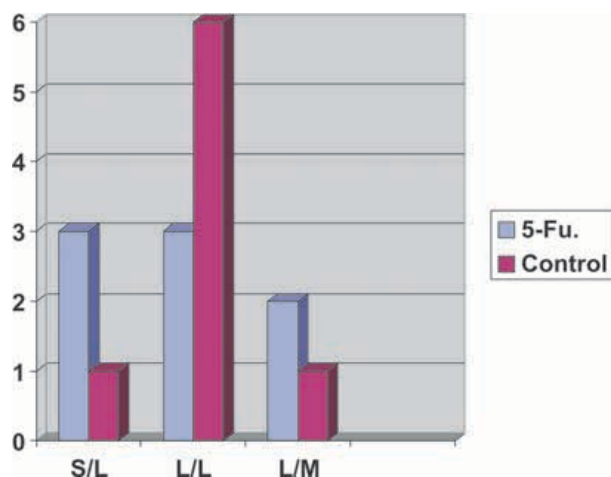
Gráfica 1
Vascularización conjuntival
Aumento comparativo del número de ojos que presentaron aumento de la vascularización conjuntival durante el tercer procedimiento



Gráfica 2

Limitación del movimiento

Gráfica comparativa del número de ojos con limitación del movimiento hacia arriba, evaluado por la prueba de ducción forzada



S/L: sin limitación, L/L: limitación leve, L/M: limitación moderada

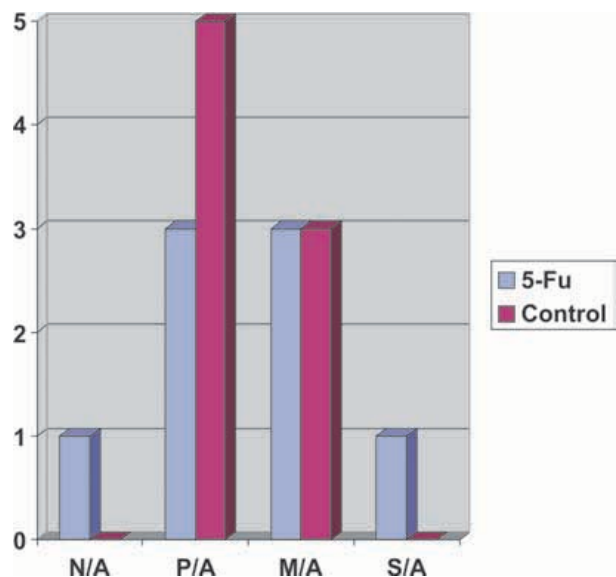
No existió diferencia en la resistencia a la desinserción muscular entre ambos grupos.

A nivel histopatológico, el grado de inflamación en el grupo del 5-Fu, 7 (87.5%) presentaron una reacción inflamatoria leve y 1 (12.5%) tuvo una reacción inflamatoria moderada. En el grupo control, 2 (25%) presentaron una reacción inflamatoria leve, 4 (50%) una reacción moderada y 2 (25%) una reacción severa, con una $p = 0.03$ la cual es estadísticamente significativa (gráfica 4).

Gráfica 3

Grado de fibrosis

Gráfica comparativa del grado clínico de fibrosis (número de ojos)

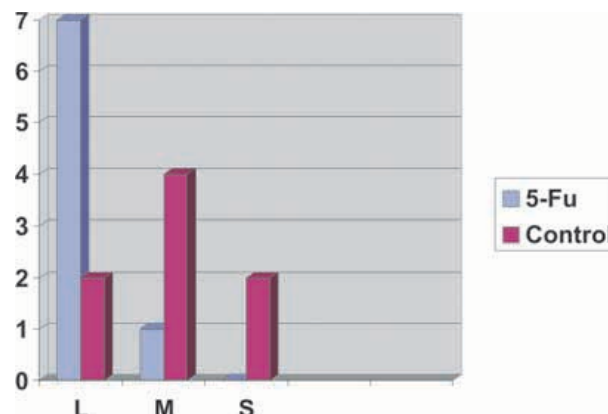


N/A: no adherencias, P/A: pocas adherencias, M/A: moderadas adherencias, S/A: severas adherencias

Gráfica 4

Grado de inflamación

Gráfica comparativa del grado histopatológico de inflamación (número de ojos)



L: leve, M: moderado, S: severo

El grado de fibrosis en el grupo del 5-Fu, 5 ojos (62.5%) con una fibrosis escasa, 2 (25%) con fibrosis moderada y 1 (12.5%) con fibrosis abundante, mientras que en el grupo control, 3 (37.5%) presentaron una fibrosis escasa, 4 (50%) una fibrosis moderada y 1 (12.5%) una fibrosis abundante, con una p de 0.16 la cual no es significativa (gráfica 5).

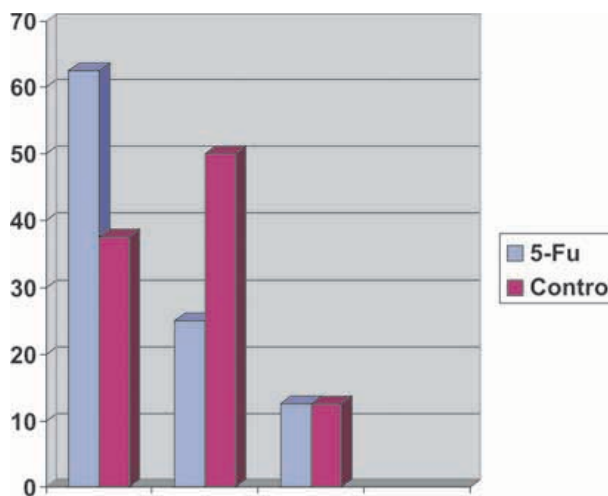
DISCUSIÓN

Las variables analizadas durante el segundo procedimiento sirvieron para determinar si existían diferencias significativas en la respuesta a la primera cirugía entre ambos grupos, ya que esto hubiera podido sesgar el resultado final. Los

Gráfica 5

Grado de fibrosis

Gráfica comparativa del grado de fibrosis por estudio histopatológico (número de ojos)



E: escaso, M: moderado, A: abundante

resultados observados fueron muy similares lo que permitió una adecuada comparación durante el tercer procedimiento.

Desde el punto de vista clínico se observó aumento de la vascularización conjuntival muy similar en ambos grupos, con una p de 1 para el segundo procedimiento y de 0.5 para el tercero, lo cual no muestra diferencia estadística. La causa probable es que las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas en un periodo de tiempo relativamente corto y que el 5-Fu, como se sabe, tiene un efecto menor sobre las células vasculares endoteliales por lo que no modifica sustancialmente el grado de vascularización.¹²

El grado de fibrosis tampoco mostró diferencias clínicas significativas entre el segundo ($p = 0.6$) y tercer procedimientos ($p = 0.7$). No se pudo demostrar clínicamente reducción de la fibrosis postoperatoria, sin embargo, desconocemos si a un lapso mayor de tiempo pudiera existir alguna diferencia.

El grado de limitación del movimiento valorado por la prueba de ducción forzada fue similar en ambos grupos durante el segundo procedimiento ($p = 1$), mientras que, durante el tercero, se encontró una tendencia hacia una menor resistencia en el ojo donde se aplicó el 5-Fu, sin ser esto estadísticamente significativo. Cabe mencionar que no se demostró en ninguno de los dos grupos una alteración severa del movimiento.

Hubo resistencia a la desinserción muscular normal en todos los ojos de ambos grupos ($p = 1$), lo que nos indica que la aplicación de 5-Fu no altera la adherencia del músculo a la esclerótica y se descartaría la posibilidad de presentar un músculo deslizado o suelto por esta causa.

A nivel histopatológico encontramos las principales diferencias entre ambos grupos. Los ojos en los que se aplicó 5-Fu presentaron un grado leve de reacción inflamatoria, mientras que en los ojos donde se aplicó solución salina balanceada, 50% mostraron un grado moderado de inflamación con una p de 0.03 que es estadísticamente significativa. También presentaron un menor grado de fibrosis comparado con los ojos donde se aplicó solución salina balanceada, donde 50% de los ojos presentó una fibrosis moderada, aunque esto no fue estadísticamente significativo, con una p de 0.16.

En resumen, las variables clínicas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo, a nivel histopatológico, sí se demostró una disminución en el grado de inflamación y una tendencia a un menor grado de fibrosis.

Se demostró la seguridad de la aplicación del 5-Fu a la concentración de 25 mg/ml, no encontrándose efectos adversos ni alteración en la adherencia del músculo a la esclerótica.

Este medicamento puede ser de utilidad como modulador de la cicatrización en las situaciones donde existe aumento de la reacción inflamatoria y de la fibrosis que frecuentemente complican a algunos pacientes operados de estrabismo.

CONCLUSIONES

El 5-fluorouracilo puede disminuir el proceso de inflamación, por lo cual puede ser una alternativa para los pacientes con síndrome de adhesión o bien en pacientes reoperados.

No se demostraron efectos indeseables a las dosis utilizadas por lo que se concluye que su aplicación es segura.

REFERENCIAS

1. Mora, J.S.; Sprunger, D.T.: Intraoperative Sponge 5-Fluorouracil to Reduce Postoperative Scarring in Strabismus Surgery. *J AAPOS*, 1997; 1(92):97.
2. Dunlap, E. A.: Surgery of Muscle Adhesions and Effects of Multiple O. *Brit J Ophthalmol*, 1974; 58:307-312.
3. Quintana-Pali, L.: Iconografía estrabológica: Síndrome de adhesión. *Rev Mex Oftalmol*, 1990; 64 (5):187-188.
4. Elsas, F. J.; Gowda, C.: Synthetic Polypeptide Sleeve for Strabismus Surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1992; 29:284-286.
5. Searl, S. S.; Metz, H. S.: The Use of Sodium Hyaluronate as a Biologic Sleeve in Strabismus Surgery. *Ann Ophthalmol*, 1987; 19:259-268.
6. Yaacobi, J.; Hamed, M.: Reduction of Postoperative Adhesions Secondary to Strabismus Surgery in Rabbits. *Ophthalmic Surg*, 1995; 26:237-240.
7. Cruz, A. O.; Matkoyich, L.: Effects of Intraoperative Topical Mitomycin C on Strabismus Surgery in the Rabbit: A Preliminary Study. *Ophthalmic Surg*, 1995; 26:237-240.
8. Urban, R. C.; Kaufman, L. M.: Mitomycin in the Treatment of Hypertrophic Conjunctival Scars After Strabismus Surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1994; 31: 96-98.
9. Brooks, S. E.; Ribeiro, G.: Fat Adherence Syndrome Treated With Intraoperative Mitomycin - C: A Rabbit Model. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1996; 33:21-27.
10. Smith, S.; D'Amore, P. A.: Comparative Toxicity of Mitomycin C and 5-Fluorouracil in Vitro. *Am J Ophthalmol*, 1994; 118:332-337.
11. Khaw, P. T.; Doyle, J. W.: Prolonged localized Tissue effects from 5-Minute Exposures to Fluorouracil and Mitomycin - C. *Arch Ophthalmol*, 11:263-267.
12. Mora, J. S.; Nguyen, N.: Trabeculectomy with Intraoperative Sponge 5-Fluorouracil. *Ophthalmology*, 1996; 103:963-970.