

Tendencias actuales del uso de Mitomicina C en el tratamiento del pterigión

Dra. Haymy Caridad Casanueva-Cabeza, Dra. Janet González-Sotero, Dra. Maygret Alberro-Hernández,
Dr. Eduardo Rojas-Alvarez

RESUMEN

Con el objetivo de disminuir la recurrencia del pterigión se utiliza con frecuencia la Mitomicina C. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre las nuevas tendencias del uso de la Mitomicina C como terapia coadyuvante en el tratamiento del pterigión, determinando indicaciones, contraindicaciones, modo de uso y complicaciones asociadas. Se prefiere su utilización en pacientes con pterigiones recurrentes sin otras alteraciones corneoconjuntivales que lo contraindiquen. Son muy variados los métodos de uso de la misma, pero el intraoperatorio es más efectivo y seguro. La dosis más recomendada es 0.02 a 0.04%. Debido a las complicaciones postoperatorias reportadas, es conveniente definir un protocolo de utilización del fármaco a través de la continuación y extensión de los estudios sobre el mismo.

Palabras clave: Pterigión, Mitomicina C, pterigión recurrente.

SUMMARY

Mitomycin-C is a drug which is used for pterygium treatment to reduce its recurrence. We have done a review of current tendencies in the use of Mitomycin-C in this entity, such as indications, contraindications and complications. The use of Mitomycin-C is recommended in patients who have recurrent pterygium without any other corneal or conjunctival disturbances. There are many forms to use it, but the intraoperative way is more effective and safe. The most recommended dosage is 0.02% to 0.04%. It is necessary to define a protocol for the use of Mitomycin-C because it causes serious postoperative complications.

Key Words: Pterygium, Mitomycin-C, recurrent pterygium.

INTRODUCCIÓN

El pterigión es una proliferación de tejido fibrovascular que crece hacia la córnea y la invade tanto en extensión como en profundidad. Predomina en climas tropicales. Su tratamiento es necesariamente quirúrgico y ha constituido un desafío constante para los oftalmólogos la búsqueda del método ideal que evite la recidiva, considerada su principal complicación.

Para su extirpación se han descrito numerosas técnicas: la esclera desnuda de Ombrain; la escisión del pterigión con autoinjerto conjuntival; con injerto de membrana amniótica o mucosa bucal; la queratoplastia lamelar o escleroqueratoplastia. Asociado con ellas, muchos autores recomiendan la utilización de agentes físicos y químicos como la Mitomicina C, el 5 Fluoracilo, la radiación beta y la radiación blanda, entre otros (1).

De todas estas modalidades de tratamiento coadyuvante a la exéresis del pterigión, el uso de Mitomicina C (MMC) se

ha estudiado con detalle (1). La MMC es un agente antibiótico-antineoplásico aislado del hongo *Streptomyces caespitosus*. Elimina la migración de fibroblastos y la actividad de fagocitos macrófagos al inhibir la síntesis de ADN (ácido desoxirribonucleico), ARN (ácido ribonucleico) y proteínas, reduciendo así la producción de colágeno por los fibroblastos e impidiendo la duplicación celular (1).

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre la aplicación de MMC en la cirugía del pterigión, no existe consenso acerca de si es mejor su uso antes de la cirugía, durante ésta o posteriormente (2-5). Diversos autores recomiendan concentraciones, tiempos de exposición y dosis diferentes (1) pero en su mayoría coinciden con la necesidad de determinar juiciosamente el método de uso ideal.

Se decidió realizar una búsqueda bibliográfica sobre el tema con el objetivo de determinar las tendencias actuales en cuanto a indicaciones, modo de uso y complicaciones de la MMC como terapia coadyuvante en la escisión del pterigión.

DESARROLLO

Kunimoto y Mori, en 1963, fueron los primeros que describieron el uso de la MMC como coadyuvante en la cirugía del pterigión (6). Desde entonces, se han descrito múltiples estrategias de sus aplicaciones y de los efectos beneficiosos y dañinos a los que se expone el paciente con su utilización.

Con el objetivo de evitar la recidiva, muchos autores han usado la MMC en pacientes con pterigión primario (3, 6, 7-10), sin embargo, otros lo reservan sólo para pacientes con pterigiones agresivos y recidivantes (11-13) debido a las complicaciones referidas con la utilización de este producto. Massautis se refiere al uso preferentemente en pacientes jóvenes (14).

Saleem, en un estudio del 2008, obtuvo que el porcentaje de recidiva fue mayor en el grupo de pacientes con pterigión recidivante (16.7%) que en los pacientes con pterigión primario (0%) al aplicar la técnica de esclera desnuda con MMC (6). Cheng y Walcow obtuvieron resultados similares, el primero con la técnica de exéresis simple y MMC intraoperatoria (7, 15).

Evitar la primera recidiva es, sin duda, el objetivo imprescindible ya que la respuesta proliferativa es con cada manipulación más agresiva y requiere de métodos también más agresivos. Es bastante generalizado el criterio del uso de MMC como adyuvante en pacientes con pterigión recidivante (1, 8, 10, 16-20) pero aún no se estandariza su uso en pacientes con pterigión primario.

Para Sharma y Akinci el autoinjerto conjuntival y la utilización intraoperatoria de MMC son igualmente efectivos en evitar las recidivas (21, 22). También De la Hoz encontró resultados similares en la utilización de las técnicas de avance conjuntival con MMC intraoperatoria y autoinjerto conjuntival (8). Sin embargo, Katircioğlu comparó las técnicas de injerto de membrana amniótica, autoinjerto conjuntival y autoinjerto conjuntival con MMC intraoperatoria y determinó que esta última es más efectiva que las dos anteriores al no obtener recidivas en los pacientes en que fue aplicada (23).

En relación con el momento de su utilización, las opciones más reconocidas son durante la cirugía o posterior a ella.

Con pocos adeptos se ha utilizado MMC subconjuntival previo a la cirugía (24) pero, a pesar de que microscópicamente se ha demostrado una inhibición de la actividad fibroblástica, lo que evidencia una disminución del riesgo de recurrencia, no son estudios amplios y entre sus complicaciones se han reportado casos de ulceración escleral (25). Según Hau y Barton, el uso de la MMC subconjuntival en pacientes con glaucoma pudiera ocasionar deficiencia de células límbicas (26), y siendo la misma vía de administración, pudiera pensarse que se expondría al mismo riesgo el paciente con pterigión, pero no se encontraron referencias al respecto.

Con excepción de Zhivov y Pérez que utilizaron en sus estudios Mitomicina C intraoperatoria y postoperatoria (27, 28) el resto de los autores usan sólo un esquema de tratamiento por paciente. No hay diferencias marcadas en el número de autores que recomiendan usar la MMC intraoperatoria o post-

operatoria, pero al evaluar las complicaciones reportadas en cada caso, éstas son mayores con el uso postoperatorio (29-33), lo que puede estar relacionado con el poco control médico sobre la cantidad y frecuencia, que quedan en manos del paciente, a diferencia del uso intraoperatorio donde el médico controla el tiempo y la dosificación de su administración.

Cardillo no encontró diferencias significativas en la recurrencia del pterigión con el uso de MMC durante o después de la cirugía (5). Tampoco Rahman, pero este último determinó que otras complicaciones como queratitis punteada y adelgazamiento escleral son comparativamente menores con el uso intraoperatorio (34).

Al administrarse durante la cirugía, las concentraciones oscilan entre 0.02% y 0.05% y el tiempo de exposición de 30 segundos a 5 minutos. La mayoría de los autores lo utilizan al 0.02% por 3 minutos (8, 9, 29, 34, 35).

Chen considera que la aplicación al 0.02% durante 30 segundos se asocia con mínimas complicaciones pero es menos eficaz que el autoinjerto conjuntival en disminuir la recurrencia (4). Kavita y Wood no obtuvieron recidivas al usarlo al 0.02% por 30 min y al 0.25 % por 1 minuto respectivamente (9, 36).

Avisar comparó el efecto de utilizar por 5 y 3 minutos MMC al 0.02% y concluyó que el primero es seguro y más efectivo en evitar la recurrencia (2.7% vs 33.3% de recurrencia evaluada al año, respectivamente), sin reportar toxicidad a la droga en ninguno de los dos casos (37). Por el contrario, Ahmad recomienda que el tiempo de exposición sea menor de 5 minutos y Saifuddin plantea que no debe exceder los 3 minutos (38).

En el uso postoperatorio hay mayor variabilidad de criterios. Concentraciones de 0.02 a 0.04% con 2 a 4 aplicaciones diarias por períodos de 5 a 15 días han dado combinaciones y resultados disímiles.

Cardillo no obtuvo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias en dos grupos de pacientes usando 0.02% por 7 días y otro con la misma concentración por 14 días (4.26% vs 4.44%). Tampoco reportó complicaciones asociadas (5).

Saifuddin reportó dos casos de adelgazamiento escleral en pacientes operados de pterigión que usaron MMC en el postoperatorio, el primero con una dosis de 0.05% cada 8 horas por 15 días y el otro a 0.01% cada 6 horas por 5 días (38). Fujitani reportó una ulceración corneoescleral y perforación corneal en un paciente que usó MMC al 0.04% tres veces al día durante diez días. El ojo adelfo del mismo paciente fue tratado con igual dosis pero por 5 días y no se presentaron complicaciones (29).

La recurrencia del pterigión con distintas técnicas pero con asociación de MMC se ha reportado entre un 2 y un 14% (2, 8, 10, 13, 14, 34, 39). Se debe tener en cuenta que existen otros factores involucrados en la aparición de recurrencia como la edad del paciente, la habilidad del cirujano y el clima al que se exponga, entre otros.

Según estudios de Zhivov, la aplicación local de MMC retrasa la epitelización corneal y prolonga el edema epite-

lial y estromal. Los signos de queratitis punteada se observan dos semanas después de la cirugía pero refiere que todos estos cambios desaparecen cuatro semanas posteriores a la aplicación del medicamento (27).

Kwou-Yeung, en Taiwán, determinó el mecanismo por el cual el uso tópico de MMC produce daño endotelial y demostró que no sólo resulta tóxico por la dosis usada o el tiempo de exposición sino que induce apoptosis en las células del endotelio corneal por la activación de vías intrínsecas y extrínsecas. Recomienda un continuo monitoreo del endotelio corneal (40).

Al respecto Bahar consideró, en el 2008, que la utilización intraoperatoria de MMC al 0.02% con la técnica de esclera desnuda no tenía un inmediato o significativo efecto sobre la densidad de células endoteliales (41), sin embargo, Avisar consideró que en la misma dosis pero por 5 minutos sí afecta las células endoteliales (42). Más recientemente Bahar afirmó haber determinado un efecto deletéreo sobre el endotelio corneal al mes de la cirugía (43).

El resto de las complicaciones que han sido reportadas incluye: queratitis punteada superficial, dehiscencia de la herida, *dellen* corneal, edema del injerto, adelgazamiento escleral, necrosis corneoescleral con perforación (44, 45), catarata (46), glaucoma secundario, iritis, corectopia, fotofobia incapacitante y dolor (2). Debido a ello no se recomienda el uso de MMC en pacientes con síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca severa, disfunción de las glándulas de Meibomio severa, blefaritis, acné rosácea, queratoconjuntivitis atópica, uveítis, queratitis neurotrófica y queratitis por herpes simple (2).

Hay autores que recomiendan el uso de viscoelástico para proteger las células del limbo. Aragonés plantea que, por el efecto secundario coagulante, permite disminuir al máximo la diatermia y produce menor agresión o traumatismo quirúrgico, así como una técnica más depurada y limpia (1). De la Torre no tuvo recidivas en 82 pacientes donde utilizó, como técnica quirúrgica, la asociación del trasplante conjuntival más el uso intraoperatorio de mitomicina C al 0,04 % durante 1 min, protegiendo simultáneamente el limbo con viscoelástico (3).

Aunque la mayoría de los estudios han determinado el uso de la MMC como efectivo también se reportan estudios que no lo recomiendan. Keklikci comparó la seguridad y eficacia de las técnicas de autoinjerto conjuntival, injerto de membrana amniótica y la aplicación intraoperatoria de Mitomicina C en 94 pacientes con pterigión primario y concluyó que las dos primeras técnicas son más efectivas y seguras que la tercera (47).

CONCLUSIONES

- El uso intraoperatorio de MMC es más efectivo y seguro como tratamiento coadyuvante en la cirugía de pterigión.
- La dosis más recomendada internacionalmente es de 0.02%-0.04%.

- A pesar de la existencia de complicaciones relacionadas con su uso la relación riesgo/beneficio se inclina hacia este último por la disminución de la recidiva postquirúrgica.
- La continuidad en los estudios del tema, la profundización y extensión de los mismos rigen las tendencias actuales del uso de MMC en la cirugía de pterigión.

REFERENCIAS

1. Aragonés Cruz B, Alemañá Martorell J. Estudio comparativo del uso de mitomicina C en el pterigium recidivante. *Rev Cubana Oftalmol* 2008; 21(2).
2. Intiyaz A, Reyaz AU, Sheikh SA. Complications following Use of Intraoperative Mitomycin-C in Pterygium Surgery. *I JK SCIENCE* 2004; 6(1). Disponible en: www.jkscience.org/archive/volume6/complic.pdf [Fecha de consulta: 30 de mayo de 2009].
3. De la Torre A, Toro L, Núñez MX. Cirugía de pterigio sin recurrencias. *Colombia médica* 2004; 35(3):161-163.
4. Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(2):51-160.
5. Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, Poterio MB, Jose NK. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1949-1952.
6. Saleem M, Bahadar KS, Shah Z, Hanan F. Managing pterygium by excision and low dose mitomycin-c eye drops. *Gomal J Med Sci J* 2008; 6(1). Disponible en: [www.gjms786.com/files/GJMS%20Vol-6-1%20\(8\).pdf](http://www.gjms786.com/files/GJMS%20Vol-6-1%20(8).pdf) [Fecha de consulta: 30 de mayo de 2009].
7. Cheng HCh, Tseng SH, Kao PL, Chen FK. Low-dose Intraoperative Mitomycin C as Chemoadjuvant for Pterygium Surgery. *Cornea* 2001; 20(1):24-29.
8. De la Hoz F, Montero JA, Alió JL, Javaloy J, Ruiz-Moreno JM, Sala E. Efficacy of mitomycin C associated with direct conjunctival closure and sliding conjunctival graft for pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(2):75-178.
9. Ranjan BK, Karandikar MN, Bhardwaj A, Kulkarni V, Kendrekar D. External diseases session. Conjunctival Impression Cytology to Evaluate Effects of Mitomycin C in Pterygium Surgery. Disponible en: www.aio.org/proceed2006/EXT/Ext1.pdf [Fecha de consulta: 30 de mayo de 2009].
10. Young AL, Tam PM, Leung GY, Cheng LL, Lam PT, Lam DS. Prospective study on the safety and efficacy of combined conjunctival rotational autograft with intraoperative 0.02% mitomycin C in primary pterygium excision. *Cornea* 2009; 28(2):166-169.
11. Espinoza Guerra LD. Uso de la Mitomicina C Instalada como Profilaxis en la Recurrencia de Pterigión; en Pacientes Inter-venidos Quirúrgicamente en el Centro Nacional de Oftalmología Managua, september- november 1998. may. 1999. Disponible en: <http://www.metabase.net/doi/bns-ni/11731.html> [Fecha de consulta: 8 de junio de 2009].
12. Kraut A, Drnovsek-Olup B. Instillation of mitomycin C after recurrent pterygium surgery *Eur J Ophthalmol* 1996; 6(3):264-267.

13. Pérez Oliván S, Izaguirre L, Sánchez A, Pinilla I, Brito C, Honrubia F. Uso de mitomicina C intraoperatoria para prevenir la recurrencia del pterigión. Disponible en: www.oftalmo.com/studium/studium2002-2003/0203-04.htm [Fecha de consulta: 8 de junio de 2009].
14. Massautis P, Khemka S, Ayliffe W. Clinical outcome study of a modified surgical technique for pterygium excision. *Can J Ophthalmol* 2006; 41(6):704-708.
15. Walkow T, Daniel J, Meyer CH, Rodrigues EB, Mennel S. Long-term results after bare sclera pterygium resection with excimer smoothing and local application of mitomycin C. *Cornea* 2005; 24(4):378-381.
16. Asencios A, Mendiola C. El uso de la Mitomicina C intraoperatoria en cirugía de pterigio a los 48 meses de seguimiento. *Rev Per Oftalmol*; 22(1):61-63. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/oftalmologia/v22_n1/pdf/a10.pdf [Fecha de consulta: 8 de junio de 2009].
17. Jirásková NA, Rozsival P. Treatment for recurrent pterygium. *Cesk Slov Oftalmol* 2008; 64(2):68-70.
18. Adyanthaya RS, Folgar FA, Akpek EK. Medical management of acutely recurring pterygium with topical mitomycin-C. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(1):200-202.
19. Cano J, Barnola E, Bofill S, Maurici J. Colirio de mitomicina C 0,03% en patologías del polo anterior ocular. *An d'Oftalmol* 2003; 11(1):34-37.
20. Kraut A, Drnovsek-Olup B. Instillation of mitomycin C after recurrent pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6(3):264-267.
21. Sharma A, Gupta A, Ram J, Gupta A. Low-dose intraoperative mitomycin-C versus conjunctival autograft in primary pterygium surgery: long term follow-up. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31(4):301-307.
22. Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin-C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* 2007; 27(5):281-285.
23. Katircioğlu YA, Altıparmak UE, Duman S. Comparison of three methods for the treatment of pterygium: amniotic membrane graft, conjunctival autograft and conjunctival autograft plus mitomycin C. *Orbit* 2007; 26(1):5-13.
24. Chang YS, Chen WC, Tseng SH, Sze CI, Wu CL. Subconjunctival mitomycin C before pterygium excision: an ultrastructural study. *Cornea* 2008; 27(4):471-475.
25. Carrasco MA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Scleral ulceration after preoperative injection of mitomycin C in the pterygium head. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(11):1585-1586.
26. Hau S, Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(2):131-136.
27. Zhivov A, Beck R, Guthoff RF. Corneal and conjunctival findings after mitomycin C application in pterygium surgery: and in vivo confocal microscopy study. *Acta Ophthalmol* 2009; 87(2):166-172.
28. Pérez Silgueiro MA, Herrera Piñero R, Ayala Barroso E y cols.. Resultados en el tratamiento del pterigión con Mitomicina C a dosis bajas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1999; LXXIV (2). Disponible en: www.ucm.es/BUCM/compludoc/S/10001/03656691.2.htm [Fecha de consulta: 2 de junio de 2009].
29. Fujitani A, Hayasaka S, Shibuya Y, Noda S. Corneoscleral ulceration and corneal perforation after pterygium excision and topical mitomycin C therapy. *Ophthalmologica* 1993; 207(3):162-164.
30. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS y cols. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99(11):1647-1654.
31. Wan Norliza WM, Raihan IS, Azwa JA, Ibrahim M. Scleral melting 16 years after pterygium excision with topical Mitomycin C adjuvant therapy. *Cont Lens Anterior Eye* 2006; 29(4):165-167.
32. Safianik B, Ben-Zion I, Garzosi HJ. Serious corneoscleral complications after pterygium excision with mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:357-358.
33. Hayasaka S, Iwasa Y, Nagaki Y, Kadoi Ch, Matsumoto M, Hayasaka Y. Late complications after pterygium excision with high dose mitomycin C instillation. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1075.
34. Rahman A, Yahya K, UI Hasan KS. Recurrence rate of pterygium following surgical excision with intraoperative versus postoperative mitomycin-C. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18(8):489-492.
35. Altıparmak UE, Katircioğlu YA, Yađci R, Yalniz Z, Duman S. Mitomycin C and conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Int Ophthalmol* 2007; 27(6):339-343.
36. Wood TO, Williams EE, Hamilton DL, Williams BL. Pterygium surgery with mitomycin and tarsorrhaphy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103:108-114.
37. Avisar R, Gatton DD, Loya N, Appel I, Weinberger D. Intraoperative mitomycin C 0.02% for pterygium: effect of duration of application on recurrence rate. *Cornea* 2003;22(2):102-104.
38. Saifuddin S, El Zawawi A. Scleral changes due to mitomycin C after Pterygium excision: A report of two cases. *Year* 1995; 43(2):75-76.
39. Rodriguez JA, Ferrari C, Hernández GA. Intraoperative application of topical mitomycin C 0.05% for pterygium surgery. *Bol Asoc Med PR* 2004; 96(2):100-102.
40. Kwou-Yeung W, Hwei-Zu W, Show-Jen. Mechanism of mitomycin-induced apoptosis in cultured corneal endothelial cells. *Hong Molecular Vision* 2008; 14:1705-1712. Disponible en: <http://www.molvis.org/molvis/v14/a202> [Fecha de consulta: 1 de junio de 2009].
41. Bahar I, Lange A, Sansanayudh W, Levinger E, Slomovic A. Effect of mitomycin C on corneal endothelium in recurrent pterygium surgery. *Cornea, External Disease & Refractive Surgery E-00008*. Disponible en: www.curehunter.com/public/authorSummary-Bahar,%20Irit.do?keywordId=D016685 [Fecha de consulta: 2 de junio de 2009].
42. Avisar R, Avisar I, Bahar I, Weinberger D. Effect of Mitomycin C in Pterygium Surgery on Corneal Endothelium. *Cornea* 2008; 27(5):559-561.
43. Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, Slomovic A y cols. The effect of mitomycin C on corneal endothelium in pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(3):447-452.
44. Dougherty PJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Corneoscleral melt after pterygium surgery using a single intraoperative application of mitomycin C. *Cornea* 1996; 15(5):537-540.
45. Dadeya S, Fatima S. Corneoscleral perforation after pterygium excision and intraoperative mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003; 34(2):146-148.
46. Espeso O, Romero P, Martínex Salcedo I, del Castillo D. Formación de catarata tras el uso de mitomicina C en el tratamiento del pterigión. *An Oftalmologia* 1999; 8(4).
47. Keklikci U, Celik Y, Cakmak SS, Unlu MK, Bilek B. Conjunctival-limbal autograft, amniotic membrane transplantation, and intraoperative mitomycin C for primary pterygium. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007; 39(4):296-301.