

Efecto de la mitomicina C a bajas dosis en la trabeculectomía AB externo en conejos (Estudio prospectivo)

Eduardo Arenas Archila, M. D. , F. A. C. S.(*)

Juan Camilo Sánchez Thorin, M. D.(**)

Fernando Peña, M.D. (***)

Oly Fernández, M.D. (****)

Resumen

Se presentan los resultados de un estudio doble ciego prospectivo controlado con placebo con el efecto de comparar el efecto hipotensor ocular de la trabeculectomía ab externo en ojos de conejos sanos tratados intraoperatoriamente con mitomicina C en concentración de 0.05 mg/ml y solución salina balanceada como placebo, con un tiempo de seguimiento de 60 días postoperatorios. Los resultados muestran que los ojos sometidos a dicha técnica quirúrgica y que recibieron mitomicina C a la concentración indicada y mediante exposición prolongada con una esponja de polímero biodegradable Weck Cel embebida en la solución y dejada sobre la zona de filtración, tuvieron en promedio las tensiones intraoculares más bajas a los 30 y 60 días postoperatorios. Además se observó que en el grupo de ojos en que se implantó la esponja de Weck Cel embebida en solución salina balanceada como control se observó una leve elevación en promedio de la tensión intraocular en los días 30 y 60 postoperatorio.

Palabras claves: Glaucoma, trabeculectomía, trabeculectomía ab externo, mitomicina C, cirugía filtrante antiglaucoma.

(*) Jefe Sección de Oftalmología Fundación Santafé de Bogotá

(**) Residente Fundación Oftalmológica Nacional

(***) Tutoría Sección de Oftalmología Fundación Santafé de Bogotá

(****) Fellow Segmento Anterior Sección de Oftalmología Fundación Santafé de Bogotá

Trabajo realizado en la Sección de Oftalmología de la Fundación Santafé de Bogotá y presentado en el Forum in XXV Anniversario Instituto Barraquer de América y el XV Congreso Asociación de Exalumnos Fundación Oftalmológica Nacional.

Introducción

La trabeculectomía ab externo (1), una técnica de cirugía filtrante antiglaucoma, busca a través de un procedimiento extraocular la filtración espontánea y permanente del humor acuoso desde la cámara anterior hasta el espacio subconjuntival. La principal causa de falla de la cirugía filtrante antiglaucoma es la cicatrización del espacio subconjuntival asociada a la proliferación y migración de fibroblastos (2,3). Se han utilizado experimental y clínicamente varios agentes antifibroblásticos para disminuir este proceso cicatricial, entre ellos los corticosteroides tópicos (4,5), el 5 fluorouracilo (6), el taxol y la etoposida (7), la mitomicina C (8,9), la fluorouridina (10), la daunorubicina (11) y la doxorubicina (12). La mitomicina C ha sido utilizada intraoperatoriamente (8) como agente antifibrótico en varios tipos de cirugía filtrante y en concentraciones entre 0.1 y 0.4 mg/ml, mejorando su resultado a largo plazo (9, 13-16). Sin embargo han sido reportados varios tipos de complicaciones con el uso de la mitomicina C a altas dosis, algunas con riesgo potencial de pérdida visual, entre ellas defectos epiteliales corneanos persistentes (14), (15), soluciones de continuidad conjuntivales con pobre cicatrización (14,15), hipotonía prolongada (16), maculopatía por hipotonía (17) necrosis tisular (18), queratopatiabulosa irreversible (18) y necrosis iridiana y del cuerpo ciliar (18). La dosis ideal de mitomicina C intraoperatoria en trabeculectomía ab externo es aquella que sea tanto baja como significativamente efectiva. En humanos se ha observado que dicha dosis puede ser baja, sin embargo no se ha determinado su concentración óptima. El presente estudio se realizó con el objeto de contestar a la pregunta de si la mitomicina C en concentraciones de 0.05% y en dos formas de aplicación (directa y mediante el uso de polímeros biodegradables impregnados) es efectiva, para producir un efecto sostenido de hipotensión ocular después de trabeculectomía ab externo en ojos de conejos sanos.

Materiales y métodos

Un estudio prospectivo, al azar, controlado con placebo, doble ciego fue realizado utilizando 24 ojos de 12 conejos albinos blancos con un peso entre 2.5 y 4.5 kg. Cada ojo fue considerado un caso separado. Todos los animales fueron tratados de acuerdo con el «Protocolo para uso de animales en investigación oftalmológica y de visión» de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (19). Se realizaron evaluaciones preoperatorias completas a todos los conejos incluyendo biomicroscopía con lámpara de hendidura y tensión intraocular mediante el tonómetro de Schiøtz, utilizando pesas de 5.5 y 10 gramos, tomando como resultado el promedio de las dos tomas. Todas las cirugías se realizaron bajo anestesia general inducida con una inyección intramuscular de ketamina 50 mg/kg. Se utilizó la misma técnica quirúrgica (1) en todos los actos operatorios, los cuales fueron realizados por el mismo cirujano (E. A. A.). En el momento en que la disección escleral se encontró completa y había evidencia de salida de humor acuoso se realizó la aplicación del medicamento. Los 24 ojos fueron distribuidos al azar en 4 grupos de tratamiento, cada uno con 6 ojos, a los cuales se les aplicó entre la conjuntiva y la esclera y sobre el área de filtración lo siguiente:

GRUPO A: Recibió solución salina balanceada como placebo, aplicada durante 5 minutos.

GRUPO B: Recibió mitomicina C aplicada con esponja biodegradable (Weck Cel) de 4 x 1 mm embebida en solución al 0.05% en solución salina balanceada durante 5 minutos.

GRUPO C: Recibió solución salina balanceada mediante la colocación de una esponja biodegradable Weck Cel colocada y dejada sobre el sitio de filtración.

GRUPO D: Recibió mitomicina C mediante la colocación de una esponja biodegradable (Weck Cel) embebida en solución al 0.05%, que fue colocada y dejada sobre el área de filtración.

Los ojos fueron tratados postoperatoriamente mediante la aplicación de gentamicina tópica dos veces al día durante los primeros ocho días postoperatorios. Las evaluaciones postoperatorias fueron realizadas por un observador, uno de los autores, quien no conocía a qué grupo pertenecía cada ojo evaluado. Se realizaron evaluaciones en los días 1, 7, 15, 30 y 60 postoperatorios evaluando biomicroscopía, presión intraocular mediante tonómetro de Schiötz (pesas de 5.5 y 10 gr. y se promedió el resultado). El análisis estadístico fue realizado para determinar si había respuesta de hipotensión ocular diferentes entre los 4 grupos de ojos, mediante el programa de computador Lotus 1-2-3 para Windows (R)

Resultados

Presión intraocular

La presión intraocular preoperatoria de los 4 grupos no tuvo diferencias significativas, aunque en promedio la del grupo que recibió solución salina balanceada mediante exposición prolongada con esponja de Weck Cel, era levemente menor.

Grupo A- Solución salina balanceada aplicación directa por 5 minutos

La presión intraocular preoperatoria promedio fue de 22 mmHg, con rangos entre 21 y 24 (desviación estándar de 1.41). El primer día postoperatorio la presión se redujo en rangos entre 7 y 21 mmHg, en promedio 10.83 mmHg. Sin embargo en los días 7, 15, 30 y 60 postoperatorios la reducción en la presión intraocular no fue significativamente distinta de la preoperatoria, con reducciones en promedio de 2.83, 3.33, 4.5 y 0.4 mmHg respectivamente (figuras 1 y 3).

Grupo B: Mitomicina C 0.05% aplicación directa por 5 minutos

La presión intraocular previa cirugía fue en promedio de 19.5 mmHg, con rangos entre 17 y

24 mmHg (desviación estándar de 2.69). Hubo reducciones significativas en la presión intraocular en los días postoperatorios 1 y 7 de 6.7 y 5.33 mmHg, en promedio respectivamente. Sin embargo a partir de ese momento en los días postoperatorios 15, 30 y 60 se observaron cambios no significativos comparados con la presión intraocular preoperatoria (aumento promedio de 0.17 mmHg en el día 30 y reducciones de 0.5 mmHg y 1.7 mmHg respectivamente en los días 30 y 60 postoperatorios). (Figuras 1 y 4).

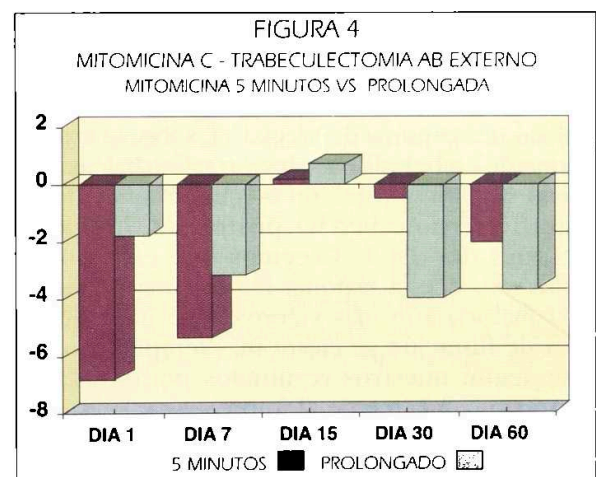
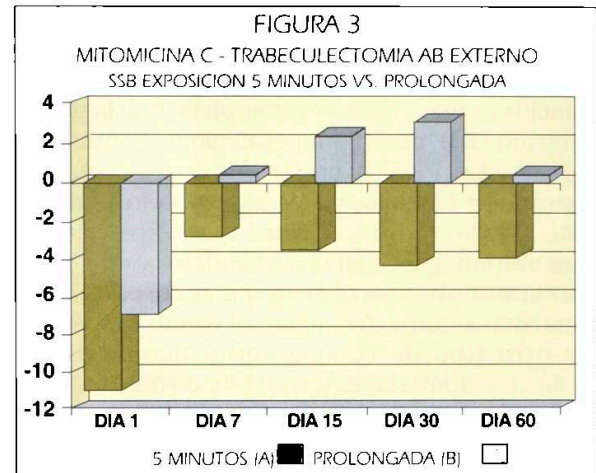
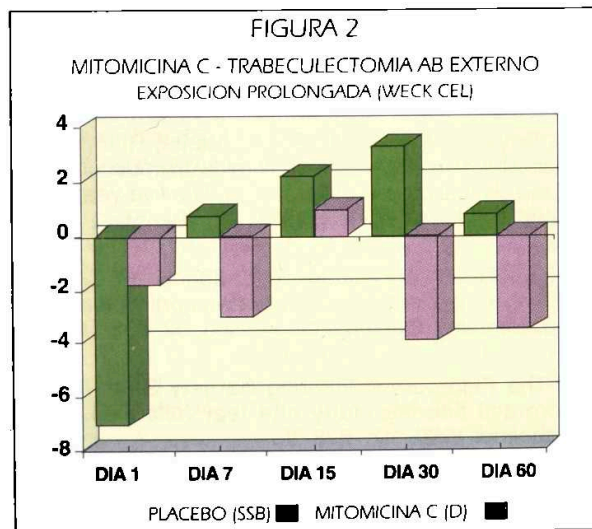
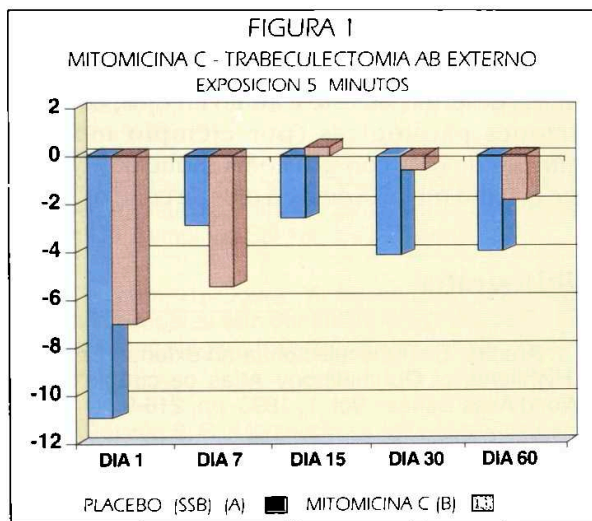
Grupo C: Solución salina balanceada exposición prolongada con esponja de Weck Cel.

La presión intraocular promedio previa trabeculectomía ab externo en este grupo fue levemente pero no significativamente menor (16 mmHg). Se observó una reducción en la presión intraocular el día 1 postoperatorio fue de 7 mmHg en promedio, en rangos entre 4 y 21 mmHg (desviación estándar de 6.97). En los días 7, 15, 30 y 60 postoperatorios se encontró un aumento no significativo de la presión intraocular (0.67, 2.3, 3.16 y 0.8 mmHg respectivamente). (figuras 2 y 3).

Grupo D: Mitomicina C 0.05% exposición prolongada con esponja biodegradable de Weck Cel.

La presión intraocular preoperatoria promedio en este grupo fue de 19.6 mmHg. Se encontraron reducciones no significativas de la presión intraocular en los días postoperatorios 1, 7, 30 y 60, de 1.8, 3.2, 4.0, 3.4 mmHg, y un aumento no significativo promedio de 1 mmHg el día 15. (figuras 2 y 4). La presencia de la esponja biodegradable en el espacio subconjuntival tuvo un efecto de aumentar, aunque no significativamente, la TIO promedio comparada con la preoperatoria después del día 15 y hasta el día 60. Este efecto no se observó en los ojos que recibieron la esponja biodegradable embebida en mitomicina, salvo en

el día 15 postoperatorio. Entre los ojos que recibieron mitomicina C, el efecto hipotensor en el postoperatorio inmediato (días 1 y 7 POP) fue discreta y no significativamente mayor en el de exposición que durante minutos, comparado con el grupo de exposición prolongada (figura 4). A diferencia de esto, en los días 30 y 60 POP el grupo de ojos que recibió mitomicina C, con tiempo de exposición prolongado tuvo las presiones intraoculares promedio más bajas entre todos los grupos.



Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que la mitomicina C, en concentraciones de 0.05% y aplicada directamente, no es significativamente efectiva para producir un efecto sostenido de hipotensión ocular después de trabeculectomía ab externo mayor al placebo (solución salina balanceada) en ojos de conejos sanos. Sin embargo el grupo que recibió mitomicina C, con exposición prolongada mediante la colocación de una esponja biodegradable de Weck Cel en el espacio subconjuntival, fue el que tuvo en el postopera-

torio tardío presiones intraoculares más bajas, aunque no significativas dado el tamaño pequeño de la muestra. La respuesta cicatricial de los conejos es más vigorosa y completa que la del ser humano (20), por ello no es el modelo animal experimental ideal a partir del cual se puedan extrapolar resultados aplicables al ojo humano. Este estudio mostró, al igual que otros estudios con mitomicina C, en dosis similares y en cirugía filtrante convencional (16), que no es efectiva en aumentar significativamente el efecto hipotensor de otro tipo de cirugía antiglaucomatosa, la trabeculectomía ab externo. Este estudio también mostró que el utilizar fragmentos de esponja de polímeros biodegradables Weck Cel embebidos en solución de mitomicina C, como elementos para proveer una exposición prolongada, aumentó discretamente pero no significativamente el efecto hipotensor de la trabeculectomía ab externo. Sin embargo, el grupo de ojos al que se colocó una esponja de Weck Cel, sobre el área de filtración embebida en solución salina balanceada como control, mostró un efecto de aumento no significativo de la TIO postoperatoriamente después del día 1. Creemos que esto podría deberse a que la esponja induce una respuesta inflamatoria aún más vigorosa que hace que el área de filtración se cierre más tempranamente, que según nuestros resultados podría contrarrestarse parcialmente al impregnarse la esponja con mitomicina C. La impregnación con mitomicina no es el método ideal para optimizar una liberación sostenida del antimetabolito. Existen métodos mediante los cuales durante la fabricación de las esponjas, se incorpora el antimetabolito por moldeado compresivo en proporciones preestablecidas (21) que mejoran los niveles de liberación sostenida. También se han descrito otros métodos de liberación lenta como esponjas de colágeno (22), polianhidridos (23), membranas de alcohol polivinílico y estireno vinílico (24), liposomas (12) y microesferas (26). Hoy en día es claro que la inhibición al crecimiento y proliferación de fibroblastos es más duradera con mitomicina C, que otros metabolitos como el 5-fluorouracilo (6). En el caso de la trabeculectomía ab externo en conejos, el efecto hipotensor de la

mitomicina C, con los métodos de exposición utilizados no indujeron respuestas hipotensoras significativamente distintas del placebo, aunque se observó una importante y clara tendencia hacia tensiones intraoculares más bajas, en el postoperatorio tardío en los ojos que recibieron exposición prolongada de mitomicina C, a concentraciones bajas de 0.05 mg/ml. Creemos que es posible que sea necesaria una concentración mayor del antimetabolito, que también es posible que la implementación de un sistema de liberación lenta mejore sus efectos antifibroblásticos. Desconocemos el comportamiento de la tensión intraocular en las circunstancias descritas en este estudio en ojos, con condiciones patológicas (por ejemplo modelos animales de ojos con glaucoma inducido), ya que este estudio fue realizado en ojos de conejos sanos.

Bibliografía

1. Arenas, E.: Trabeculectomía ab externo. En Boyd, B. Highlights of Ophthalmology Atlas de cirugía ocular «World Atlas Series» Vol. 1, 1993. pp. 216-9.
2. Addicks, E. M., Quigley, H.A., Green, W. R. et al.: Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 1983, 101: 795-8.
3. Desjardins, D. C. Parrish, R.K. Folberg, R. et al.: Wound healing after filtering surgery in owl monkeys. Arch Ophthalmol 1986, 104: 1835-9.
4. Roth, S. M., Spaeth, S. L., Atarita, R. J., et al.: Effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy and the clinical course of glaucoma. The five-year follow up study. Ophthalmic Surg 1991; 22: 724-29.
5. Starita, R. J. Fellman, R. L. Spaeth, G. L.: Short and long term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. Ophthalmology 1985, 92: 938-46.
6. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Fluorouracil filtering study one year follow-up. Am J Ophthalmol 1989, 107: 625-35.
7. Jampel, H. D., Thibault, D., Leong, K. W., et al.: Glaucoma filtration surgery in nonhuman primates using

taxol and etoposide in polyaanhydride carriers. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34: 3076-3083.

8. Chen, C. W.: Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol 1983; 9:172-7.

9. Chen, C. W. Huang, H. T., Bair, J. S., et al.: Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. J Ocul Pharmacol 1990; 6: 175-82.

10. Jampel, H. D. K.W., Dunkelburger, G. R., Quigley, H. A.: Glaucoma filtration surgery in monkeys using 5-fluorouridine in polyanhydride disks. Arch Ophthalmol 1990; 108: 430-5.

11. Dukes, A. J., Rabowsky, J. H., Lee, D. A., Leong, K. W.: The use of daunorubicin-impregnated bioerodible polymers in glaucoma filtration surgery in the rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 23 (Suppl): 1391.

12. Kimura, H., Ogura, Y., Moritera, T., et al.: Injectable microspheres with controlled drug release for glaucoma filtering surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33: 3436-41.

13. Palmer, S. S.: Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. Ophthalmology 1991; 98: 317-21.

14. Bergstrom, T. J. Wilkinson, W. S., Skuta, G. L., et al.: The effects of subconjunctival mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in rabbits. Arch Ophthalmol 1991;109:1725-30.

15. Liang, L. L., Epstein, D. L.: Comparison of Mitomycin and 5-Fluorouracil on filtration surgery success in rabbit eyes. J. Glaucoma 1992: 1:87-93.

16. Pasquale, L R., Thibault, D., Dorman-Pease, M. E., et al.: Effect of topical mitomycin C on glaucoma filtration surgery in monkeys. Ophthalmology 1992; 99: 14-8.

17. Heuer, D. K., Parrish, R. K., Gressel, M. G., et al.: 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery II. A pilot study. Ophthalmology 1984; 1991: 384-94.

18. Kitazawa, Y., Taniguchi, T., Nakano, Y., et al.: 5-fluorouracil for trabeculectomy in glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1987; 104: 218-24.

19. Doyle, J. W. Sherwood, M. B. Smith, M. F.: The effect of low dose mitomycin on filtering bleb function in the rabbit. Invest Ophthalmol Visc Sci 1993, 34 (Suppl): 725.

20. Jampel, H. D., Pasquale, L. R., DiBernardo, C.: Hypotony maculopathy following trabeculectomy with mitomycin C. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1049-1050.

21. Derick, R. J. Pasquale, L., Quigley, H. A., et al.: Potential toxicity of mitomycin C. Arch Ophthalmol 1991; 109:1635.

22. Animals in Research Committee: Handbook for the use of animals in biomedical research. The Association for Research in vision and Ophthalmology Inc., Second Edition. Bethesda, 1993.

23. Miller, M. H., Grierson, I., Unger, W. I. et al.: Wound healing in an animal model of glaucoma fistulizing surgery in the rabbit. Ophthalmic Surg; 1989, 20; 350-7.

24. Leong, K. W., Brott, B. C. Langer, AR.: Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices. I: Characterization, degradation and release characteristics. Journal Biomed Mater Res. 1985; 1985; 19:941-55.

25. Kay, J. S. Litin, B. S., Jones, M. A. et al.: Delivery of antifibroblast agents adjuncts to filtration surgery Part II: Delivery of 5-fluorouracil and bleomycin in a collagen implant: Pilot study in the rabbit. Ophthalmic Surg; 1986: 17: 796-801.

26. Charles, J. B., Ganthier, R., Wilson, M. R., et al.: Use of erodible polymers impregnated with mitomycin in glaucoma filtration surgery in rabbits. Ophthalmology 1991;98: 503-8.

27. Skuta, G. L. Assil, K., Parrish, R. K., et al.: Filtering surgery in owl monkeys treated with the antimetabolite 5-fluorouridine 5-monophosphate entrapped in multivesicular liposomes. Am J Ophthalmol 1987; 103: 714-6.

28. Blandford, D. L., Smith, T. J., Brown, J. D., et al.: Subconjunctival sustained release 5-fluorouracil. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 3430-5.

Desemamos agradecer a la Dra. María Teresa Daza su colaboración en el análisis histopatológico realizado con este estudio.