

11234

21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

EFFECTO DE LA APLICACION TOPICA DE 5-FLUOROURACILO EN LA PREVENCION DE LA CICATRIZACION EXCESIVA EN CIRUGIA DE ESTRABISMO.

Handwritten signature or initials

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DE INVESTIGACIONES

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN: OFTALMOLOGIA PRESENTA:



DIRECCION DE ENFERMERIA

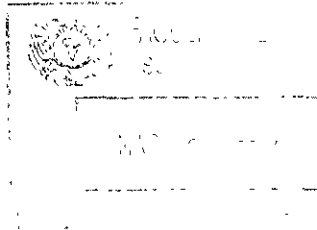
DR. OSCAR MANUEL FLORES GUTIERREZ

Handwritten signature

ASESOR: DR. JOSE FERNANDO PEREZ PEREZ



MEXICO, D. F.



2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



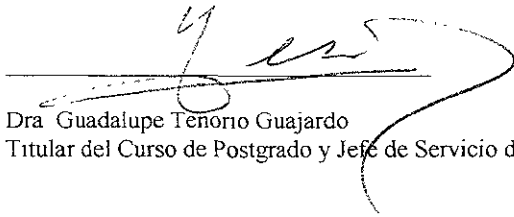
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

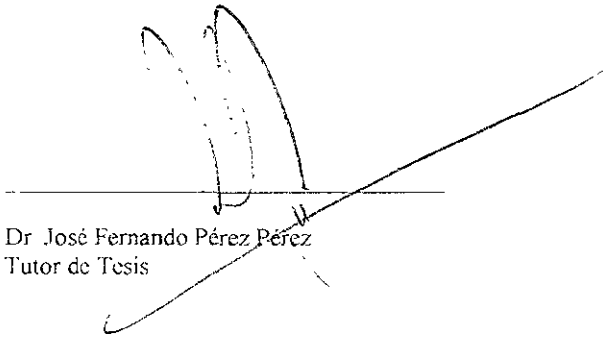
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Dra. Guadalupe Tenorio Guajardo
Titular del Curso de Postgrado y Jefe de Servicio de Oftalmología.



Dr. José Fernando Pérez Pérez
Tutor de Tesis

A MI ADORADA MADRE
POR SU AMOR Y COMPRENSIÓN

A MI QUERIDA HIJA
ALEJANDRA MICHELLE

A MIS HERMANOS
LUIS, MOISÉS, ANA ROSA Y DANIEL,
POR SU CONFIANZA Y APOYO

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES DE GENERACIÓN
MARISOL, ANGELICA, ADRIANA, LUIS, DANIEL E IVONNE.
POR SU AMISTAD Y APOYO.

A MIS AMIGOS.
MONICA, ROBERTO, ERIC, TANIA, ANGEL, OMAR, DEBORAH Y LOURDES

A MIS MAESTROS Y AMIGOS
DRA. MARIA ESTELA ARROYO YLLANES
DR JOSE CHAVEZ
DR JOSE FERNANDO PÉREZ PEREZ
DR JULIAN SÁNCHEZ VILLALOBOS. S

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------|----|
| Índice | 1 |
| Resumen | 2 |
| Precedentes... | 3 |
| Planteamiento del problema. | 5 |
| Justificación. | 5 |
| Hipótesis | 5 |
| Objetivos | 6 |
| Diseño y duración | 6 |
| Materiales y método | 6 |
| Variables | 6 |
| Análisis Estadístico | 10 |
| Aspectos éticos y de bioseguridad | 10 |
| Resultados | 11 |
| Gráficas | 18 |
| Discusión | 28 |
| Conclusiones | 30 |
| Bibliografía | 31 |

RESUMEN

El propósito de la investigación fue evaluar la eficacia del 5-fluorouracilo en el tratamiento de la cicatrización exagerada y del síndrome de adhesión en cirugía de estrabismo en conejos. Para esto, se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y doble ciego.

Tomando en cuenta el efecto antiproliferativo del 5-fluorouracilo se evaluó la utilidad de la aplicación tópica del mismo en el proceso de cicatrización después de cirugía de músculos extraoculares para determinar si disminuía la cicatrización y fibrosis en reoperaciones de los músculos extraoculares, y determinar también las complicaciones por el uso del mismo.

Se operaron los músculos extraoculares recto inferior y oblicuo inferior de 16 ojos de 8 conejos, a los que se les realizó cirugía debilitante (retroinserción del recto inferior y desinserción del oblicuo inferior). Se reoperaron entre los 14 y 21 días, aplicando 5-Fu en uno de los ojos y en el otro ojo solución salina balanceada, determinado de manera aleatoria.

Finalmente, entre un mínimo de 2 semanas y un máximo de 3 semanas después del segundo procedimiento se realizó el sacrificio y la enucleación de ambos ojos y se evaluó el grado de respuesta inflamatoria tanto de manera subjetiva como por estudio histopatológico.

Las variables que se estudiaron fueron la vascularización conjuntival, el grado de limitación del movimiento ocular mediante la prueba de la ducción forzada pasiva y el grado de fibrosis durante la segunda y la tercera cirugía, la resistencia a la desinserción muscular se evaluó únicamente en la tercera cirugía, y finalmente la respuesta inflamatoria y el grado de fibrosis se analizaron por medio de estudio histopatológico.

Los resultados obtenidos en algunas variables como son la vascularización conjuntival, la limitación del movimiento y el grado de fibrosis no mostraron cambios significativos entre la primera y la segunda cirugía siendo muy similares los resultados obtenidos en este estudio con los resultados reportados por otros autores. Sin embargo la comparación en el grado de inflamación y el grado de fibrosis estudiados por histopatología sí mostraron cambios importantes entre el grupo al cual se le aplicó 5-fluorouracilo y el grupo de solución salina balanceada.

Por lo tanto se puede aceptar que el 5-Fu es un medicamento que puede ser de utilidad en pacientes que deban ser sometidos a una nueva cirugía ya que puede disminuir de manera importante el grado de inflamación y de fibrosis, de esta manera disminuye el riesgo de presentar un síndrome de adhesión.

ANTECEDENTES

La presencia de cicatrización exagerada y restricción de la movilidad ocular en forma secundaria es una complicación en la cirugía del estrabismo; particularmente en aquellos casos con antecedente de cirugía previa o en los casos de síndrome de adhesión del músculo oblicuo inferior (1) El proceso de cicatrización puede afectar el músculo, cápsula de Tenon, conjuntiva, membrana intermuscular, esclerótica y grasa orbitaria, dando como resultado múltiples adherencias que ocasionan limitación del movimiento en el sentido opuesto al área afectada

Las causas de este proceso de cicatrización exagerada son múltiples, siendo las más frecuentes el antecedente de cirugía previa, rechazo al material de sutura, infección post-operatoria, o como resultado de una técnica quirúrgica deficiente con abundante hemorragia, manejo exagerado e inadecuado de los tejidos y ruptura del septum orbitario con herniación de grasa, provocando, especialmente cuando se opera en el territorio del oblicuo inferior el llamado síndrome de adhesión este se caracteriza por presentar hipotropía de grado variable con limitación de la elevación del ojo afectado mayor en aducción, en ocasiones limita todo el campo de elevación y puede palparse un lastrón de tejido fibroso en el área intervenida El origen de este síndrome es poco claro, el elemento individual de cicatrización puede participar en el proceso

El manejo de este síndrome adherencial es complejo y difícil debido a la recurrencia del proceso cicatricial exagerado, por lo que se han propuesto métodos alternativos que van desde solamente la disección y liberación quirúrgica de los tejidos afectados, hasta otras alternativas como son, la colocación de un implante de silicón en forma de cuña en el piso orbitario, para mejorar el proptalmos y la elevación del ojo en cuestión (2)(3) El uso de materiales sintéticos como el silicón, 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 cicatricial (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 éstos, el más investigado es la mitomicina C (7)(8)(9)

La mitomicina C es un agente antiproliferativo el cual ha demostrado su eficacia para prolongar la vida media de las bulas de filtración en la cirugía de trabeculectomía, inhibiendo el crecimiento de endotelio y por lo tanto la formación de cicatriz (7)

investigaciones previas de la aplicación de mitomicina C en conejos, han demostrado una disminución del proceso de cicatrización y 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)

sin embargo, otros autores no encuentran beneficio de la aplicación de mitomicina C en la prevención y tratamiento del síndrome de adhesión provocado en conejos comparado contra un grupo control sin mitomicina C. Más aun, en los casos en los que se aplicó la mitomicina C se encontró un proceso inflamatorio orbitario mayor, así como 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 cirugía filtrante. La causa de esta gran toxicidad esta relacionada a su mayor efecto sobre las células endoteliales y los fibroblastos; (10) además de su prolongado efecto sobre los tejidos expuestos. (11)

El 5-Fu fue introducido a la oftalmología por Blumenkrantz en 1982 para el tratamiento de la hipertensión experimenta, desde entonces el uso de este fármaco ha ganado aceptación como un agente antiproliferativo eficaz en la cirugía filtrante

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

El 5-Fu tiene una actividad antiproliferativa menor a la mitomicina, 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. La evaluación particular del uso de 5-Fu en este tipo de cirugía se informa por Mora y cols., quienes aplican por 5 minutos en músculos vírgenes utilizando una esponja de Merocel (MR), comparándolo con la aplicación de mitomicina C y un grupo control sin aplicación de medicamento alguno. Sus resultados muestran una disminución de la respuesta cicatricial en ambos grupos (mitomicina y 5-Fu), en comparación con el grupo control y corroborado a través de estudio histopatológico, evaluándose la fuerza necesaria para la desinserción del músculo, siendo menor en los conejos tratados con mitomicina C, además de predominar en este grupo la presencia de una conjuntiva más avascular. Este estudio concluyo que el uso de 5-Fu es igual de efectivo y más seguro que la mitomicina C.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cicatrización exagerada postquirúrgica en pacientes con múltiples cirugías y el síndrome de adhesión son algunas de las complicaciones más temidas y de difícil resolución en la cirugía de estrabismo, ya que la reintervención quirúrgica puede dar resultados frustrantes llegando incluso a agravarse mecánicamente muchos de los casos, empeorando su condición

Se han propuesto otras opciones de tratamiento, desde la colocación de implantes secundarios de silicón en el piso orbitario, pasando por el uso de materiales sintéticos (silicón, supramid, viscoelástico) hasta la utilización de antimetabolitos y agentes antiproliferativos (mitomicina C y 5-Fluorouracilo)

Dada la menor toxicidad del 5-Fu en cirugía ocular con respecto a la mitomicina C podría ser una mejor alternativa en el tratamiento de pacientes con estas características, pudiendo evitar así mayores complicaciones

JUSTIFICACIÓN

En la literatura sólo existe un reporte reciente del uso de este medicamento para la prevención del proceso inflamatorio y cicatricial en cirugía de estrabismo, donde se analiza el efecto del medicamento en casos vírgenes al tratamiento quirúrgico

El proceso cicatricial es condicionante de un mal resultado quirúrgico en casos multi-operados por lo que la modulación de esta respuesta a través de este medicamento podría mejorar el pronóstico en este tipo de pacientes

Hasta la fecha no existe método efectivo para prevenir esta complicación en este tipo de casos

IPÓTESIS

hipótesis alterna El uso de 5-Fu reduce el proceso de fibrosis y cicatrización en conejos operados de músculos extraoculares con antecedente de cirugía previa

hipótesis Nula El uso de 5-Fu no modifica el proceso de fibrosis y cicatrización en conejos operados de músculos extraoculares con antecedente de cirugía previa

OBJETIVOS

1. Evaluar el efecto de la aplicación tópica de 5-Fu en el proceso de cicatrización después de cirugía de estrabismo
2. Determinar si el 5-Fu reduce el proceso de fibrosis en casos de reoperaciones de músculos extraoculares
3. Determinar si existen complicaciones por el uso de 5-Fu y cuáles serían éstas

DESEÑO Y DURACIÓN

Estudio de tipo experimental que se realizó en 8 conejos de raza Nueva Zelanda, blancos, microbiológicamente convencionales, con un peso de 2 - 3.5 Kg machos y hembras, de acuerdo al protocolo de Helsinki y a los principios básicos de experimentación en animales publicado por el Comité de Bioética del Consejo de Salubridad General de la Secretaría de Salud. El estudio se realizó en un periodo de tiempo de 2 meses.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó cirugía en ambos ojos de conejos de raza Nueva Zelanda, en el área del recto y oblicuo inferior, después de 2 - 3 semanas 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. Dos a tres semanas después se realizó una tercera intervención la cual fue exploratoria para valorar el estado de la conjuntiva, grado de fibrosis, prueba de succión forzada y fuerza necesaria para la desinserción del músculo recto inferior y la realización de estudio histopatológico comparativo entre los ojos estudio y los ojos control.

VARIABLES

Variables Independientes

- Cirugía realizada

Variables Dependientes

- Vascularización conjuntival
- Limitación del movimiento
- Grado de fibrosis
- Resistencia a la desinserción muscular
- Estudio Histopatológico
- Grado de Inflamación
- Grado de Fibrosis

OBJETIVOS

1. Evaluar el efecto de la aplicación tópica de 5-Fu en el proceso de cicatrización después de cirugía de estrabismo.
2. Determinar si el 5-Fu reduce el proceso de fibrosis en casos de reoperaciones de músculos extraoculares
3. Determinar si existen complicaciones por el uso de 5-Fu y cuáles serían éstas

DESEÑO Y DURACIÓN

Estudio de tipo experimental que se realizó en 8 conejos de raza Nueva Zelanda, blancos, microbiológicamente convencionales, con un peso de 2 – 3.5 Kg machos y hembras, de acuerdo al protocolo de Helsinki y a los principios básicos de experimentación en animales publicado por el Comité de Bioética del Consejo de Salubridad General de la Secretaría de Salud. El estudio se realizó en un periodo de tiempo de 2 meses.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó cirugía en ambos ojos de conejos de raza Nueva Zelanda, en el área del recto y oblicuo inferior, después de 2 - 3 semanas 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. Dos a tres semanas después se realizó una tercera intervención la cual fue exploratoria para valorar el estado de la conjuntiva, grado de fibrosis, prueba de ducción forzada y fuerza necesaria para la desinserción del músculo recto inferior y la realización de estudio histopatológico comparativo entre los ojos estudio y los ojos control.

VARIABLES

Variables Independientes

- Cirugía realizada

Variables Dependientes

- Vascularización conjuntival
- Limitación del movimiento
- Grado de fibrosis
- Resistencia a la desinserción muscular
- Estudio Histopatológico
- Grado de Inflamación
- Grado de Fibrosis

Las variables se analizaron utilizando la siguiente escala:

Grado de vascularización conjuntival

- Avascular
- Escasos vasos
- Vasos normales.
- Aumento de la vasculatura

Limitación del movimiento

- 0 - Sin limitación El ojo se deja llevar sin restricción.
- 1 - Limitación leve Existe restricción al final del movimiento
- 2 - Limitación moderada Existe restricción a la mitad del movimiento
- 3 - Limitación severa Existe restricción desde el inicio del movimiento.

Grado de Fibrosis

- 0 - Sin adherencias. Se puede disecar libremente no hay tejido cicatricial
- 1 - Adherencias mínimas Dificultad mínima para la disección, tejido cicatricial mínimo
- 2 - Adherencias moderadas Dificultad moderada para la disección, tejido cicatricial moderado
- 3 - Adherencias severas Gran dificultad para la disección, tejido cicatricial abundante

Resistencia a la desinserción muscular

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

Estudio Histopatológico

La cantidad de reacción inflamatoria fue medida en cruces con la siguiente escala

- Leve (+)
- Moderada (++)
- Severa (+++)

De igual manera se valoro la cantidad de fibrosis en

- Escasa (1)
- Moderada (++)
- Abundante (+++)

TÉCNICA QUIRÚRGICA.

En todos los procedimientos abajo descritos incluyeron anestesia general con Ketamina 40 mg / kg, Droperidol 2.5 mg / kg y halotano. Se realizó asepsia, colocación de campos estériles, se refirió el párpado superior e inferior con seda 2 - 0, se colocaron riendas perilímbicas en el meridiano de las 6 horas con poliglactina 910 calibre 5 - 0. El manejo postoperatorio incluyó la aplicación de gotas de cloramfenicol cada 6 horas en ambos ojos por 7 días y lavados oculares con solución salina fisiológica cada 12 horas por 5 días. A continuación se detallan cada procedimiento por separado.

Primer procedimiento:

Se realizó un abordaje límbico del área del recto y oblicuo inferiores, se disecó y tomó el músculo recto inferior con ganchos de estrabismo, se refirió con sutura de poliglactina 910 calibre 6 - 0, desinsertándolo de la esclera. Se identificó y desinsertó el músculo oblicuo inferior; posteriormente se realizó reintroducción a 5 mm con anclaje directo a la esclera del músculo recto inferior y finalmente se abrió el septum orbitario. Se suturó conjuntiva con catgut simple 6-0 con puntos simples separados. El mismo procedimiento se realizó en ambos ojos.

Segundo Procedimiento

Se realizó abordaje límbico del área anteriormente expuesta. Se valoró la vascularización conjuntival, el grado de limitación del movimiento mediante la prueba de ducción forzada pasiva y el grado de fibrosis de acuerdo a las variables descritas. Se disecó y tomó el músculo recto inferior con ganchos de estrabismo, refiriéndose con sutura de poliglactina 910 calibre 6 - 0 desinsertándolo avanzándolo a 4 mm del limbo con anclaje directo a esclera. Previo a finalizar el acto quirúrgico se aplicó al azar en uno de los dos ojos 5-Fu a una concentración de 25 mg / ml, se tomó 0.5 ml en una esponja de merocel y para el otro ojo se utilizó 0.5 ml de solución salina balanceada en una esponja de merocel de manera doble ciego. Ambas soluciones se aplicaron en el área operada entre conjuntiva y esclera por un período de 5 minutos, posteriormente se realizó lavado con solución salina balanceada (10 ml) sin cierre de conjuntiva, finalizando así el acto quirúrgico.

tercer Procedimiento:

Se valoraron inicialmente las características de la conjuntiva, principalmente el grado de vascularización, posteriormente se realizó la prueba de ducción forzada pasiva comparativa hacia arriba en ambos ojos por separado y al mismo tiempo anotando el grado de restricción presente. Se realizó una peritomia límbica conjuntival de 180 grados inferiores exponiendo el área del recto inferior para valorar el grado de fibrosis presente en forma comparativa entre ambos ojos, se tomó el músculo recto inferior con gancho de estrabismo para realizar tracción sobre éste y así valorar la resistencia a la desinserción muscular. Finalmente se realizó enucleación de ambos ojos para la realización de estudio histopatológico comparativo y doble ciego respetando el área del músculo recto inferior.

Concentración del 5-Fu.

Se utilizó una concentración de 25 mg/ml, aplicado con una esponja de merocel durante 5 minutos, se irriego posteriormente con 10 ml de solución salina balanceada. (1)

Estudio Histopatológico

Se tomó una biopsia incisional del área en estudio la cual se fijó en formalina al 10%. Se realizaron cortes transversales y longitudinales del músculo y su inserción; para ser procesados por el método convencional de forma ciega. Del tejido incluido en parafina se realizaron cortes histológicos entre 4 - 6 micras de espesor y las laminillas fueron teñidas con hematoxilina - eosina (H-E), ácido peryódico de Schiff (PAS), Tricrómico de Masson y retículo de Wilder.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para variables no paramétricas se aplicó la prueba estadística de Wilcoxon con un nivel de significancia de ($p = 0.05$)

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio cumple con los lineamientos de experimentación en animales de acuerdo a

Ley de Protección Animal del DF de 1985.

Declaración Mexicana de Principios de Experimentación en Animales del Comité de Bioética,

Investigación y Experimentación en Animales de la Secretaría de Salud

Reglamento Interno para la Investigación con Animales del Servicio de Cirugía Experimental y

Bioterio del Hospital General de México

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 16 ojos de 8 conejos de los cuales 5 eran machos y 3 hembras con un peso entre 2 – 3.5 kg

Al compararse la vascularización conjuntival durante la 2 cirugía en los ojos con aplicación de 5-Fu se encontró un aumento de la vasculatura conjuntival en 7 (87.5%) y 1 (12.5%) presentó una vascularización normal. En los ojos donde se aplicó solución salina balanceada el resultado fue idéntico con una ($p = 1$) la cual no es significativa (Tabla 1).

Durante la 3 cirugía en los ojos donde se aplicó 5-Fu 7 (87.5%) presentaron aumento de la vasculatura conjuntival y 1 (12.5%) presentó una vascularización normal, mientras que en los ojos donde se aplicó solución salina balanceada 6 (75%) presentaron un aumento de la vasculatura y 2 (25%) presentaron una vascularización normal con una ($p = 0.5$) la cual no es significativa (Tabla 2).

No existieron cambios importantes entre la 2 y la 3 cirugía con respecto a la vascularización conjuntival

La limitación del movimiento durante la 2 cirugía fue similar con la aplicación de solución salina balanceada y la aplicación de 5-Fu 1 ojo (12.5%) se encontró sin limitación, 6 ojos (75%) presentaron una limitación leve y 1 ojo (12.5%) presentó una limitación moderada con una ($p = 1$) la cual no es significativa (Tabla 3)

En la 3 cirugía donde se aplicó 5-Fu 3 ojos (37.5%) se encontraron sin limitación del movimiento, 3 ojos (37.5%) con una limitación leve del movimiento y 2 ojos (25%) con una limitación moderada del movimiento. Donde se aplicó solución salina balanceada 1 ojo (12.5%) se encontró sin limitación, 6 ojos (75%) con una limitación leve y 1 ojo (12.5%) con una limitación moderada del movimiento con una ($p = 0.7$) que no es significativa (Tabla 4)

Existiendo un pequeño cambio entre la 2 y la 3 cirugía ya que disminuye un poco el grado de limitación

El grado de fibrosis durante la 2 cirugía se encontró en donde se aplicó 5-Fu 3 ojos (37.5%) con pocas adherencias y 5 (62.5%) con moderadas adherencias. En los ojos donde se aplicó solución salina balanceada encontramos que 4 (50%) presentaron pocas adherencias y 4 (50%) presentaron moderadas adherencias con una ($p = 0.6$) la cual no es significativa. (Tabla 5)

En la 3 cirugía los ojos donde se aplicó 5-Fu. 1 (12.5%) sin adherencias, 3 (37.5%) con pocas adherencias, 3 (37.5%) con moderadas adherencias y 1 (12.5%) presentó severas adherencias. En los ojos donde se aplicó solución salina balanceada 5 (62.5%) con pocas adherencias y 3 (37.5%) con moderadas adherencias con una ($p = 0.7$) la cual no es significativa (Tabla 6).

En el grado de fibrosis no se encontró ningún cambio entre la 2 y la 3 cirugía.

La resistencia a la desinserción muscular durante la 3 cirugía nos dio un resultado idéntico ya que en ambos grupos ojos con aplicación de 5-Fu y ojos con aplicación de solución salina balanceada presentaron una desinserción normal con una ($p=1$) la cual no es significativa- (Tabla 7)

En los estudios de histopatología se realizó la comparación del grado de inflamación. En los ojos donde se aplicó 5 - Fu 7 (87.5%) presentaron una reacción inflamatoria leve y 1 (12.5%) presentó una reacción inflamatoria moderada. En los ojos con aplicación de solución salina balanceada 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 significativa (Tabla 8)

aquí se observa un cambio importante entre uno y otro grupo ya que donde se aplicó el 5 - Fu la mayoría de los ojos presentaron una inflamación leve.

Además se realizó la comparación del grado de fibrosis encontrándose en el grupo de ojos al cuál se aplicó 5 - Fu 5 (62.5%) con una fibrosis escasa, 2 (25%) con una fibrosis moderada y 1 (12.5%) con una fibrosis abundante, mientras que los ojos a los cuales se les aplicó solución salina balanceada 3 (37.5%) presentaron una fibrosis escasa, 4 (50%) una fibrosis moderada y 1 (12.5%) una fibrosis abundante con una ($p = 0.16$) la cual no es significativa. (Tabla 9)

aquí también existe un cambio importante ya que existe menor fibrosis en el grupo de ojos a los cuales se les aplicó 5 - Fu comparado con el grupo de ojos donde se aplicó la solución salina balanceada disminuye el grado de fibrosis.

Tabla 1 Comparación de la vascularización conjuntival durante la 2ª cirugía.

| vascularización conjuntival | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|-----------------------------|------------------------------|--|
| conejo 1 | 3 | 3 |
| conejo 2 | 2 | 2 |
| conejo 3 | 3 | 3 |
| conejo 4 | 3 | 3 |
| conejo 5 | 3 | 3 |
| conejo 6 | 3 | 3 |
| conejo 7 | 3 | 3 |
| conejo 8 | 3 | 3 |

escala 0 - 3

Media - Desviación Estándar

2.8 ± 0.35

2.8 ± 0.35

P = 1

Tabla 2 Comparación de la vascularización conjuntival durante la 3ª cirugía.

| vascularización conjuntival | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|-----------------------------|------------------------------|--|
| conejo 1 | 2 | 2 |
| conejo 2 | 3 | 2 |
| conejo 3 | 3 | 3 |
| conejo 4 | 3 | 3 |
| conejo 5 | 3 | 3 |
| conejo 6 | 3 | 3 |
| conejo 7 | 3 | 3 |
| conejo 8 | 3 | 3 |

escala 0 - 3

Media - Desviación Estándar

2.87 ± 0.35

2.75 ± 0.46

P = 0.5

Tabla 3 Comparación de la limitación del movimiento (PDF) durante la 2ª cirugía.

| Limitación del movimiento | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|---------------------------|------------------------------|--|
| Conejo 1 | 1 | 1 |
| Conejo 2 | 1 | 1 |
| Conejo 3 | 1 | 2 |
| Conejo 4 | 0 | 0 |
| Conejo 5 | 2 | 1 |
| Conejo 6 | 1 | 1 |
| Conejo 7 | 1 | 1 |
| Conejo 8 | 1 | 1 |

Escala 0 - 3

Media - Desviación Estándar

 1 ± 0.53 1 ± 0.53

P = 1

Tabla 4 Comparación de la limitación del movimiento (PDF) durante la 3ª cirugía.

| Limitación del movimiento | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|---------------------------|------------------------------|--|
| Conejo 1 | 1 | 1 |
| Conejo 2 | 2 | 2 |
| Conejo 3 | 1 | 1 |
| Conejo 4 | 0 | 1 |
| Conejo 5 | 0 | 1 |
| Conejo 6 | 0 | 1 |
| Conejo 7 | 2 | 0 |
| Conejo 8 | 1 | 1 |

Escala 0 - 3

Media - Desviación Estándar

 0.87 ± 0.83 1 ± 0.53

P = 0.7

Tabla 5 Comparación del grado de fibrosis durante la 2ª cirugía.

| Grado de fibrosis | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|-------------------|------------------------------|--|
| Conejo 1 | 2 | 2 |
| Conejo 2 | 2 | 2 |
| Conejo 3 | 2 | 2 |
| Conejo 4 | 1 | 1 |
| Conejo 5 | 2 | 1 |
| Conejo 6 | 2 | 2 |
| Conejo 7 | 1 | 1 |
| Conejo 8 | 1 | 1 |

Escala 0 - 3

Media - Desviación Estándar

1.62 ± 0.51

1.50 ± 0.53

P = 0.6

Tabla 6 Comparación del grado de fibrosis durante la 3ª cirugía.

| Grado de Fibrosis | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|-------------------|------------------------------|--|
| Conejo 1 | 0 | 1 |
| Conejo 2 | 2 | 2 |
| Conejo 3 | 3 | 2 |
| Conejo 4 | 1 | 1 |
| Conejo 5 | 2 | 1 |
| Conejo 6 | 1 | 2 |
| Conejo 7 | 2 | 1 |
| Conejo 8 | 1 | 1 |

Escala 0 - 3

Media - Desviación Estándar

1.50 ± 0.92

1.37 ± 0.51

P = 0.7

Tabla 7 Comparación de la resistencia a la desinserción muscular.

| Resistencia a la desinserción muscular | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|--|------------------------------|--|
| Conejo 1 | 2 | 2 |
| Conejo 2 | 2 | 2 |
| Conejo 3 | 2 | 2 |
| Conejo 4 | 2 | 2 |
| Conejo 5 | 2 | 2 |
| Conejo 6 | 2 | 2 |
| Conejo 7 | 2 | 2 |
| Conejo 8 | 2 | 2 |

Escala 0 - 2

Media - Desviación Estándar

2 ± 0

2 ± 0

P = 1

Tabla 8 Comparación del grado de inflamación por estudio histopatológico.

| Grado de inflamación | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|----------------------|------------------------------|--|
| Conejo 1 | + | ++ |
| Conejo 2 | + | + |
| Conejo 3 | + | +++ |
| Conejo 4 | + | ++ |
| Conejo 5 | +++ | . |
| Conejo 6 | + | +++ |
| Conejo 7 | + | ++ |
| Conejo 8 | . | ++ |

Escala + - +++

Media - Desviación Estándar

1.25 ± 0.70

2.25 ± 0.70

P = 0.03

Tabla 9 Comparación del grado de fibrosis por estudio histopatológico.

| Grado de fibrosis | Ojo con aplicación de 5 - Fu | Ojo con aplicación de solución salina balanceada |
|-------------------|------------------------------|--|
| Conejo 1 | + | ++ |
| Conejo 2 | ++ | + |
| Conejo 3 | + | ++ |
| Conejo 4 | ++ | + |
| Conejo 5 | +++ | + |
| Conejo 6 | + | ++ |
| Conejo 7 | + | ++ |
| Conejo 8 | + | +++ |

Escala + - +++

Media – Desviación Estándar

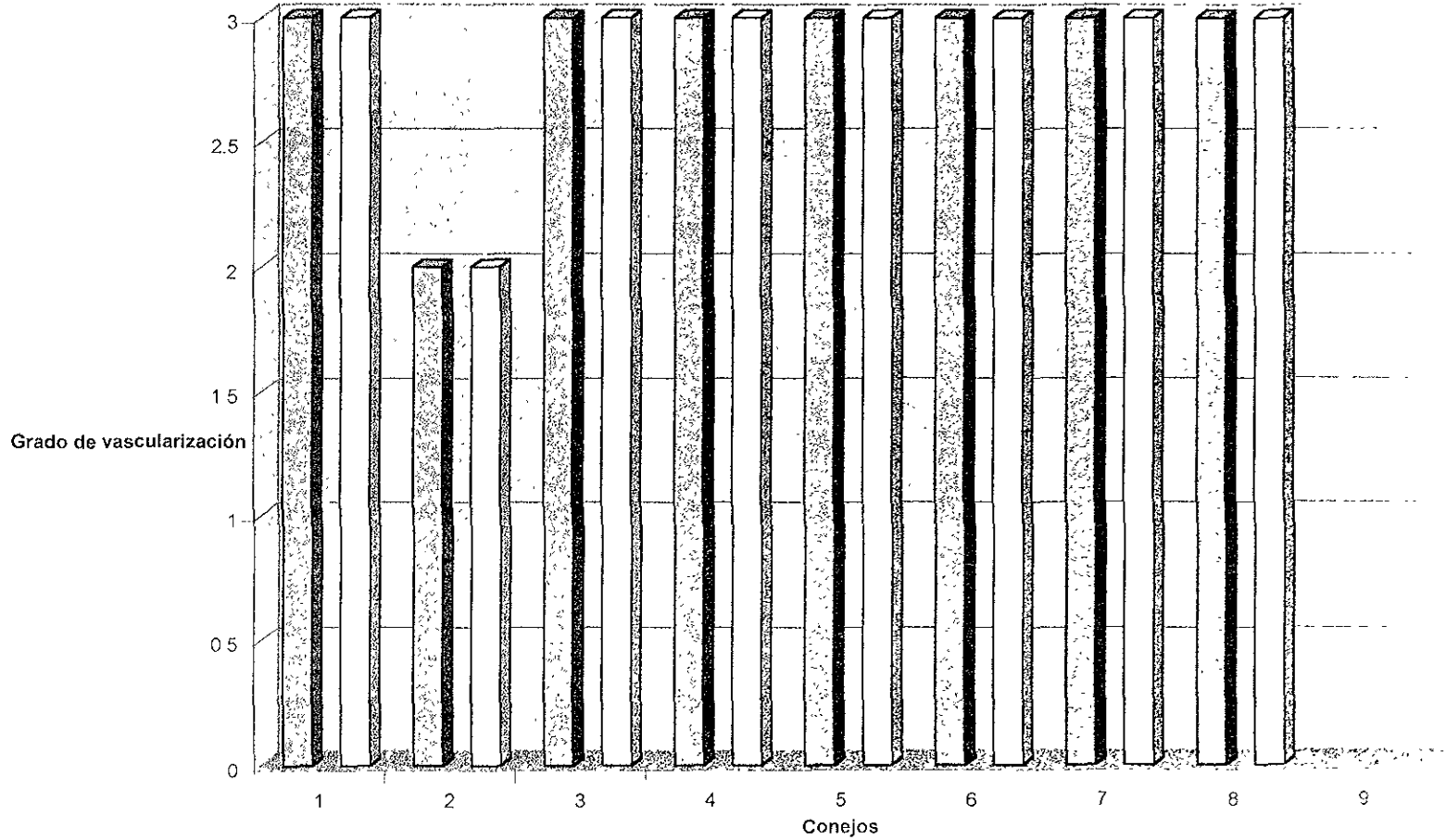
1.37 ± 0.74

1.87 ± 0.64

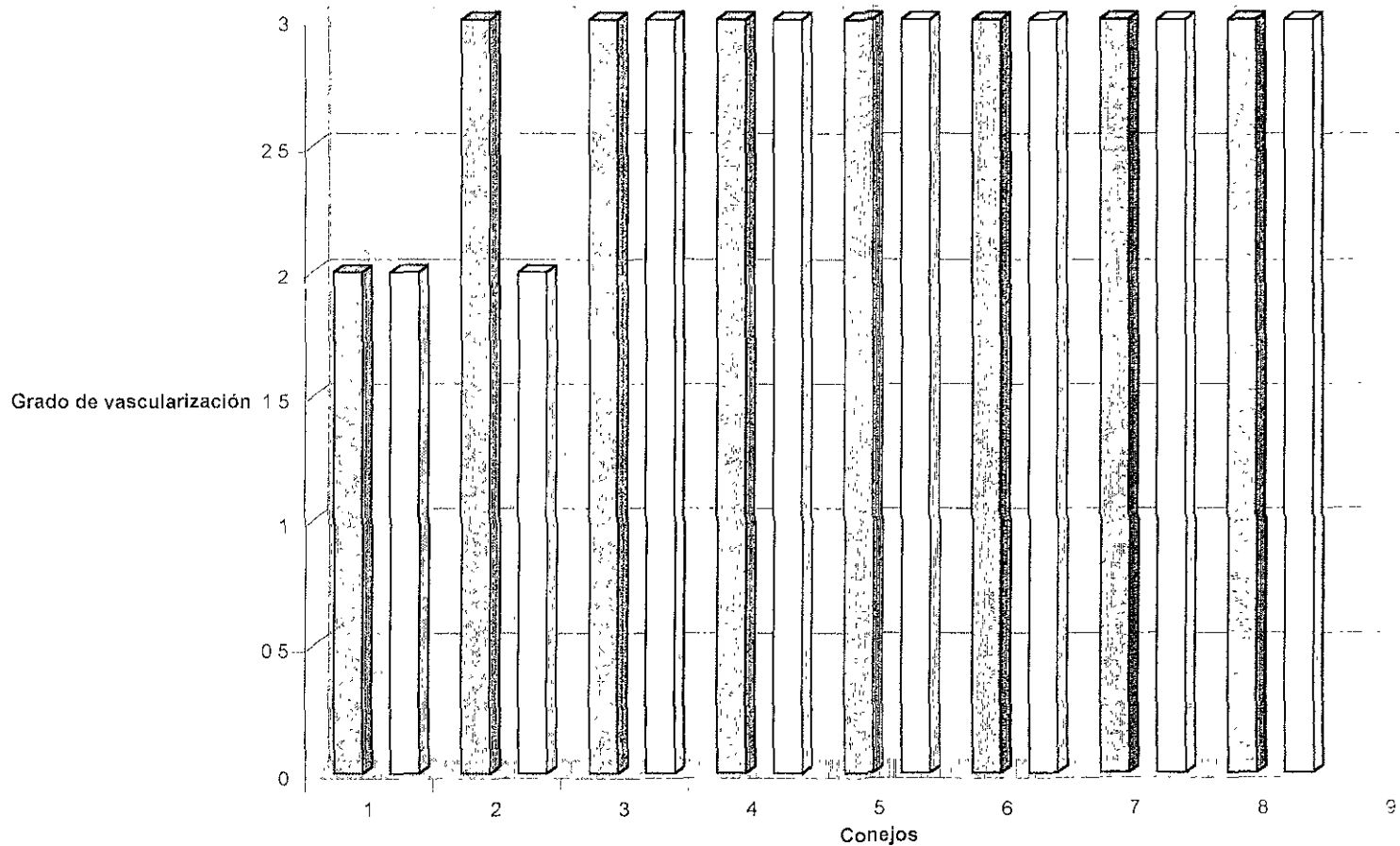
P = 0.16

GRAFICAS

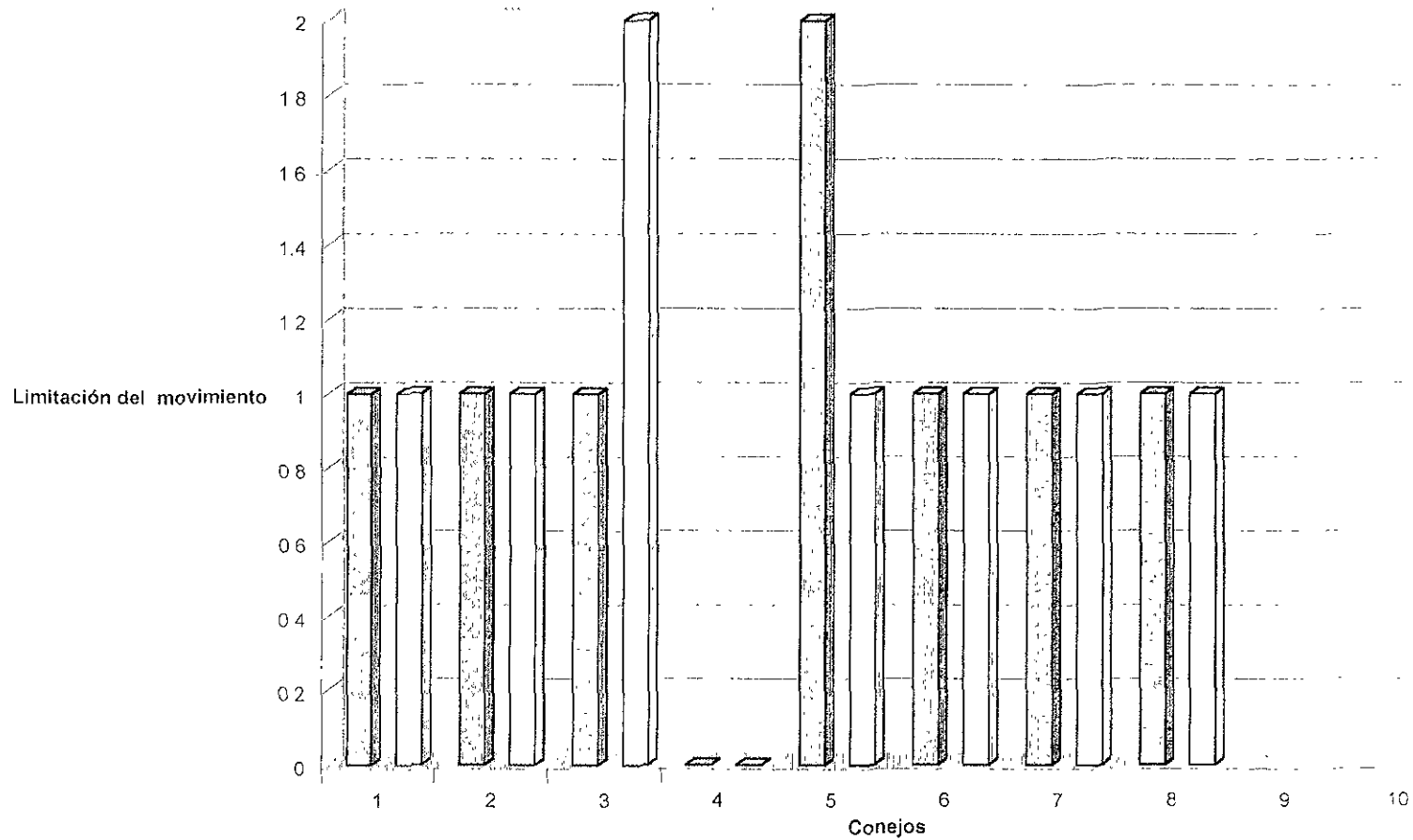
Comparación de la vascularización conjuntival durante la 2 cirugía.



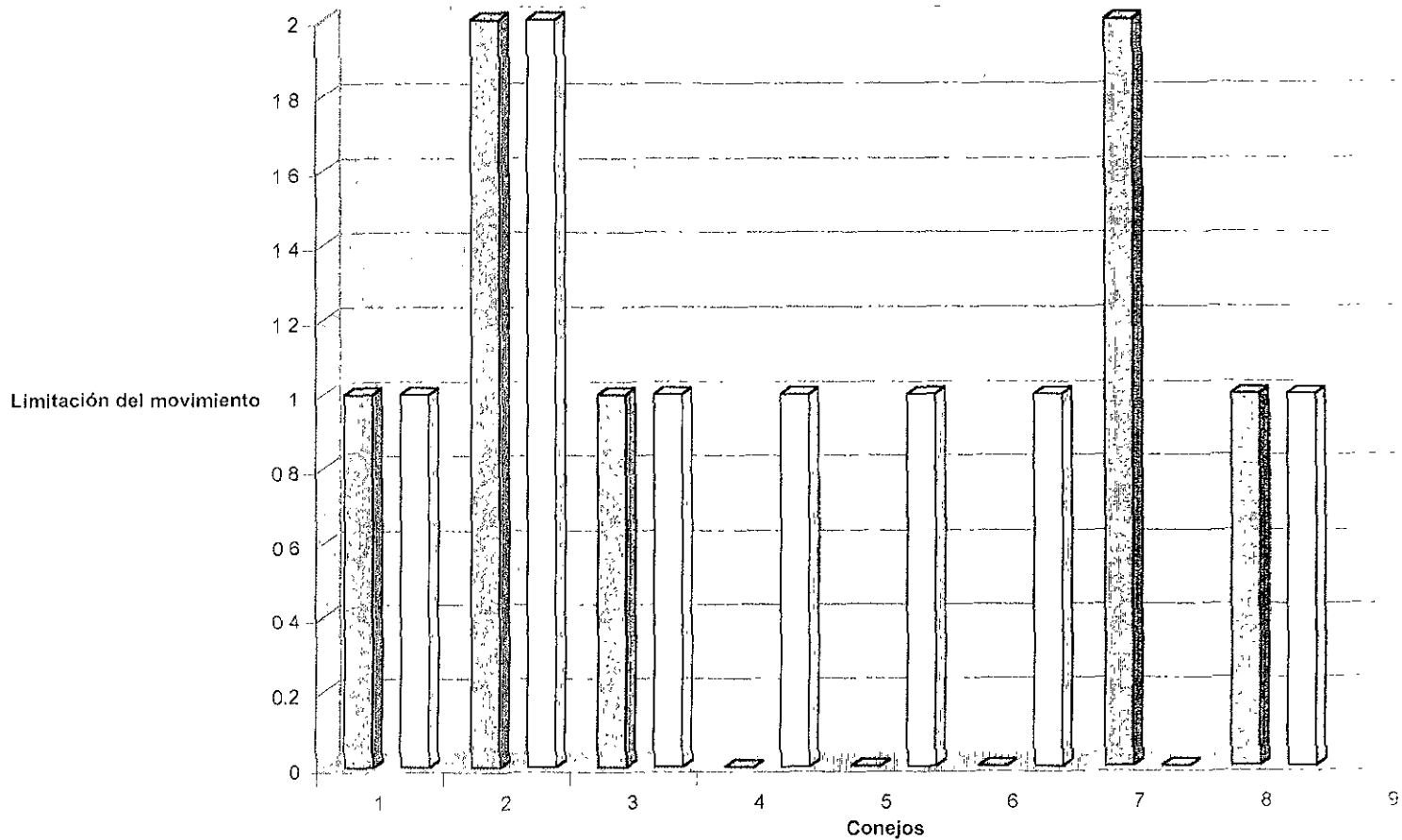
Comparación de la vascularización conjuntival durante la 3 cirugía



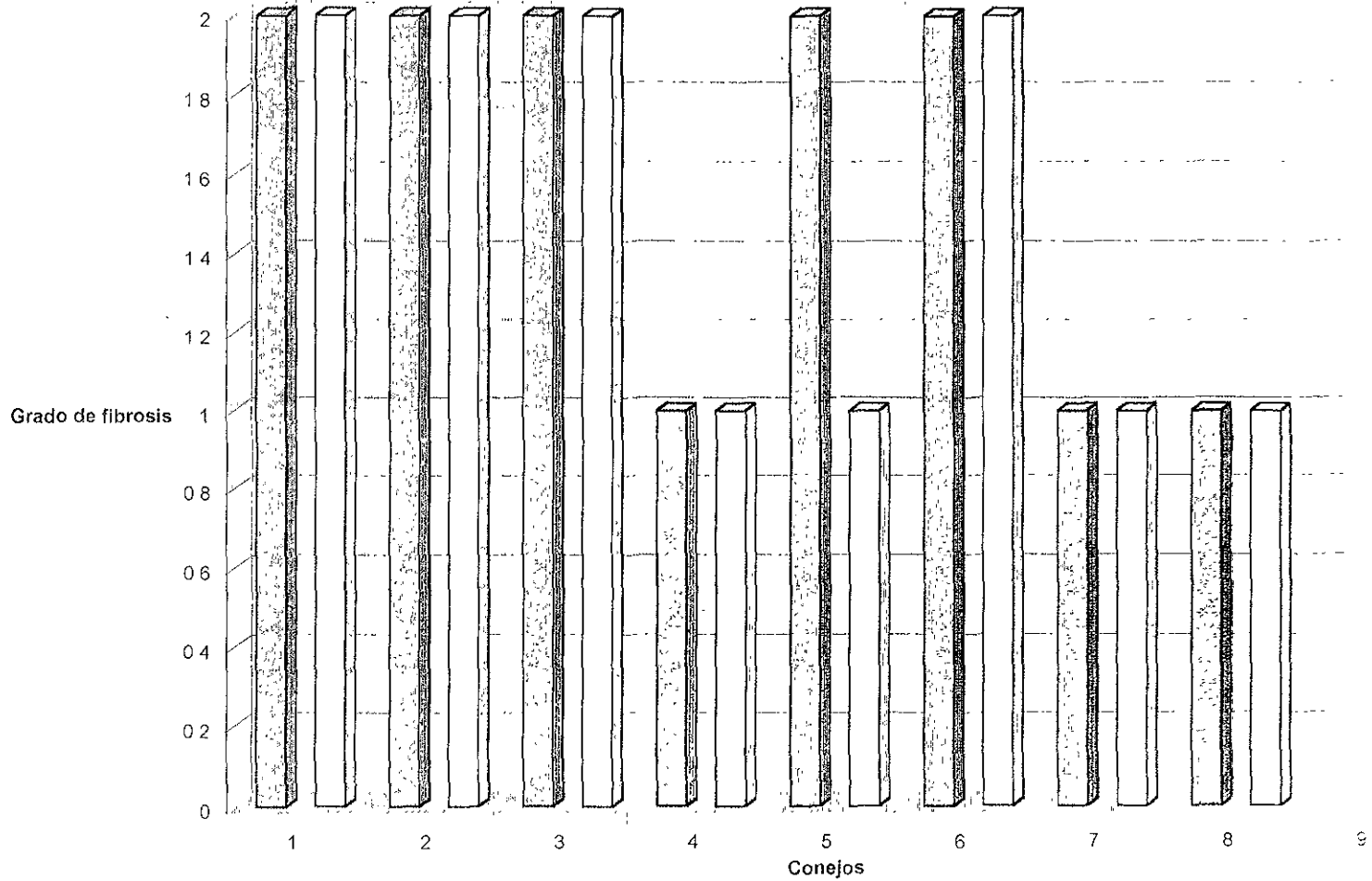
Comparación de la limitación del movimiento durante la 2 cirugía



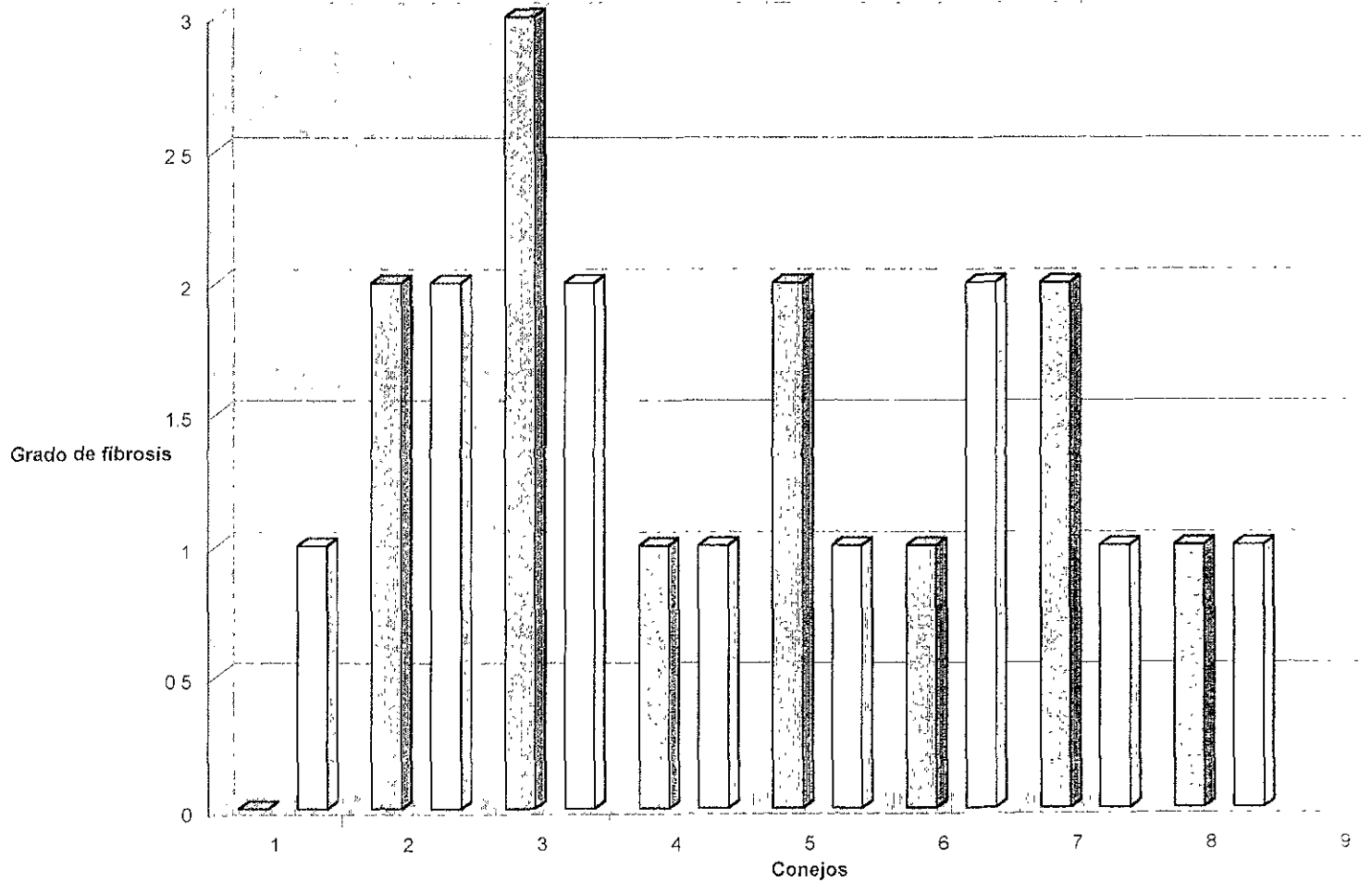
Comparación de la limitación del movimiento durante la 3 cirugía



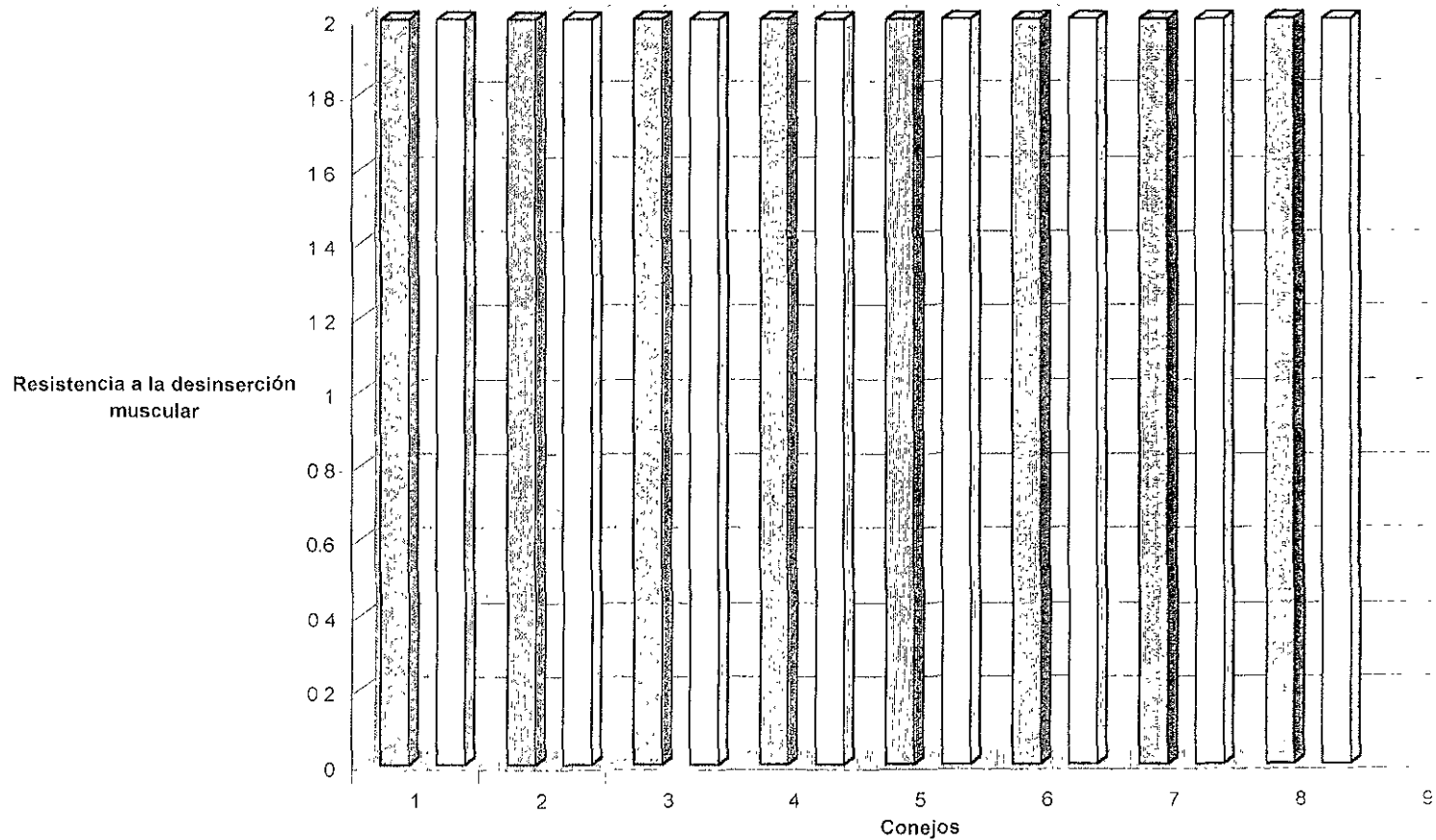
Comparación del grado de fibrosis durante la 2 cirugía



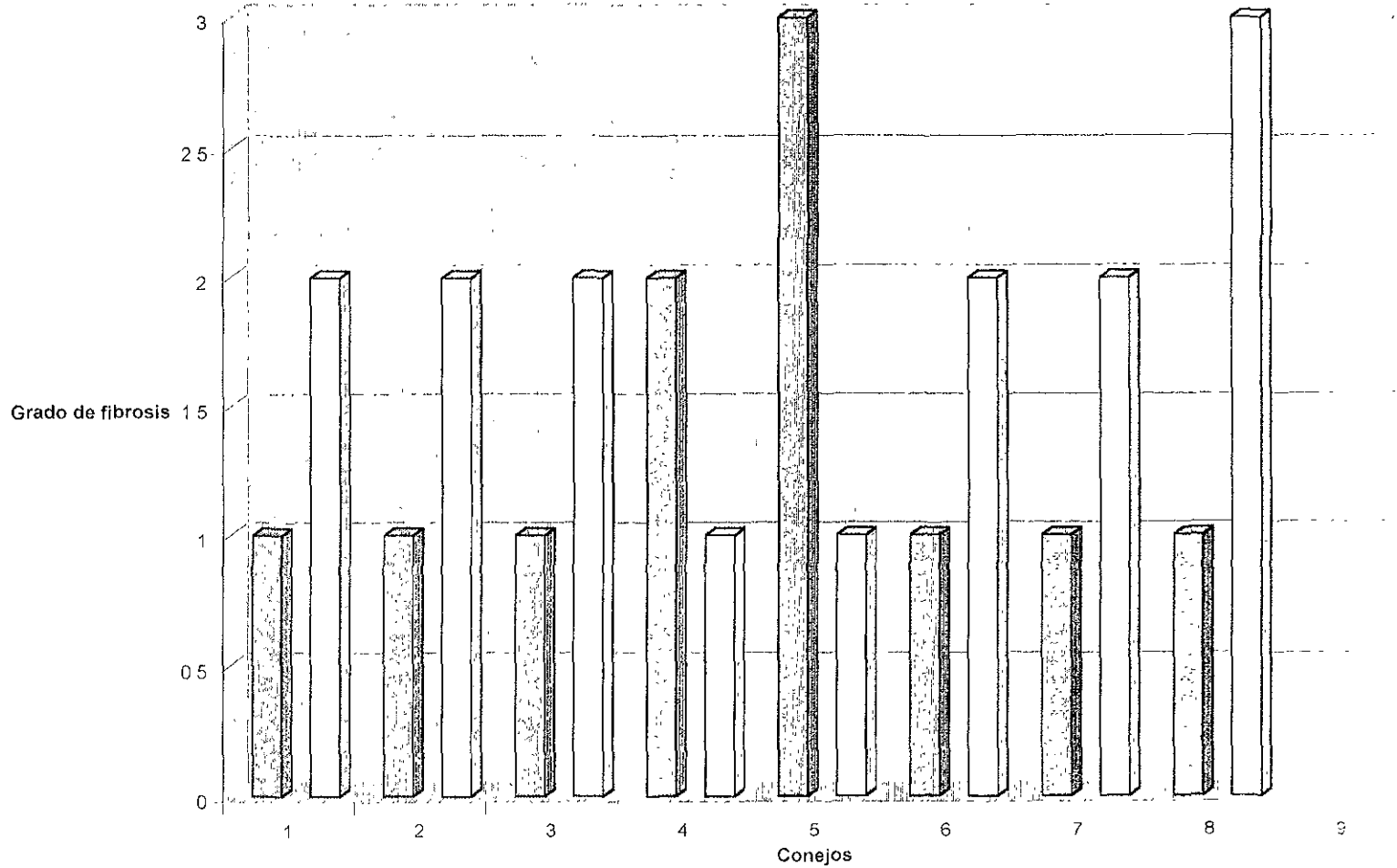
Comparación del grado de fibrosis durante la 3 cirugía.



Comparación de la resistencia a la desinserción muscular



Comparación del grado de fibrosis por estudio histopatológico.



DISCUSIÓN

Las variables analizadas durante el segundo procedimiento sirvieron para determinar si existían diferencias significativas en la respuesta a la cirugía entre ambos grupos, ya que esto hubiera podido sesgar el resultado final, los resultados observados en ambos grupos fueron muy similares lo que permitió una adecuada comparación durante el tercer procedimiento

Vascularización conjuntival

Se observó un aumento de la vasculatura conjuntival muy similar en ambos grupos, donde se aplicó 5-Fu o bien solución salina balanceada obteniendo una ($p = 1$) para la segunda cirugía y una ($p = 0.5$) para la tercera cirugía la cual no tuvo diferencias estadísticas ni clínicas esto se pudo deber al número de intervenciones quirúrgicas realizadas en estos ojos en un tiempo relativamente corto, además que es conocido que el 5-Fu tiene un menor efecto sobre las células endoteliales, por lo que no modifica sustancialmente el grado de vascularización

Limitación del movimiento

La limitación del movimiento durante la segunda cirugía fue similar para ambos grupos con una ($p = 1$), sin embargo durante la tercera cirugía se encontró una tendencia hacia una menor resistencia en el ojo al cual se aplicó 5-Fu comparado con el ojo al cual se aplicó solución salina balanceada con una ($p = 0.7$) la cual no fue estadísticamente significativa

Grado de fibrosis

El grado de fibrosis en la segunda cirugía fue similar para ambos grupos con una ($p = 0.6$) y permaneció sin cambios en la tercera cirugía con una ($p = 0.7$) que no fue estadísticamente significativo. No se encontró diferencia subjetiva en el grado de fibrosis para el cirujano entre los ojos con y sin aplicación de 5-Fu. Esto hace preguntarnos si realmente es útil la aplicación de 5-Fu en estos casos, por otro lado pudiera dar un mayor margen de seguridad para poder modificar la concentración del fármaco. Cabe destacar que en la mayoría de los casos no se logró desencadenar con las primeras 2 cirugías una severa reacción fibrosa, por lo que su efecto en estos no quedó bien establecido

Resistencia a la desinserción muscular

Se observó una resistencia normal a la desinserción muscular en todos los ojos ($p = 1$) que no fue estadísticamente significativo. Esto nos da la seguridad de que la aplicación del 5-Fu no altera de manera importante la cicatrización en el sitio de inserción del músculo al globo ocular, evitando complicaciones como músculo suelto o deslizado en forma tardía, ya que las suturas que mantienen el músculo en su lugar se hidrolizan.

En los resultados del estudio histopatológico se encontraron las diferencias más importantes de este estudio.

Grado de inflamación

La mayoría de los ojos a los cuales se aplicó 5-Fu presentaron un grado leve de reacción inflamatoria, mientras que los ojos a los cuales se aplicó solución salina balanceada el 50% presentó un grado moderado de inflamación dándonos una ($p = 0.03$) que es estadísticamente significativo.

Grado de fibrosis

La mayoría de los ojos a los que se aplicó 5-Fu presentaron una menor fibrosis comparado con los ojos a los cuales se aplicó solución salina balanceada donde el 50% presentó una fibrosis moderada ($p = 0.16$) que no fue estadísticamente significativo. En este caso solo se demostró un menor grado de fibrosis, siendo similar al resultado clínico el cual no demostró diferencias en este mismo aspecto.

Un factor que pudo haber influido en el resultado obtenido es el tiempo entre la aplicación del 5-Fu y la enucleación, ya que si hubiera transcurrido un tiempo más largo las diferencias de fibrosis podrían haber sido mayores.

Resumiendo, el estudio de las variables subjetivas no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los ojos a los cuales se aplicó 5-Fu con respecto de los ojos a los cuales se aplicó solución salina balanceada, sin embargo a nivel histopatológico si se demostró una disminución estadísticamente significativa del grado de inflamación y no así con respecto del grado de fibrosis.

RESUMEN
OBJETIVO: El objetivo de este estudio es evaluar el grado de inflamación y fibrosis en los ojos tratados con 5-Fu y solución salina balanceada el 50%.

Se demostró la seguridad de la aplicación del medicamento a la concentración de 25mg/ml ya que no se encontró en ningún caso efecto adverso, por lo que su uso en humanos puede ser una opción viable

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

Nuestros resultados son similares a los reportados por otros autores que mencionan el beneficio del 5 - Fu en la aplicación de cirugía de estrabismo en músculos vírgenes, sin embargo no existe una amplia experiencia al respecto

CONCLUSIONES

Se considera que el uso de 5-Fu puede disminuir el proceso de inflamación por lo tanto este medicamento puede ser una alternativa para los pacientes con síndrome de adhesión o bien en pacientes que serán sometidos a una nueva cirugía Es de aplicación segura

Puede disminuir el proceso de inflamación, sin embargo su papel en la disminución del proceso de fibrosis no fue concluyente

Es necesario realizar un estudio con mayor número de ojos y en un periodo de tiempo más largo

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Mora J S Sprunger D T. Intraoperative Sponge 5 - Fluorouracil to Reduce Posoperative Scarring in Strabismus Surgery
Journal of AAPOS 1 92 - 97 1997.
- 2.- Dunlap E A. Surgery of Muscle Adhesions and Effects of Multiple O
BJ Ophthalmol. 58. 307 – 312, 1974
- 3.- Quintana – Pali L. Iconografía Estrabologica . Síndrome de Adhesión
Rev Mex Oftalmol 64 (5) 187 – 188, 1990
- 4.- Elsas F J Gowda C Synthetic Polypeptide Sleeve for Strabismus Surgery
Pediatr Ophthalmol Strabismus 29 284 – 286, 1992.
- 5.- Searl S S Metz H.S The Use of Sodium Hyaluronate as a Biologic Sleeve in Strabismus Surgery.
Ann Ophthalmol. 19: 259 – 268, 1987
- 6.- Yaacobi J Hamed M Reduction of Postoperative Adhesions Secondary to Strabismus Surgery in Rabbits
Ophthalmic Surg 23 123 – 128, 1992
- 7.- Cruz A O Matkoyich L Effects of Intraoperative Topical Mitomycin C on Strabismus Surgery in the Rabbit A Preliminary Study
Ophthalmic Surg 26 237 – 240, 1995.
- 8.- Urban R C Kaufman L M. Mitomycin in the Treatment of Hypertrophic Conjunctival Scars After Strabismus Surgery
Pediatr Ophthalmol Strabismus 31 96 -- 98, 1994
- 9.- Brooks S E Ribeiro G Fat Adherence Syndrome Treated With Intraoperative Mitomycin – C in a Rabbit Model
Pediatr Ophthalmol Strabismus 33 21 – 27, 1996
- 10.- Smith S D'Amore P A Comparative Toxicity of Mitomycin C and 5 - Fluorouracil In Vitro
Am J Ophthalmol, 118 332 - 337, 1994
- 11.- Khaw P T Doyle J W Prolonged Localized Tissue Effects From 5 - Minute Exposures to Fluorouracil and Mitomycin C
Arch Ophthalmol 111 263 – 267.
- 12.- Mora J S Nguyen N Trabeculectomy With Intraoperative Sponge 5 - Fluorouracil
Ophthalmology 103 963 – 970, 1996