



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

INTERFERÓN ALFA 2b PEGILADO SUBCONJUNTIVAL COMO TRATAMIENTO  
DE NEOPLASIAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA SUPERFICIE OCULAR

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. ALEJANDRA CAROLINA PAYÁN LEDESMA



ASESORES DE TESIS

DRA. DIANA ALEIDA GONZÁLEZ GUAJARDO  
DRA. INGRID AMPARO QUIÑONES EMMERT



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO**  
**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DRA. DIANA ALEIDA GONZÁLEZ GUAJARDO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UVEITIS Y ASESOR DE TESIS**

**DRA. ALEJANDRA CAROLINA PAYAN LEDESMA**  
**RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **09/06/2015**

**DRA. DIANA ALEIDA GONZALEZ GUAJARDO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

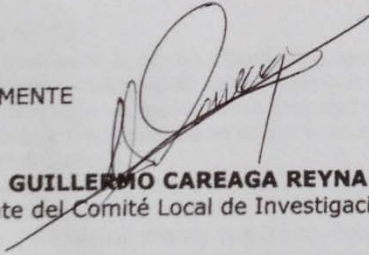
**INTERFERON ALFA 2b PEGILADO SUBCONJUNTIVAL COMO TRATAMIENTO DE  
NEOPLASIAS DE CELULAS ESCAMOSAS DE LA SUPERFICIE OCULAR**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2015-3502-64
----------------

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Dedicatoria y Agradecimientos

'Porque Jehová da la sabiduría, Y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia' Prov 2:6

Primeramente quiero agradecer a Dios, por su creación perfecta y la oportunidad de estudiarla y maravillarme, porque no se apartó de mí en cada paso del camino, porque para Él es la horna, para Él todo cuanto soy.

Gracias a mis padres que dedicaron su juventud a forjarme carácter, darme aspiraciones y a jamás darme por vencida. Gracias por ser incondicionales.

A mis hermanas que me hacen sentir orgullosa. Gracias por estar en la batalla diaria, tienen parte en cada éxito alcanzado. Las únicas por las que daría la vida sin pensarlo.

Gracias al Dr. Juan Francisco Soto Bañuelos, que me enseñó a ser humilde, a saber que detrás de cada actitud y respuesta de una persona existe una historia. Por estar ahí desde que empecé la carrera y permanecer. Por sus consejos y porque jamás perdió su fe en mi.

Mis hermanos de residencia, los que entienden exactamente lo que se necesitó para llegar hasta aquí, a ellos que le dieron el toque inolvidable a esta etapa.

Gracias a las Dras. Ingrid Quiñones, Diana González, Claudia Camacho y Noé Méndez, fueron pieza fundamental en mi formación como especialista, no puedo agradecer lo suficiente su buena voluntad, paciencia, conocimiento y tiempo invertido. Tengo la gran responsabilidad de dar a mis pacientes todo lo que ustedes depositaron en mí.

Y por último, gracias a todos aquellos pacientes que hicieron posible la adquisición de conocimiento, que compartieron conmigo su angustia en el tiempo de enfermedad, por darme la oportunidad de contribuir con algo en sus vidas, porque sin ellos, nuestra existencia como médicos carecería de sentido. A ellos me debo como profesionista, que cada desvelo y minuto invertido dé frutos para alcanzar su sanidad, pues ellos sanan mi alma en cada consulta.

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	5
RESUMEN.....	7
1. MARCO TEÓRICO.....	8
1.1 ANTECEDENTES.....	8
1.1.1 NEOPLASIA DE CELULAS ESCAMOSAS.....	8
1.1.2 TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA DE CELULAS ESCAMOSAS...9	
1.1.3 HISTORIA INTERFERON $\alpha$ 2b COMO TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS.....	11
1.1.4 MECANISMO DE ACCION DEL INTERFERON $\alpha$ 2b.....	12
1.1.5 PEGINTERFERON $\alpha$ 2b VERSUS INTERFERON $\alpha$ 2b.....	13
1.1.6 INTERFERON $\alpha$ 2b COMO TRATAMIENTO PARA NEOPLASIA DE CELULAS ESCAMOSAS EN LA SUPERFICIE OCULAR.....	13
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	15
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
1.5 HIPÓTESIS.....	16
1.6 OBJETIVOS.....	16
2. MATERIAL Y MÉTODO.....	17
2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	17
2.2 DISEÑO DE ESTUDIO.....	17
2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	18
2.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	18
2.4 TAMAÑO DE MUESTRA.....	18
2.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	18

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	19
3.1 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	19
3.2 ANALISIS ESTADÍSTICO.....	20
3.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	21
4. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	23
4.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
4.2 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.....	23
4.2.1 RECURSOS HUMANOS.....	23
4.2.2 RECURSOS MATERIALES.....	25
4.2.3 RECURSOS FINANCIEROS.....	25
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSION.....	33
7. CONCLUSION.....	35
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
9. ANEXOS.....	40

## RESUMEN

**.Interferón  $\alpha$  2b como Tratamiento de Neoplasias de Células Escamosas de la Superficie Ocular.** Payán-Ledesma AC, González-Guajardo DA, Quiñones-Emmert IA.

**Introducción:** Las neoplasias de células escamosas de la superficie ocular son patologías difíciles de tratar con grandes recidivas, abordajes que afectan la cuestión estética del paciente y tratamientos con efectos secundarios importantes, el demostrar que el interferón  $\alpha$  2b pegilado subconjuntival puede disminuir la neoplasia con mínima manipulación de la lesión y efectos secundarios transitorios puede detonar su uso y tenerlo como tratamiento alternativo en casos seleccionados.

**Objetivo:** Determinar dimensiones de la neoplasia de células escamosas su evolución y respuesta a la aplicación de interferón  $\alpha$  2b subconjuntival, en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico "La Raza" entre 2014 y 2015.

**Material y Métodos:** Estudio observacional ambispectivo longitudinal de pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de neoplasia de células escamosas en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico "La Raza" en quienes se utilizó interferón  $\alpha$  2b subconjuntival como terapéutica.

**Resultados:** La serie de casos estuvo formada por 6 pacientes que fueron tratados con Interferón  $\alpha$ 2b pegilado subconjuntival. Al inicio del tratamiento, la superficie afectada tuvo una mediana de 70.4 mm<sup>2</sup>, la cual disminuyó de manera significativa al final del tratamiento hasta tener una mediana de 26.6mm<sup>2</sup> ( $p=0.046$ ). El porcentaje de reducción de la superficie de la lesión al final del tratamiento, tuvo una mediana de 74.7%.

**Conclusiones:** El uso subconjuntival de interferón  $\alpha$ 2b pegilado reduce la superficie de la neoplasia más de un 50% en el 66.7% de los casos así pues, el tratamiento alternativo con PEGinterferon  $\alpha$ 2b es prometedor en el área de oftalmología.



# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 ANTECEDENTES

### 1.1.1 NEOPLASIA DE CELULAS ESCAMOSAS

La neoplasia conjuntival de células escamosas es el tipo de tumor más frecuente de la superficie ocular (W Tulvatana, P Bhattarakosol, 2003). Tiene una incidencia de 1 a 2.8 casos por 100 mil habitantes (Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T, 1999) con variación geográfica atribuida a la latitud. Comprende un amplio espectro de cambios displásicos en el epitelio de la córnea, limbo y conjuntiva que van desde una displasia, pre-invasivo, hasta maligno (Graham A. Lee, MD Lawrence W. Hirst, 1995). La clasificación de la neoplasia de células escamosas de la superficie ocular varía dependiendo de las estructuras involucradas en el proceso de invasión con diferentes características histológicas (tabla 1) (Anil Radhakrishnan MS, 2011)

NEOPLASIA DE CELULAS ESCAMOSAS DE LA SUPERFICIE OCULAR	
<b>Benigna</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Papiloma</li><li>• Hiperplasia pseudoepiteliomatosa</li><li>• Disqueratosis intraepitelial hereditaria benigna</li></ul>
<b>Preinvasiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lesiones confinadas al epitelio</li></ul>
<b>Neoplasia intraepitelial corneal/ conjuntival</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NIC I: displasia confinada a 1/3 basal del epitelio</li><li>• NIC II: displasia que se extiende al 1/3 medio del epitelio</li><li>• NIC III: displasia que se extiende más allá del tercio externo del epitelio sin que se vea involucrada la membrana basal.<sup>5</sup></li></ul>
<b>Invasiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma escamoso</li><li>• Carcinoma mucoepidermoide</li></ul>

Tabla 1. Clasificación de neoplasia de células escamosas de la superficie ocular.

Dentro de los factores de riesgo ligados a la patogénesis de la neoplasia de células escamosas están el sexo masculino y edad avanzada principalmente, también se ha observado un aumento en la incidencia en pacientes sometidos a luz ultravioleta, tabaquismo y virus del papiloma humano (Basti S1, Macsai MS 2003), así como también en caucásicos.

La presentación clínica de las neoplasias de células escamosas es como una lesión unilateral, exofítica, en forma de masas sésiles rosas, blanco grisáceas o pedunculadas, mal delimitadas, asintomática que progresa lentamente y compromete la región interpalpebral de la conjuntiva bulbar ceca del limbo, conjuntiva palpebral, fornix o incluso conjuntiva tarsal (Guisbert Medel, Milagros. Saavedra Santoro, Biaggina, 2013).

Se sabe que para el desarrollo de la neoplasia de células escamosas debe existir un daño al ADN de las células y en algunos casos, la formación de dímeros de pirimida. La falla o retraso en la reparación del ADN afectado lleva a mutaciones somáticas y oncogénesis. La radiación UV-B, por ejemplo, se conoce como un agente mutagénico para una proteína supresora de tumores en el huésped que se encarga de regular el ciclo celular y las funciones supresoras del tumor conocido como p53 (Coroneo M. 2011, Tulvatana W, Bhattarakosol P, 2003).

### **1.1.2 TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

Durante varias décadas se ha buscado perfeccionar el tratamiento de la neoplasia de células escamosas, teniendo como meta la escisión completa, disminución de la tasa de recidiva y un tratamiento lo menos mutilante posible. Como manejo se encuentra la resección histológica controlada de la lesión (Prado-Serrano A., González-Pérez J, 2009) es decir, realizar una biopsia escisional con un margen libre de 2-3 mm, en ocasiones siendo necesaria la

realización de una queratectomía lamelar superficial, utilizando crioterapia como coadyuvante en los márgenes libres (Sudesh S, Rapuano CJ, 2000). Se han observado menores tasas de recidiva con el uso de crioterapia coadyuvante que en la resección simple de la lesión.

Otro tipo de tratamiento es la braquiterapia que utiliza el estroncio-92 o rutenium-106 y dosis de 320 Gy posterior a la resección quirúrgica del tumor, como terapia coadyuvante (Zehetmayer M, Menapace R, 1993).

Existe tratamiento tópico mediante medicamentos como los antimetabolitos que actúan interfiriendo con la síntesis de ARN o ADN, dentro de éstos se encuentra la mitomicina C, que forma radicales libres que interactúan con el ADN rompiendo las cadenas y alterando la síntesis de éste. Como los tumores tienen un metabolismo y tasa de oxidación altos, son más vulnerables a la acción del fármaco que las células normales. La mitomicina C se ha utilizado como terapia primaria o como tratamiento coadyuvante posterior a la escisión de la neoplasia (Rozenman Y, Frucht-Pery J, 2000). El 5- fluorouracilo es una alternativa utilizada para los pacientes resistentes a la mitomicina C en las neoplasias intraconjuntivales, éste actúa mimetizando al uracilo del ARN pero agrega un átomo de fluor en lugar de hidrógeno en la posición 5 (Yamamoto N, Ohmura T, 2002). El tratamiento con antimetabolitos no es del todo inocuo puesto que se asocia a complicaciones como irritación ocular, hiperemia conjuntival, queratopatía punteada superficial, falla en las células madre límbicas y hasta con perforación ocular (Prabhasawat P, Tarinvorakup P). La terapia fotodinámica con verteporfina ha sido utilizada en algunas regiones del mundo como tratamiento de las neoplasias de células escamosas en la superficie ocular, teniendo resultados satisfactorios (Osman Cekiç, Yavuz Bardak,, 2011), remisión de la lesión al cabo de 2 aplicaciones diferidas por 2 meses sin recidiva posterior a 13 meses de seguimiento. Se utiliza la verteporfina a 6 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y una dosis de luz de longitud de onda de 689-692nm de 50 J/cm<sup>2</sup> (Barbazetto IA, Lee

TC, 2004). Aunque la terapia fotodinámica es un principio conocido por más de 100 años, es reciente su aplicación en oftalmología. El tratamiento de las neoplasias de células escamosas con terapia fotodinámica resulta prometedor en el área oftalmológica. Otra alternativa de manejo médico es la aplicación de interferón alfa 2b, éste es una glucoproteína de bajo peso molecular producida por los leucocitos, tiene propiedades antineoplásicas y antivirales, trabaja a través de varios mecanismos como disminuyendo el ciclo celular de crecimiento, promoviendo el sistema inmune y la respuesta antitumoral. Recientemente se ha utilizado en casos selectos en donde se ha observado una recurrencia de la neoplasia intraconjuntival de forma tópica y subconjuntival y aunque ha demostrado ser un tratamiento efectivo, aún no se han estudiado la tasa de recurrencia (Toledano Fernández N, García Saenz S, 2003).

La decisión terapéutica se basa en las características de la lesión: profundidad y extensión, así como en el tratamiento mismo: los efectos secundarios, limitaciones y desenlace cosmético obtenido.

En 2003, se realizó una encuesta en el manejo de las neoplasias de células escamosas siendo de primera elección la escisión quirúrgica sola. En 2012 se realizó nuevamente la encuesta en donde se pudo observar un cambio en el manejo siendo preferida la escisión seguida de terapia tópica. El medicamento tópico preferido posterior a escisión es la mitomicina C. De acuerdo a lo reportado en la literatura, la terapia tópica de primera línea es el interferón  $\alpha$  2 b en un 56% de los casos, seguido por la mitomicina C en un 37%, la preferencia en el manejo es debido al perfil de seguridad y tolerancia presentado por el interferón  $\alpha$  2 b versus otros agentes tópicos (Adler, E, 2013).

### **1.1.3 HISTORIA INTERFERÓN $\alpha$ 2b COMO TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS**

El interferón fue descrito por primera vez por Isaacs y Lindenmann en 1957

y fue casi 2 décadas después cuando este conocimiento empezó a tener aplicaciones clínicas (Friedman, R, 2007). Se encontró que era efectivo para el tratamiento de infecciones virales crónicas e inicialmente se propuso su uso para el virus de hepatitis B (Greenberg, HB, Pollard R, 1976). En 1977 fue publicada por primera ocasión la posibilidad de uso del interferón  $\alpha$  como antineoplásico (Strander H, 1977) y estudios en ratones demostraron que el efecto antineoplásico podría observarse en cáncer de riñón (Quesada JR, Swanson DA, 1983) melanomas (Krown, Se Burk MW, 1984) y leucemias (Merigan TC, Sikora K, 1981). El uso más aceptado mundialmente para el interferón, específicamente el  $\alpha$  es para la infección por el virus de hepatitis C (Hoofnagle JH, Seeff LB, 2006), sin embargo, el uso del interferón en cáncer humano va desde el glioblastoma, craneofaringioma, leucemias como la leucemia mieloide crónica y de células peludas, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, linfoma folicular, carcinoma renal y urotelial, neoplasia cervical intraepitelial, linfoma de cutáneo de células T y hasta en las neoplasias de células escamosas de la superficie ocular (Wang, 2011)

#### **1.1.4 MECANISMO DE ACCION DEL INTERFERÓN $\alpha$ 2b**

El interferón  $\alpha$  2b es una proteína pleiotrópica de carácter inmunomoduladora producida por los leucocitos (Karp CL, 2010), específicamente macrófagos y células dendríticas. En el cromosoma 9 del ser humano se encuentran 13 genes que codifican para el interferón  $\alpha$  2b (Greenberg, HB, Pollard R, 1976). El interferón  $\alpha$  2b se une y activa a los receptores de interferón 1 humanos en los hepatocitos quienes activan múltiples señales de transducción que culminan en la expresión de genes estimulados por interferones que producen efectos antivirales como bloqueo de la síntesis de proteínas virales, induciendo mutagénesis del RNA viral e inhibición de la biosíntesis de enzimas.

Así mismo, el interferón tiene un efecto antineoplásico con una actividad antiproliferativa, efectos apoptóticos y antiangiogénicos, y regula una inmunorrespuesta al activar a múltiples líneas celulares incluyendo células dendríticas, linfocitos T citotóxicos y natural killers. (Wang 2011).

### **1.1.5 PEGINTERFERÓN $\alpha$ 2b VERSUS INTERFERON $\alpha$ 2b**

El primer fármaco pegilado se desarrolló en los años 70's. La PEGilación hace referencia a la modificación biológica de la molécula natural al conjugarse covalentemente con polietilen glicol, un polímero no tóxico, no inmunogénico. (Francesco M Veronese, 2008). El interferón pegilado es interferón  $\alpha$  2b unido covalentemente a polietilen glicol de 40kd, cambiando sus propiedades químicas y físicas como la conformación, unión electrostática e hidrofobicidad, por tanto, se obtiene una mejora en el comportamiento farmacocinético como menor solubilidad, absorción sostenida, eliminación retardada, menor inmunogenicidad, y una vida media prolongada (McHutchison JG, Lawitz EJ, 2009).

### **1.1.6 INTERFERÓN $\alpha$ 2b COMO TRATAMIENTO PARA NEOPLASIA DE CELULAS ESCAMOSAS EN LA SUPERFICE OCULAR**

Debido a los efectos antineoplásicos conocidos del interferón  $\alpha$  2b, se propuso inicialmente como tratamiento tópico para la neoplasia de células escamosas con una dosis de 1 millón UI/ml, fármaco que es reconstituido con 10 ml de solución salina para obtener dicha concentración, y con una frecuencia de aplicación de 4 veces al día. Los resultados fueron favorables, Karp et al. observaron una media de tiempo de resolución de 11.6 semanas y sólo 1 caso de recidiva a un año de seguimiento en su serie de 5 pacientes (Karp CL, 2001). Boehm, et al. encontraron un tiempo de resolución de 14.5 semanas con 2

recurrencias en su serie de 7 pacientes (Boehm, 2004). Se ha utilizado la aplicación de interferón subconjuntival como tratamiento, aplicando una inyección de 3 millones de unidades internacionales en 0.5 ml perilesional. Inicialmente se propuso la aplicación 3 veces por semana como estaba siendo utilizado para el tratamiento de la Hepatitis C, debido a los efectos adversos presentados y a la agenda de los pacientes y personal médico, se contempló la posibilidad de 1 aplicación semanal. El tiempo promedio de resolución en los pacientes tratados 3 veces al día fue de 39 días, mientras que en los tratados 1 vez por semana fue de 43.5 días (Karp CL, 2010). Entre los efectos adversos observados en los pacientes estuvieron síntomas parecidos a la gripe, defecto epitelial corneal e hiperemia conjuntival. Se observó que el tiempo promedio de resolución de la lesión era de 1.4 meses con éste régimen de tratamiento (Karp CL, 2010 subconjuntival/perilesional). Vann RR. et al. encontraron que la respuesta era dosis dependiente, las pequeñas lesiones respondían a menos inyecciones mientras que las lesiones más grandes requerían de inyecciones repetidas. Posteriormente, al contemplarse las ventajas de la PEGilación del interferón  $\alpha$  2b se realizó un estudio piloto en 2010 con 3 pacientes en los cuales se aplicaron inyecciones subconjuntivales/perilesionales en una dosis de 1  $\mu$ g/kg de interferón  $\alpha$  2b pegilado hasta la resolución del tumor. Se observó un tiempo promedio de resolución clínica de 47 días con una aplicación máxima de 6 inyecciones en uno de los casos. (Karp, 2010).

Los resultados satisfactorios y prometedores ponen en boga el uso del interferón  $\alpha$  2 b pegilado como tratamiento alternativo de la neoplasia de células escamosas. Es necesario que se continúe la investigación para verificar eficacia, tolerancia y llegar a una sistematización en su uso.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

En nuestro país existe poca experiencia en el manejo de neoplasias de células escamosas de la superficie ocular con interferón  $\alpha$  2b pegilado subconjuntival. Siendo este tipo de neoplasias difíciles de tratar con grandes recidivas, abordajes que afectan la cuestión estética del paciente y tratamientos con efectos secundarios importantes, el demostrar que el interferón  $\alpha$  2b pegilado puede erradicar la neoplasia con mínima manipulación de la lesión y efectos secundarios transitorios puede detonar su uso y tenerlo como tratamiento alternativo en casos seleccionados.

La medición de las lesiones al inicio y posterior a la última aplicación de interferón  $\alpha$  2b pegilado, permitirá conocer su utilidad como tratamiento de neoplasias de células escamosas de la superficie ocular.

## **1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El estándar de oro en el tratamiento de las neoplasias de células escamosas hoy en día es la escisión completa de la lesión con márgenes libres amplios y el uso de crioterapia en dichos márgenes para evitar recidiva. El uso de antimetabolitos ha sido una alternativa cada vez más utilizada tanto posterior a la escisión como en manejo inicial de la patología. El inconveniente con la terapéutica empleada actualmente es su limitación en neoplasias que abarcan una gran superficie ocular por la necesidad de hacer una resección amplia de la lesión, siendo en ocasiones mutilante, no logrando márgenes libres, con cicatrización severa y recidiva. Los efectos secundarios a los que se enfrenta el uso de antimetabolitos van desde irritación ocular, hiperemia conjuntival, queratopatía punteada superficial, falla en las células madre límbicas y hasta con perforación ocular. El estudio de nuevas alternativas terapéuticas permite un mejor abordaje



de la lesión, minimizando efectos secundarios y obteniendo resultados satisfactorios. En nuestro medio no se ha difundido aún el uso de interferón  $\alpha$  2b pegilado subconjuntival en el tratamiento de neoplasia de células escamosas y no se ha determinado su eficacia.

#### **1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes con diagnóstico de neoplasia de células escamosas en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico "La Raza" tratados con interferón  $\alpha$  2b pegilado subconjuntival:

¿Cuánto disminuyó la lesión posterior a la última aplicación de interferón  $\alpha$  2b?

#### **1.5 HIPÓTESIS**

En pacientes con diagnóstico de neoplasia de células escamosas en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico "La Raza" tratados con interferón  $\alpha$  2b pegilado subconjuntival:

Se logra la disminución del 50% en el tamaño de la lesión

#### **1.6 OBJETIVOS**

Determinar cuánto midió la lesión al inicio y al término de las aplicaciones de interferón  $\alpha$  2b pegilado subconjuntival.

##### **OBJETIVO SECUNDARIO**

1. Determinar cuál fue la tolerancia de los pacientes a la aplicación del interferón  $\alpha$  2b.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio estará compuesta por pacientes del Servicio de Oftalmología de la U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en los que se estableció el diagnóstico de neoplasia de células escamosas de la superficie ocular mediante estudio histopatológico y que fueron tratados con interferón  $\alpha 2b$  pegilado subconjuntival.

### **PERIODO DE ESTUDIO**

Junio 2014 - Junio 2015.

### **LUGAR DE ESTUDIO**

Servicio de Oftalmología de la U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

### **2.2 DISEÑO DE ESTUDIO**

Serie de casos longitudinales

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por el tiempo de recolección de información: Ambispectivo

Por el número de grupos: Descriptivo

Maniobra: Recolección de datos a partir de expediente y fotografías clínicas previo y posterior a la aplicación de interferón  $\alpha 2b$  pegilado subconjuntival.

## **2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

Edad mayor a 18 años.

Con diagnóstico histopatológico de neoplasias de células escamosas de la superficie ocular por parte del Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico "La Raza" tratados con interferón  $\alpha 2b$  subconjuntival.

Que acepten participar y brinden su consentimiento informado por escrito para la revisión de expedientes.

### **2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Neoplasias que no entren dentro de la clasificación de células escamosas de la superficie ocular.

### **2.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Que no tengan diagnóstico por estudio histopatológico

Que durante el protocolo adquieran algún criterio de exclusión

Revocación del consentimiento para participar en el protocolo.

## **2.4 TAMAÑO DE MUESTRA**

Siendo ésta una serie de casos, el tamaño de la muestra será el total de pacientes que cumplan con los criterios de selección.

## **1.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES**

La variable principal del estudio será la superficie de la neoplasia de células

escamosas previo y posterior al tratamiento con interferón  $\alpha$  2b.

Se considerarán las siguientes variables universales: edad y nivel del dolor a la aplicación del interferón  $\alpha$  2b.

Las variables independientes eran: tratamiento inicial de la neoplasia de células escamosas.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
<b>Superficie de la Neoplasia de Células Escamosas previo al tratamiento con interferón <math>\alpha</math> 2b.</b>	Área de cambio displásico del epitelio de la córnea, limbo o conjuntiva.	Medición de superficie de la neoplasia de células escamosas.	Dependiente	Cuantitativa continua	Milímetros cuadrados
<b>Superficie de la Neoplasia de Células Escamosas posterior al tratamiento con interferón <math>\alpha</math> 2b.</b>	Área de cambio displásico del epitelio de la córnea, limbo o conjuntiva.	Medición de superficie de la neoplasia de células escamosas.	Dependiente	Cuantitativa continua	Milímetros cuadrados
<b>Nivel de dolor</b>	Grado de sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior	Escala de dolor verbal simple referido por el paciente al momento de la aplicación del peginterferón $\alpha$ 2b	Universal	Cuantitativa de intervalo	1-10

### 3. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

#### 3.1 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se revisarán los expedientes de los sujetos que se diagnosticaron con neoplasia de células escamosas por estudio histopatológico durante la consulta de seguimiento en el servicio de córnea y superficie ocular y que posterior a tratamiento convencional no respondieron favorablemente por tanto, fueron

invitados a iniciar tratamiento con interferón pegilado  $\alpha$  2b durante el periodo de Agosto 2014- mayo 2015. Se obtendrá su consentimiento informado por escrito (Anexo 1) durante alguna de sus consultas de seguimiento.

Una vez obtenido el consentimiento, se procederá a la medición de las dimensiones de la neoplasia de células escamosas en milímetros cuadrados, a través de las fotografías digitales del segmento anterior adquiridas en sus consultas iniciales y posterior a la aplicación del medicamento, se analizarán las imágenes con el analizador "ImageJ" para cuantificar área en mm<sup>2</sup> con neoplasia de células escamosas. Se determinarán las variables clínicas de interés por medio del expediente clínico del paciente. Los pacientes en quienes se realiza la aplicación de interferón  $\alpha$ 2b pegilado, responden cuestionarios elaborados por la consulta de córnea y superficie ocular, se hará uso de dichos cuestionarios para recolectar las variables universales.

#### TAMAÑO DE MUESTRA.

El tamaño de muestra estará determinado por el número de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.2 ANALISIS ESTADÍSTICO**

#### *Análisis descriptivo.*

En el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas; en tanto las variable numéricas fueron expresadas mediante medidas de tendencia central: promedio y desviación estándar en caso de una distribución normal o bien mediana y percentiles 27 y 75 en caso de distribución no normal. Para evaluar dicha normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, considerando una distribución normal con un valor de  $p < 0.05$ .

### *Análisis inferencial.*

Para evaluar el cambio de la superficie de la lesión al final del tratamiento en relación a la medición inicial, se utilizó la prueba de t-student pareada o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, dependiendo de su distribución normal o no normal.

Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa estadístico Stata versión 12.

### **3.3 ASPECTOS ÉTICOS**

El desarrollo del protocolo se basará en los principios especificados en la Declaración de Helsinki y en la normatividad nacional en Materia de Investigación para la Salud nacional vigente.

**Riesgo de la investigación:** Riesgo de la investigación: El protocolo constituye una “Investigación de riesgo mínimo“, según los criterios del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Inciso II; dado que se trata un método de investigación ambispectiva que obtiene datos a través de procedimientos comunes.

**Contribuciones y beneficios para los participantes y la sociedad en su conjunto:** No existe beneficio directo puesto que el tratamiento alternativo ya fue o será utilizado para el manejo de neoplasias de células escamosas que no respondieron favorablemente al tratamiento inicial independientemente de su participación en el protocolo. La obtención de la información será de beneficio para la sociedad al lograr determinar la eficacia y tolerancia del tratamiento para futuras referencias.

**Confidencialidad:** Los datos obtenidos durante el desarrollo del presente protocolo serán codificados con claves numéricas y protegidos por contraseñas, con la finalidad de evitar la identificación del sujeto, asegurar el anonimato y confidencialidad de la información. Las Dras. Diana Aleida González Guajardo e Ingrid Amparo Quiñones Emmert serán las responsables de la custodia de la base de datos, cuyo acceso estará controlado por contraseñas.

**Condiciones en las que se solicita el consentimiento:** Se solicitará consentimiento informado por escrito del participante en el momento de la consulta de seguimiento del paciente captado. El responsable de recabar el consentimiento informado será el alumno tesista, quien no se encuentra directamente relacionada con la atención de los sujetos de estudio. En caso que la agudeza visual de los sujetos impida la lectura del consentimiento informado, dicho documento será leído por el responsable para recabar su firma. Se entregará copia de la carta de consentimiento informado a los sujetos de investigación.

**Forma de selección de los participantes:** Los sujetos serán seleccionados por diagnóstico realizado durante la consulta y todos los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión podrán participar en el estudio. Por otra parte, los posibles beneficios derivados del protocolo serán aplicables a la población derechohabiente.

**Balance riesgo beneficio:** Balance riesgo beneficio: Dado que se trata de una investigación con riesgo mínimo y existen posibles beneficios a la sociedad en su conjunto, la balanza del riesgo-beneficio, se inclina hacia el beneficio.

## **4. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

### **4.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

El protocolo será sometido al Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud (CLIEIS) del Hospital General de Centro México Nacional "La Raza".

Una vez aprobado, se pretende que el protocolo de investigación se lleve a cabo entre marzo de 2015 y septiembre de 2015 (ver Anexo 3).

El periodo de reclutamiento de pacientes será de 12 meses iniciando en junio 2014 y terminará en junio de 2015; mientras que el periodo de seguimiento será de 1 semana y 6 meses máximo a partir del inicio del tratamiento con peginterferon  $\alpha$  2b, concluyendo a más tardar en mayo de 2015.

Se pretende que el protocolo genere una tesis de especialidad en Oftalmología.

### **4.2 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS**

#### **4.2.1 RECURSOS HUMANOS**

**Tesista:** Alejandra Carolina Payán Ledesma

Residente de segundo año de la especialidad de oftalmología

Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE HG CMNR

Calzada Vallejo S/N esquina Jacarandas Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco,

México Distrito Federal Teléfono: 5627-6900

Matricula: 98366238



Correo electrónico : ale.carolina.payan@hotmail.com

Sus funciones serán: identificación de sujetos susceptibles a participar, obtención de consentimiento informado, toma de agudeza visual, medición de la lesión, seguimiento de pacientes, integración de la base de datos, interpretación de los resultados y elaboración de la tesis.

**Asesor de Tesis:** Dra. Diana Aleida González Guajardo

Médico Adscrito al servicio de Oftalmología;

UMAE HG CMNR

Calzada Vallejo S/N esquina Jacarandas Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, México Distrito Federal Teléfono: 5627-6900

Matricula : 98370777

Correo electrónico: doctoradiana79@hotmail.com

Sus funciones serán la supervisión del desarrollo de la tesis, revisión de la bibliografía e interpretación de los resultados.

**Asesor de Tesis:** Dra. Ingrid Amparo Quiñones Emmert

Médico Adscrito al servicio de Oftalmología; Clínica de Córnea y superficie ocular

UMAE HG CMNR

Calzada Vallejo S/N esquina Jacarandas Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, México Distrito Federal Teléfono: 5627-6900

Matricula : 98365812

Correo electrónico: draemmert@hotmail.com

Sus funciones serán la supervisión del desarrollo de la tesis, revisión de la bibliografía e interpretación de los resultados.

#### 4.2.2 RECURSOS MATERIALES

Se requerirá de material de oficina y equipo de cómputo, lámpara de hendidura con software Phoenix con el almacenamiento de las fotografías, software ImageJ para la conversión a superficie y los expedientes de los pacientes para toma de información, propio del Servicio del Servicio de Oftalmología.

#### 4.2.3 RECURSOS FINANCIEROS

El presente protocolo no generará costos adicionales a la atención habitual de los sujetos. El costo del material de oficina será cubierto por el Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico Nacional "La Raza".

### 5. RESULTADOS

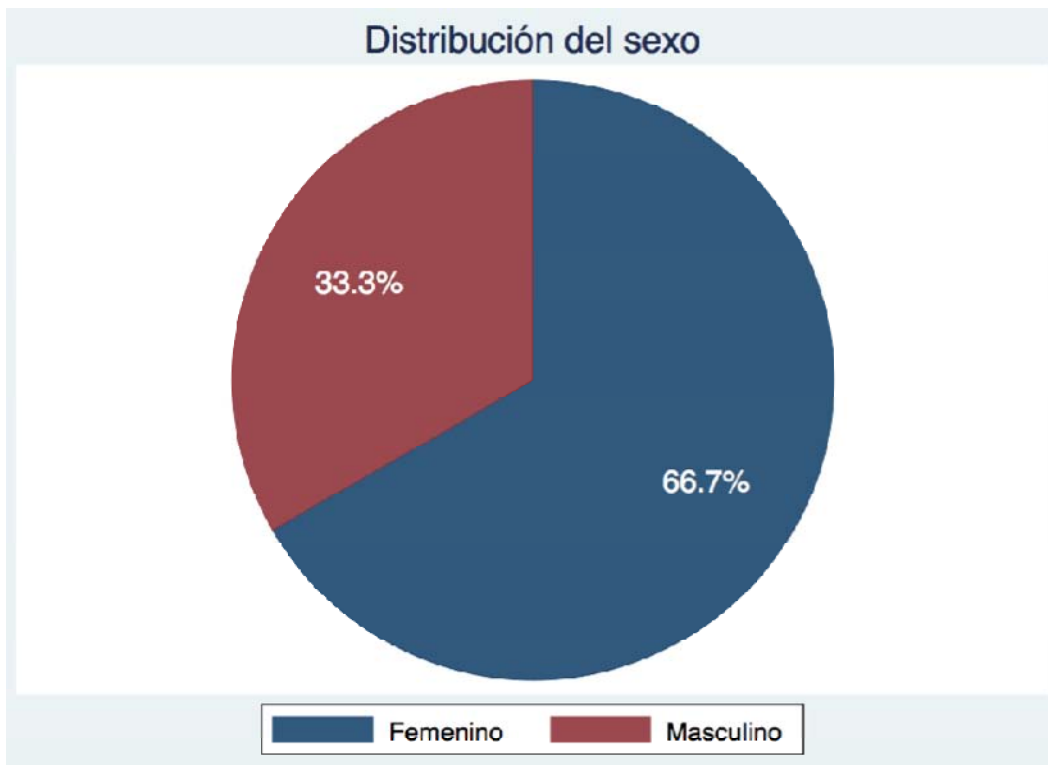
#### *Características generales de los sujetos.*

La serie de casos estuvo formada por 6 pacientes con neoplasia de células escamosas de la superficie ocular que fueron tratados con Interferón  $\alpha 2b$  pegilado subconjuntival. El 66.7% fueron mujeres y 33.3% hombres (**Figura 1**). El promedio de edad fue de 73.3 años. El ojo derecho fue el ojo más frecuentemente afectado (66.7%) (**Tabla 1, Figura 2**).

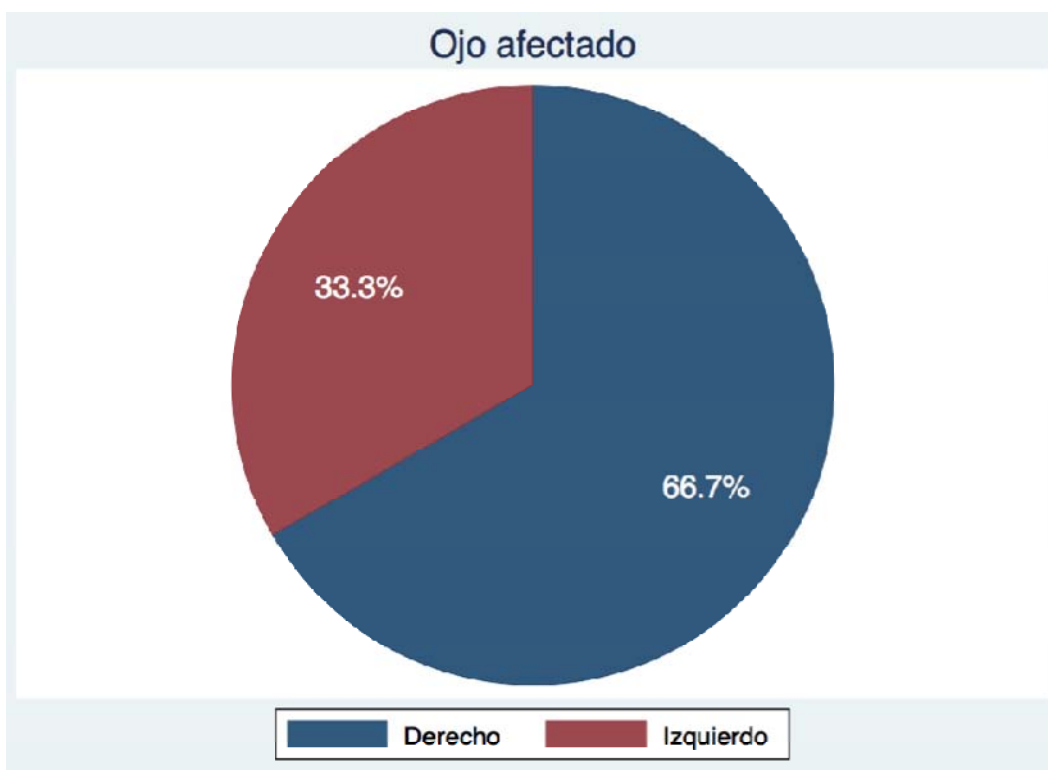
Tabla 1. Características generales de los sujetos de estudio

<b>Característica</b>	<b>n=6</b>
Sexo masculino	2 (33.3%)
femenino	4 (66.7%)
Edad, años	73.3 $\pm$ 12.8
Ojo afectado	
Derecho	4 (66.7%)
Izquierdo	2 (33.3%)

Los datos se muestran como número (%), promedio  $\pm$  desviación estándar



**Figura 1.** Distribución del sexo de los participantes



**Figura 2.** Ojo afectado en los sujetos con neoplasia de células escamosas de la superficie ocular tratados con Interferón  $\alpha 2b$ .

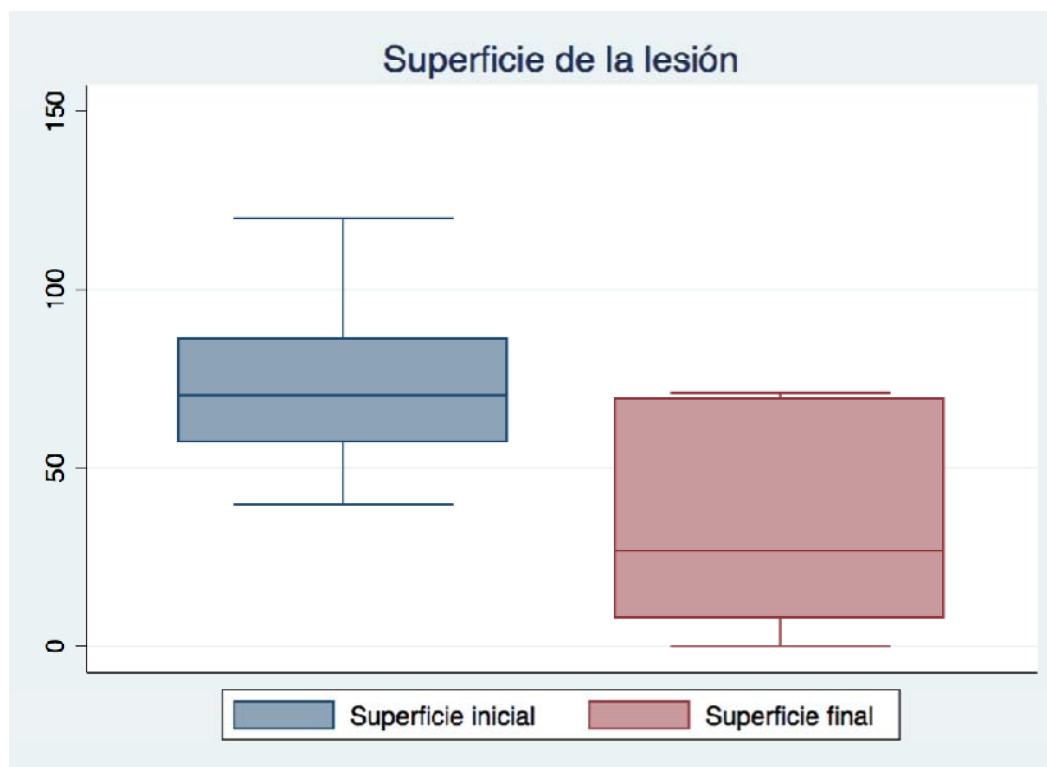
### **Medición inicial y final de la superficie de la lesión**

Al inicio del tratamiento, la superficie afectada tuvo una mediana de 70.4 mm<sup>2</sup>, la cual disminuyó de manera significativa al final del tratamiento hasta tener una mediana de 26.6mm<sup>2</sup> (p=0.046) (**Tabla 2, Figura 3**)

Tabla 2. Medición inicial y final de la superficie de la lesión

<b>Superficie de la lesión</b>	<b>n=6</b>
Inicial	70.4 (57.4,86.4)
Final	26.6 (7.9,69.1)
Valor de p	0.046*

Los datos se muestran como mediana (percentil 25, 75). Valor de p mediante prueba de Wilcoxon entre la medición de superficie inicial y final \*p<0.05



**Figura 3.** Medición de la superficie de la lesión al inicio y al final del tratamiento con Interferón  $\alpha 2b$

### **Reducción de la superficie y dolor a la aplicación.**

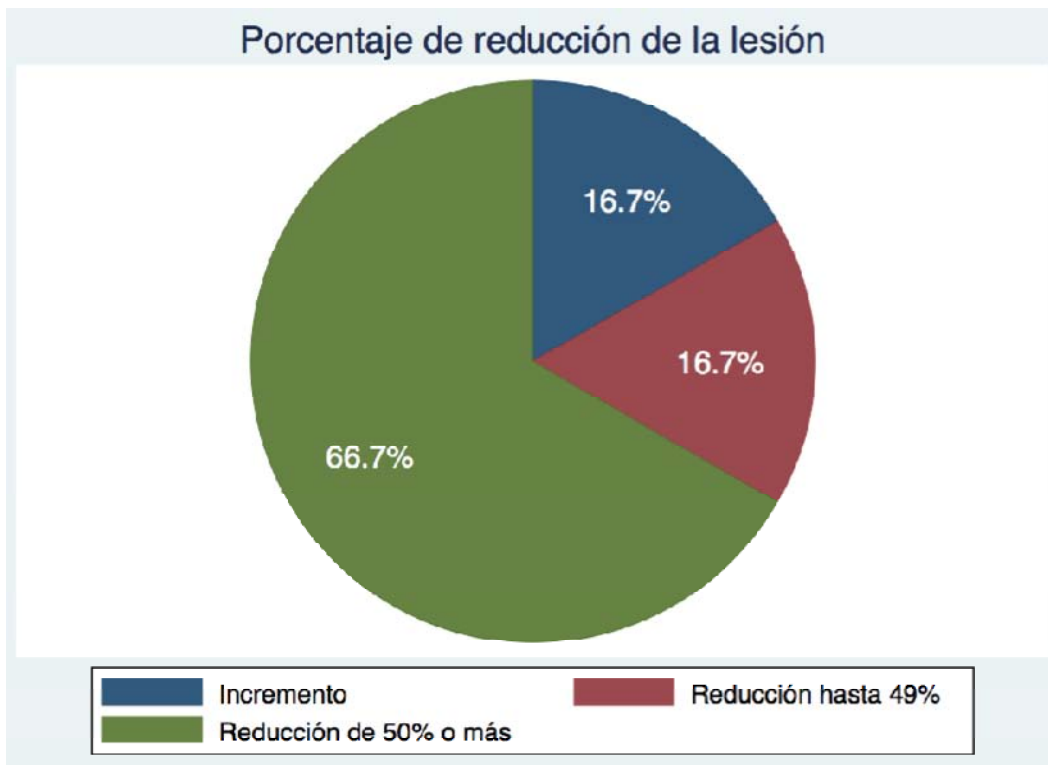
El porcentaje de reducción de la superficie de la lesión al final del tratamiento, en comparación con la medición inicial, tuvo una mediana de 74.7%. Un 66.7% de los pacientes tuvieron reducción de 50% o más de la superficie de la lesión, en tanto un paciente presentó una disminución de hasta 49% y otro paciente mostró un incremento de la superficie de la lesión (**Tabla 3, Figura 4**).

En relación al dolor al momento de la aplicación del interferón  $\alpha 2b$  , el 66.7% refirieron dolor leve o moderado, mientras que el 33.3% refirieron dolor severo (**Figura 5**).

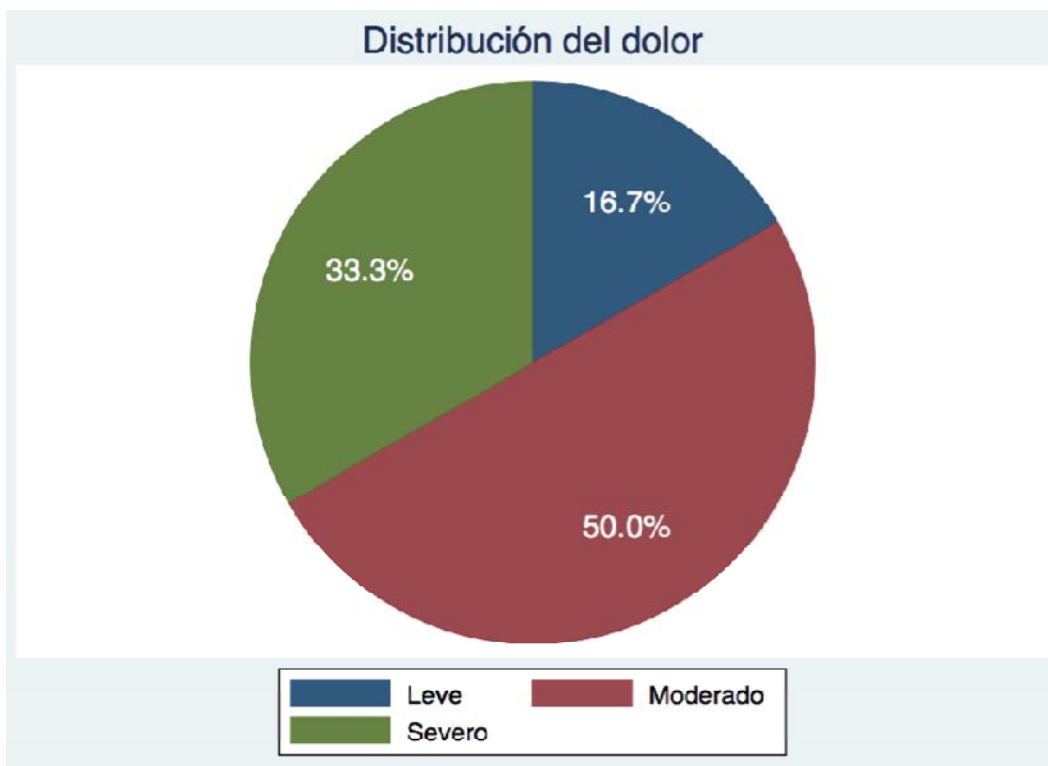
Tabla 3. Porcentaje de reducción de la superficie de la lesión y grado de dolor de aplicación

<b>Característica</b>	<b>n=6</b>
Porcentaje de reducción	74.7 (5.9,86.3)
Incremento	1 (16.7%)
Reducción hasta 49%	1 (16.7%)
Reducción de 50% o más	4 (66.7%)
Dolor a la aplicación	
Leve	1 (16.7%)
Moderado	3 (50%)
Severo	2 (33.3%)

Los datos se muestran como número (%), mediana (percentil 25, 75).

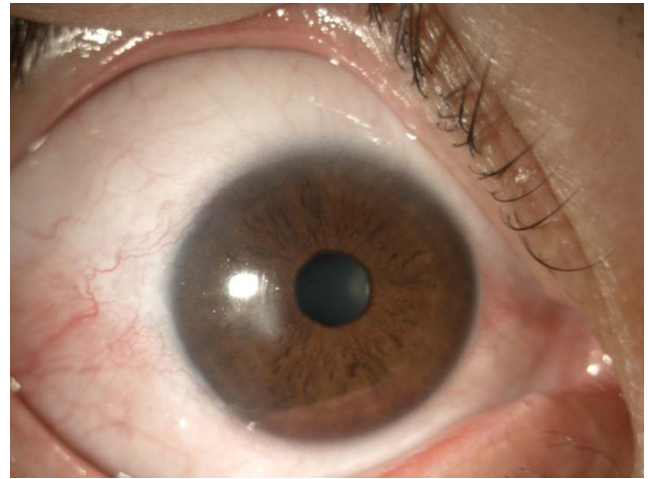


**Figura 4.** Distribución del tipo de reducción de la superficie al final del tratamiento interferón  $\alpha 2b$



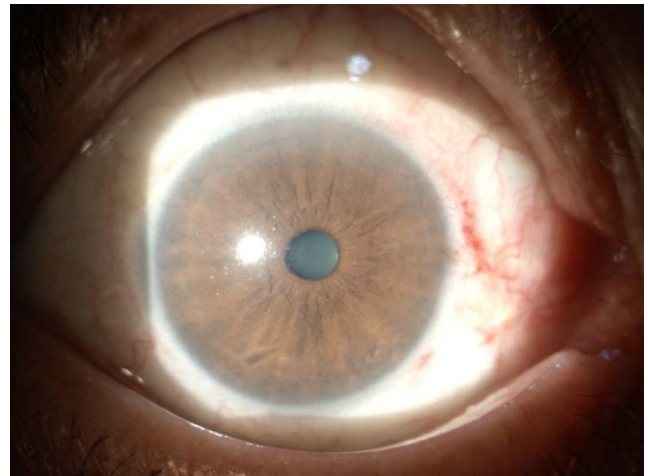
**Figura 5.** Distribución del dolor al momento de la aplicación del interferón  $\alpha 2b$

### Caso 1.



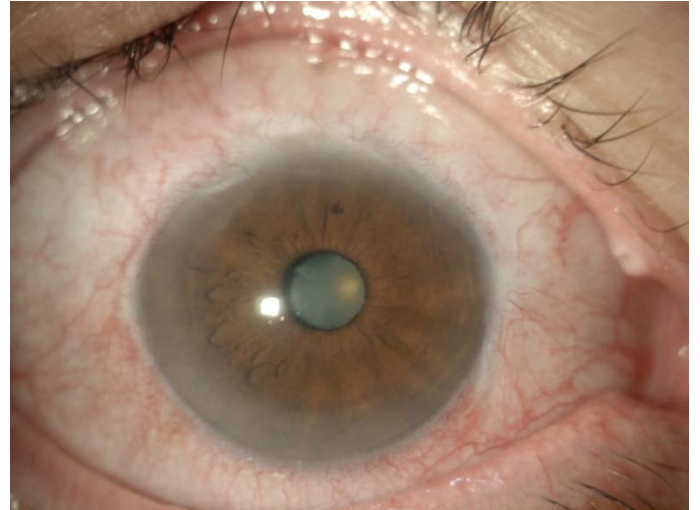
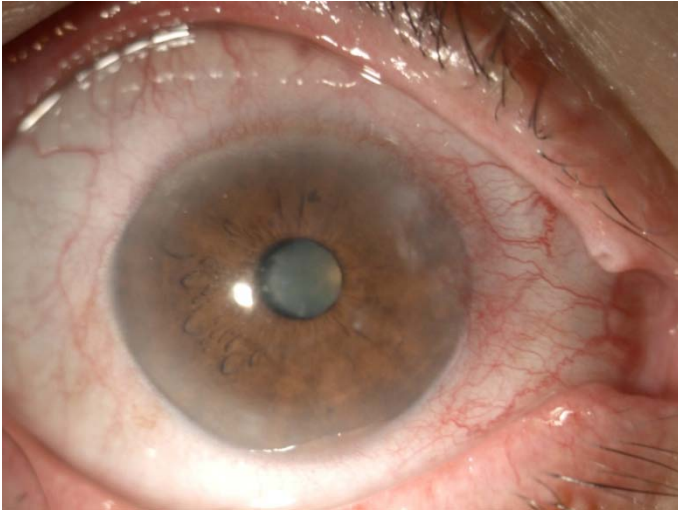
**Foto clínica 1 y 2.** Paciente femenino de 50 años con neoplasia de células escamosas en ojo derecho, Figura 1 se observa placa blanquecina en superficie corneal superior y leucoma paracentral en el meridiano de las IX que no se correlaciona con el padecimiento en cuestión, Figura 2 se observa superficie corneal sin placa blanquecina, únicamente leucoma paracentral posterior a sólo 2 aplicaciones de PEGinterferon  $\alpha 2b$ .

### Caso 2.



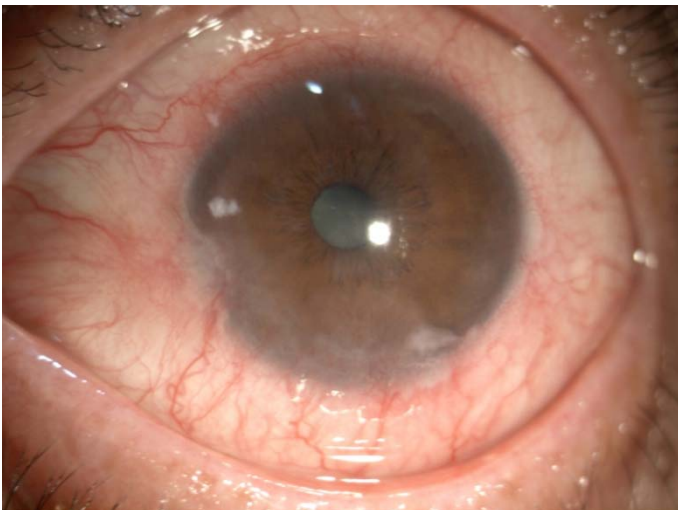
**Foto clínica 3 y 4.** Paciente femenino de 69 años con neoplasia de células escamosas en ojo derecho, Figura 1 se observa lesión asalmonada sobreelevada en sector nasal con vascularización corneal superficial e hiperemia conjuntival difusa, Figura 2 se observa ausencia de lesión inicial, solo pequeña hemorragia subconjuntival secundaria a la 6ta aplicación de PEGinterferon  $\alpha 2b$ .

### Caso 3.



**Foto clínica 5 y 6.** Paciente femenino de 78 años con neoplasia de células escamosas en ojo derecho, Figura 1 se observa lesión asalmonada sobreelevada en sector nasal con vascularización corneal superficial e hiperemia conjuntival difusa, Figura 2 se observa ausencia de lesión inicial, sin vascularización, únicamente hiperemia conjuntival 1+ posterior a la 6ta aplicación de PEGinterferon  $\alpha 2b$ .

### Caso 4.



**Foto clínica 7 y 8.** Paciente masculino de 76 años con neoplasia de células escamosas en ojo izquierdo, Figura 1 se observa vascularización corneal superficial, placa blanquecina hacia el meridiano de las V e hiperemia conjuntival difusa, Figura 2 se observa ausencia de placa blanquecina, resto, prácticamente sin cambios, posterior a la 6ta aplicación de PEGinterferon  $\alpha 2b$ .

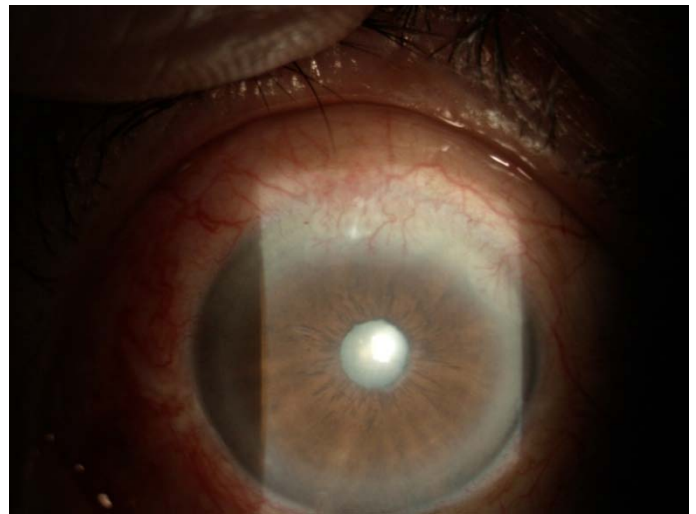


### Caso 5.



**Foto clínica 9 y 10.** Paciente femenino de 80 años con neoplasia de células escamosas en ojo izquierdo, Figura 1 se observa lesión café sobreelevada en sector nasal con involucro de limbo corneal, vascularización corneal superficial e hiperemia conjuntival difusa, Figura 2 se observan mismas características con aumento de lesión café sobreelevada en sector inferior, posterior a la 6ta aplicación de PEGinterferon  $\alpha 2b$ .

### Caso 6.



**Foto clínica 11 y 12.** Paciente masculino de 87 años con neoplasia de células escamosas en ojo derecho, Figura 1 se observa lesión asalmonada sobreelevada en sector superior con involucro de limbo corneal, vascularización corneal superficial e hiperemia conjuntival difusa, Figura 2 se observa disminución de la elevación de lesión inicial y disminución de la vascularización corneal posterior a la 6ta aplicación de PEGinterferon  $\alpha 2b$ .

## 6. DISCUSION

Este estudio tenía como finalidad determinar las dimensiones de la neoplasia de células escamosas, su evolución y respuesta a la aplicación de interferón  $\alpha$  2b subconjuntival. Ante la poca respuesta a tratamientos convencionales, surge la necesidad de tener terapias alternativas que permitan disminuir o erradicar la neoplasia con mínima manipulación de la lesión y efectos secundarios transitorios.

La serie de casos constó de 6 pacientes quienes fueron tratados con interferón  $\alpha$  2 b pegilado subconjuntival a dosis de  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  quincenalmente. Cabe mencionar que los pacientes ya habían sido tratados y sólo se manejaron expedientes y fotografías clínicas digitales utilizadas en la consulta externa para la elaboración de este estudio. Las fotografías clínicas de los ojos, teñidos con fluoresceína e iluminados con luz azul cobalto y filtro ambar, fueron analizados con el programa Image J. Se midió la cantidad de pixeles contenidos en 1mm lineal y se extrapolo a los pixeles observados en la superficie afectada del globo ocular para obtener  $\text{mm}^2$ . El 66.7% fueron mujeres y 33.3% hombres lo cual no se corresponde con la mayor incidencia reportada en el sexo masculino. El promedio de edad fue de 73.3 años, esto si se correlaciona con la edad avanzada observada en los diferentes estudios (Basti S1, Macsai MS 2003).

El ojo más frecuentemente afectado fue el derecho en el 66.7%. La mediana de superficie afectada fue de  $70.4 \text{ mm}^2$ . Los  $\text{mm}^2$  son una unidad de medida que nunca había sido utilizada para el estudio de la superficie de neoplasias de células escamosas, lo más frecuentemente utilizado son husos horarios y longitud por altura lo cual es un tanto subjetivo. La mediana del área afectada al final de tratamiento fue de  $26.6\text{mm}^2$  con un  $p < 0.05$ . El porcentaje de

reducción tuvo una mediana de 74.7%. Un 66.7% tuvo una reducción del 50% o más de la superficie, dentro de éstos, sólo 1 tuvo curación posterior a la aplicación del fármaco en 2 ocasiones, 1 paciente obtuvo una reducción del 49% y un paciente experimentó aumento de la lesión. Según los estudios realizados por Karol Karp en su serie de casos de 3 pacientes en 2010, se obtuvo remisión completa en todos los pacientes, sin observarse recidiva, así mismo, refiere que los efectos adversos a la aplicación de medicamento son tolerables. En esta serie de casos el 16.7% refirió un dolor leve a la aplicación del medicamento, el 50% refirió un dolor moderado y el 33.3% un dolor severo. Ningún paciente se rehusó a continuar la aplicación subconjuntival del medicamento debido a efectos secundarios del mismo.

Cabe mencionarse que la aplicación del medicamento se llevó a cabo por 2 operadores distintos, con un intervalo de aplicación de 2 semanas. Contrario a lo observado, no se logró la remisión completa en la mayoría de los casos con el tratamiento exclusivo de PEGinterferon  $\alpha 2b$ , sin embargo, muchos de los pacientes continúan en tratamiento. Aún no se ha alcanzado el máximo de dosis reportadas en diversos estudios, 11 aplicaciones con una media de 6 aplicaciones. Es de importancia el saber que el efecto conseguido con el tratamiento subconjuntival es favorable con una disminución cerca del 50% en pacientes con la mitad de las dosis (6) reportadas como máximas requeridas para la erradicación de la neoplasia de células escamosas de la superficie ocular.

Sería de interés observar la reducción de la lesión posterior a la aplicación de un máximo 11 dosis de interferón  $\alpha 2b$  pegilado subconjuntival. También es de interés observar cual es la tasa de recidiva posterior al tratamiento, lo cual deja varias interrogantes para futuros estudios.

## **7. CONCLUSION**

El uso subconjuntival de interferón  $\alpha 2b$  pegilado reduce la superficie de la neoplasia más de un 50% en el 66.7% de los casos con una mediana de reducción de 74.7% de la lesión posterior a la aplicación de 6 inyecciones subconjuntivales siendo la mitad de las dosis máximas registradas como necesarias para la erradicación de la lesión, este resultado fue estadísticamente significativa. Aunque no se logró la disminución del 50% de la lesión en todos los casos, el tratamiento alternativo con PEGinterferon  $\alpha 2b$  es prometedor en el área de oftalmología. Posee un dolor a la aplicación tolerado por los pacientes pese a ser de moderado a alto en la mayoría de las ocasiones.

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. W Tulvatana, P Bhattarakosol, L Sansopha, W Sipiয়ারak, E Kowitdamrong, T Paisuntornsug, S Karnsawai. Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study. Br J Ophthalmol 2003;87:396–398
2. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. Br J Ophthalmol 1999;83:98-103.
3. Graham A. Lee, MD Lawrence W. Hirst. Ocular surface squamous neoplasia. Survey of Ophthalmology Volume 39, Issue 6 , Pages 429-450, May 1995.
4. Anil Radhakrishnan MS. Ocular Surface Squamous Neoplasia[OSSN] - A Brief Review. Kerala Journal of Ophthalmology. Vol. XXIII, No.4, Dec. 2011

5. American Academy of Ophthalmology. BCSC 4. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. 2004-2005; 43-59
6. Basti S1, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):687-704.
7. Dra. Milagros Guisbert Medel, Dra. Biaggina Saavedra Santoro, Dr. Leonardo Martínez Chavez, Dr. Edwin Castelo Miranda, Dra. Caterin Callejas Benítez. Carcinoma de Células Escamosas con Invasión Orbitaria. *Rev Med La Paz*, 19(1); Enero - Junio 2013.
8. Coroneo M. Eye Contact Lens. Ultraviolet radiation and the anterior eye.2011;37(4):214-24.
9. Tulvatana W, Bhattarakosol P, Sansopha L, et al. Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:396-398
10. Dr. Ariel Prado-Serrano, Dra. Jessica Valeria González-Pérez. Carcinoma de células escamosas de conjuntiva con invasión intraocular. Caso clínico. *Rev Mex Oftalmol*; Julio-Agosto 2009; 83(4):245-250
11. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience form a cornea center. *Cornea* 2000;19(3):278-283
12. Zehetmayer M, Menapace R, Kulnig W. Combined local excision and brachytherapy with ruthenium-106 in the treatment of epibulbar malignancies. *Ophthalmologica* 1993;207(3):133-139.

13. Rozenman Y, Frucht-Pery J. Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea* 2000;19:1–6
14. Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, et al. Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology* 2002;109:249–52.
15. Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea* 2005;24:443–8.
16. Toledano Fernández N, García Saenz S, Díaz Valle D, et al. Interferon alfa- 2b treatment in selected cases of recurrent conjunctival intraepithelial neoplasia. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2003;78:265–71.
17. Stone D, Butt A, Chodosh J. Ocular surface squamous neoplasia: a standard of care survey. *Cornea* 2005;24:297–300.
18. Von Tappeiner H, Jesionek H. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen. *Munch Med Wochenschr* 1903;47:2042–2044.
19. Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R et al. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:115–121
20. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1978;38:2628–2635.

21. Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1976;115:150–151.
22. Martijn Triesscheijn, Paul Baas, Jan H. M. Schellens and Fiona A. Stewart. Photodynamic Therapy in Oncology. *The Oncologist* 2006, 11:1034-1044
23. Verteporfina. Zaleplón. CAVIME (Valencia) Farmacia Hospitalaria. Vol. 24. Núm. 5. Septiembre 2000.
24. American Academy of Ophthalmology. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107(12):2314–2317.
25. Osman Cekiç, Yavuz Bardak, Nilgün Kapucuoğlu. Photodynamic therapy for conjunctival ocular surface squamous neoplasia. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Volume 27, Number 2, 2011
26. Barbazetto IA, Lee TC, Abramson DH. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with photodynamic therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 138(2), 183–189 (2004).
27. Strander H. Anti-tumor effects of interferon and its possible use as an anti neoplastic agent in man. *Tex Rep Biol Med* 1977; 35:429-35.
28. Greenberg HB, Pollard R, Lutwick L, Gregory P, Robinson W, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295: 517–22.

29. Quesada JR, Swanson DA, Trindale A, Gutterman JU. Renal cell carcinoma: antitumor effect of leukocyte interferon. *Cancer Res* 1983; 43: 940–7.
30. Krown, Se Burk MW, Kirkwood JM, Kerr D, Morton DL, Oettgen HF. Human leukocyte (alpha) interferon in metastatic melanoma: the American Cancer Society phase II trial. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 723–6.
31. Merigan TC, Sikora K, Breeden JT, Levy R, Rosenberg SA. Preliminary observations on the effect of human leukocyte interferon on in non-Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1981; 299: 1449–53.
32. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444–51.
33. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-93.



## 9. ANEXOS

### ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE  
SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

#### “INTERFERON ALFA 2b PEGILADO SUBCONJUNTIVAL COMO TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS DE CELULAS ESCAMOSAS DE LA SUPERFICIE OCULAR”

Registro del Comité Local de Investigación en Salud **número: R-2015-3502-64**

A Ud. se le realizó un diagnóstico histopatológico de neoplasia de células escamosas durante el periodo agosto 2014-mayo 2015 por lo cual le invitamos a participar en el proyecto de investigación que tiene como título “INTERFERON  $\alpha$  2b COMO TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS DE CELULAS ESCAMOSAS DE LA SUPERFICIE OCULAR”, que se llevará a cabo en el servicio de oftalmología en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza.

Su participación en este estudio es voluntaria por lo que le solicitamos lea detenidamente la siguiente información antes de decidir aceptar o no participar en este estudio de investigación.

Propósito del estudio: El principal propósito de este estudio es determinar las características de la neoplasia de células escamosas su evolución, respuesta y tolerancia a la aplicación de interferón  $\alpha$  2b subconjuntival, en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de Centro Médico “La Raza” entre 2014 y 2015.

Su participación: su participación consistirá en contestar verbalmente algunas preguntas realizadas por la Dra Alejandra Carolina Payán Ledesma. Las preguntas serán de datos generales como el Nombre, Edad, Número de Seguridad Social, algunas enfermedades que tenga actualmente. Se tendrá acceso a su expediente y fotografías clínicas de seguimiento durante su tratamiento en el servicio de córnea y superficie ocular. Además le realizaremos una consulta oftalmológica que consistirá en revisar por medio de una lámpara de hendidura cómo está su superficie ocular.

Los posibles riesgos o malestares de su participación: ninguno, puesto que la revisión será de expediente y fotografías clínicas. La atención médica oftalmológica subsecuente no genera ningún malestar.

Beneficios de su participación: No existe beneficio directo puesto que el tratamiento alternativo ya fue o será utilizado para el manejo de neoplasias de células escamosas que no respondieron favorablemente al tratamiento inicial independientemente de su participación en el protocolo. La obtención de la información será de beneficio para la sociedad al lograr determinar la eficacia y tolerancia del tratamiento para futuras referencias.

Participación y Retiro: Su participación será **voluntaria** y **no comprometerá de ninguna manera el derecho a la atención médica que le ofrece el IMSS**. Si Ud decide participar, tendrá la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación si así lo decide en cualquier momento sin que ello afecte la atención médica que recibe actualmente en el IMSS.

Durante su participación nos comprometemos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga Ud con respecto al procedimiento de la aplicación de interferón pegilado  $\alpha$  2 b, de la exploración oftalmológica y del estado actual de su ojo.

Confidencialidad: La información obtenida durante el interrogatorio, durante la exploración oftalmológica, del expediente clínico será en todo momento **confidencial** y no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio. Los resultados que se obtengan de esta investigación se le harán saber (por medio de correo electrónico o por teléfono) al término del estudio si así Ud lo desea.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones de la Investigación:

Si Ud tiene alguna pregunta o duda relacionado con la investigación, exploración oftalmológica o aplicación de interferón pegilado  $\alpha$  2b puede comunicarse con:

**Dra Diana Adelaida González Guajardo.** Médico adscrito del servicio de oftalmología del Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza CMN la Raza. Avenida Jacarandas esquina Vallejo S/N, colonia la Raza CP 02990 Delegación Azcapotzalco, México DF. Teléfono Teléfonos: 57 24 59 00 Ext 24043. Email: doctoradiana79@hotmail.com

**Dra Ingrid Amparo Quiñones Emmert.** Médico del servicio de córnea y superficie ocular del Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza CMN la Raza. Avenida Jacarandas esquina Vallejo S/N, colonia la Raza CP 02990 Delegación Azcapotzalco, México DF. Teléfono Teléfonos: 57 24 59 00 Ext 24043. Email: draemmert@hotmail.com

**Dra. Alejandra Carolina Payán Ledesma.** Servicio Oftalmología, Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza CMN la Raza. Avenida Jacarandas esquina Vallejo S/N, colonia la Raza CP 02990 Delegación Azcapotzalco, México DF. Teléfono Teléfonos: 57 24 59 00 Ext 24043. Email: ale.carolina.payan@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx Gracias.

**Declaración de Consentimiento Informado.**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formulario yo consiento voluntariamente participar en esta investigación descrita.

Nombre y firma del participante \_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento \_\_\_\_\_

Testigos:

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1 Nombre \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Parentesco con el participante \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Testigo 2 Nombre \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Parentesco con el participante \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	1er Trimestre 3 meses			2do Trimestre 3 meses			3er Trimestre 3 meses			4to Trimestre 3 meses		
	Ago 2014	Sept 2014	Oct 2014	Nov 2014	Dic 2014	Ene 2015	Feb 2015	Mar 2015	Abr 2015	May 2015	Jun 2015	Jul 2015
Revisión de la literatura y elaboración del protocolo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Solicitud de autorización a la comisión nacional de Investigación Científica								X	X			
Realización base de datos de los pacientes con neoplasia de células escamosas que recibieron tratamiento en 2014 e inicio de 2015 así como de pacientes actuales con recién diagnóstico									X	X		
Revisión de expedientes y fotografías clínicas de los pacientes tratados con interferón $\alpha$ 2 b subconjuntival									X	X	X	
Análisis estadístico de la lesión y tolerancia a la aplicación del medicamento									X	X	X	
Interpretación de resultados									X	X	X	
Interpretación, análisis y discusión de resultados totales											X	X
Elaboración de reporte final para publicación											X	X

### ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA  
OFTALMOLOGÍA  
CÓRNEA Y SUPERFICIE OCULAR

#### CUESTIONARIO DE SINTOMATOLOGÍA POSTERIOR A ADMINISTRACIÓN DE IFN PEGILADO SUBCONJUNTIVAL

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
SEXO: F ( ) M ( )                      EDAD: \_\_\_\_\_                      OJO: DERECHO ( )  
IZQUIERDO ( )  
FECHA DE APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO: \_\_\_\_\_

En escala de 0 al 10, siendo 0 ningún dolor y 10 el dolor más intenso que ha experimentado, ¿qué número daría al dolor que acaba de experimentar por la aplicación del medicamento :

Síntoma	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor											

#### **ANEXO 4.**

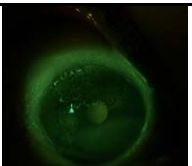
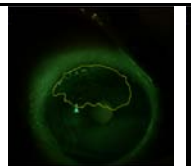
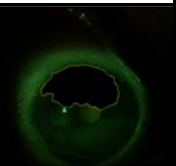
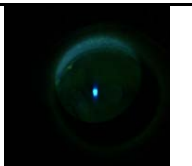
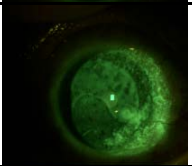
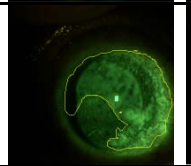

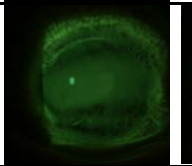
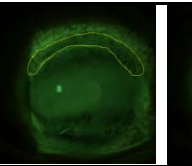
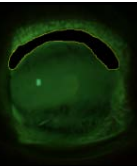
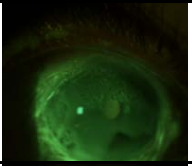
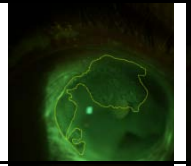
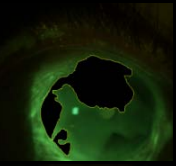
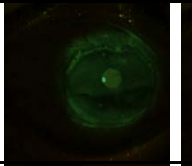
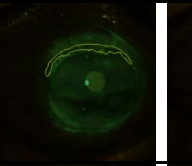
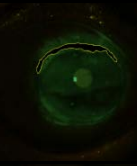
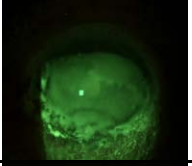
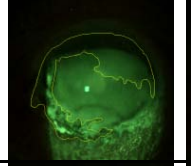
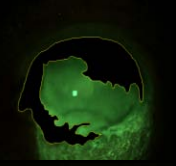
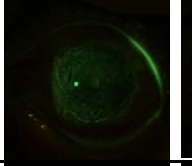
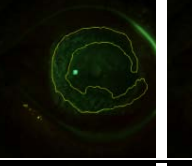
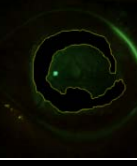
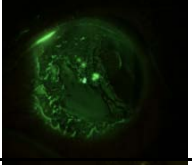
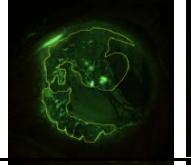

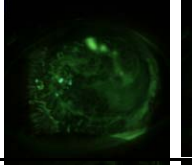
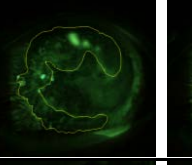

#### **Características de los 6 casos de pacientes con neoplasia de células escamosas de la superficie ocular tratados con Interferón $\alpha 2b$**

Anexo 1. Serie de casos de pacientes con neoplasia de células escamosas de la superficie ocular tratados con Interferón  $\alpha 2b$

<b>id</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Ojo afectado</b>	<b>Superficie inicial</b>	<b>Superficie final</b>	<b>Dolor</b>
1	Femenino	50	Derecho	39.76	0	5
2	Femenino	69	Derecho	86.35	19.3	7
3	Femenino	78	Derecho	57.37	7.86	8
4	Masculino	76	Izquierdo	67.34	70.96	2
5	Femenino	80	Izquierdo	73.48	69.11	8
6	Masculino	87	Derecho	119.95	33.97	4

## ANEXO 5.

Imágenes de la medición de la superficie de la lesión al iniciar y al finalizar el tratamiento.

Id	Medición inicial			Medición final		
1						
2						
3						
4						
5						
6	