



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
“HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”**

**“5-FLUOROURACILO TÓPICO COMO TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA DEL PAPILOMA
ESCAMOSO DE SUPERFICIE OCULAR”**

TESIS DE POSGRADO
DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
DR. MIGUEL PRECIADO DE SANTOS

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. NALLELY RAMOS BETANCOURT

COLABORADORES
**DR. DÁVILA ALQUISIRAS JESÚS HERIBERTO
DR. KRISTIAN A. VAZQUEZ ROMO
DR. CHRISTIAN SEBASTIÁN ARELLANO
DR. DAVID BERMÚDEZ COBOS
DR. ABELARDO RODRIGUEZ REYES
DR. EVERARDO HERNÁNDEZ QUINTELA**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2019



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.

RESUMEN

Objetivo general: Reportar la tasa de resolución con 5-fluorouracilo como tratamiento de primera línea para el papiloma escamoso de superficie ocular.

Diseño: Serie de casos

Método: La población se obtuvo por reclutamiento consecutivo de pacientes con sospecha clínica de papiloma escamoso. Cada uno firmó un consentimiento informado. A cada paciente se le realizó tinciones, fotografías clínicas y biopsia incisional para el diagnóstico definitivo por patología. En los que se confirmó el diagnóstico de papiloma escamoso se indicó tratamiento tópico con 5-fluorouracilo al 1%. Después de la resolución clínica de la lesión se dejaron dos ciclos más de tratamiento. El análisis estadístico se realizó con Numbers para Macintosh.

Resultados: Se incluyeron 11 ojos de 11 pacientes con diagnóstico histopatológico de papiloma escamoso. El 72.7% pertenecen al sexo femenino, la mediana de la edad fue 62 años con una desviación estándar de 17.34 y el rango de 28 a 81. El 100% fue unilateral. La localización más común fue la inferior con el 63.6%. En el 54.5% comprometía conjuntiva y córnea. 54.5% fue de aspecto papilomatoso. En el 90% el tratamiento tópico con 5-fluorouracilo al 1% fue efectiva, con la resolución clínica completa de la lesión. La media de ciclos de 5-fluorouracilo para la resolución fue de 3 con una desviación estándar de 1.31 y el rango de 2 a 5, el 45% presentó como efecto adverso queratitis punteada superficial. Seguimiento mínimo de 1 mes y máximo de 7 meses. Ninguna recurrencia.

Conclusiones: El tratamiento tópico con 5-FU al 1% es una alternativa eficaz en el manejo de primera línea del papiloma escamoso de superficie ocular. No hay reportes en la literatura del uso de 5-FU en el tratamiento de dichas lesiones.

ANTECEDENTES

El papiloma escamoso es un tumor benigno epitelial de la superficie ocular, se presenta desde la edad pediátrica hasta la adultez, caracterizado por crecimiento exofítico (sésil o pediculado), localizado en carúncula, conjuntiva palpebral, conjuntiva bulbar y fórnix, de predominio en la zona inferior.¹⁻³

El virus del papiloma humano (VPH) se considera el agente causal del papiloma escamoso de superficie ocular, se ha identificado en el 5% y el 92% de estas lesiones, dependiendo la serie de casos consultada.⁴⁻⁷ Existen varios tipos de VPH, se dividen en alto (tipo 16, 18, 33, 31, entre otros) y bajo riesgo (6 y 11).¹

El VPH es un virus de ADN bicatenario, sin envoltura. Mediante los genes E1 – E8 lleva a cabo la transcripción y replicación, y mediante L1 y L2 codifica las proteínas de su cápside. E6 y E7 son oncoproteínas que inactivan genes supresores de tumor incluyendo *p53* y *Rb*, también inhiben apoptosis y activan telomerasa. A consecuencia de lo anterior el ciclo celular pierde su regularidad y se provoca inestabilidad en los cromosomas.³²

Probablemente el virus infecta la superficie ocular por autoinoculación en dedos contaminados, o a través de un canal de parto contaminado en el caso de papilomas en edad pediátrica o por activación de una infección latente. El mecanismo preciso de como el VPH infecta células epiteliales no es conocido del todo, se cree que el virus gana acceso a una población celular específica a través de una microabrasión u otro mecanismo traumático. El virus se adhiere a la membrana plasmática de células escamosas epiteliales mediante la unión de la proteína de cápside L1 con la laminina 5 o integrina $\alpha 6$, y es subsecuentemente absorbido por vesículas. Se ha observado que la integrina $\alpha 6$ es un potencial marcador en células corneales, por lo tanto, el receptor existe para el virus en estas células. Después de internalizarse, la proteína L2 rompe la membrana de la vesícula, la cápside se abre y libera su contenido al citosol. El genoma viral se transporta al núcleo, se integra al genoma del huésped, y se transcribe en proteínas activas y funcionales responsables de mantener el genoma viral y también de inducir la expresión de genes supresores de tumores (*p53* y *Rb*), promoviendo la inmortalización. E6 y E7 son las proteínas responsables de suprimir la función de *p53* y *pRb*.³³

Sin embargo, el papel del VPH en el desarrollo de estas lesiones es controversial. La World Health Organization International Agency for Research on Cancer considera que la evidencia que implica al VPH como agente oncogénico es débil para lesiones escamosas de la superficie ocular.³²

El papiloma escamoso de conjuntiva se ha asociado principalmente al grupo de VPH de bajo riesgo (6 y 11),⁴⁻⁷ los de alto riesgo (16, 18, entre otros) se han reportan principalmente en carcinomas⁸, aunque también se han identificado en papilomas escamosos de conjuntiva.⁹ En la misma lesión pueden estar presentes varios tipos de VPH.⁴⁻⁶

La sospecha del papiloma escamoso es a través de la exploración clínica,¹ la confirmación se realiza por estudio histopatológico; clásicamente los coilocitos son considerados sugestivos de infección por VPH, pero se ha identificado sólo en el 22% de los cortes de patología.⁴ La presencia del VPH se determina con la reacción de cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés).⁴⁻⁶

Para el tratamiento del papiloma escamoso de conjuntiva se han reportado varias alternativas, como la biopsia excisional,¹ crioterapia,¹⁰ láser,¹¹ antiangiogénicos subconjuntivales,¹² medicación vía oral con cimetidina,¹³ quimioterapia con interferon- α 2b (INF- α 2b)¹⁴⁻²² o mitomicina C (MMC)²³⁻²⁴ de forma tópica o subconjuntival, estas dos últimas se han descrito como tratamiento de primera línea, coadyuvantes con la biopsia excisional y principalmente en caso de recurrencias. Las ventajas del tratamiento tópico es que se toda la superficie ocular es tratada, para prevención de recurrencias, se preserva la conjuntiva, se puede repetir el tratamiento y su fácil aplicación.³⁵

El interferón es una glicoproteína inmunomoduladora con funciones antivirales, antimicrobianas y antineoplásicas. Usado de manera tópica como INF- α 2b tiene propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas. Se puede administrar vía subcutánea para un efecto sistémico o de manera intralesional, dependiendo de la localización y tamaño de la lesión. Posee efectos adversos como hiperemia conjuntival leve, conjuntivitis folicular y queratitis superficial. Tiene un costo aproximado de \$600 dólares al mes, y debe prepararse en una farmacia. Requiere refrigeración.³⁴

La MMC es un agente alquilante con efecto antineoplásico. La experiencia en su uso para papilomas de superficie ocular es escasa, se han observado buenos resultados en casos refractarios a tratamiento. Se aplica a concentración de 0.02% a 0.04% 3 a 4 veces al día por 1 a 2 semanas, seguido de un periodo de descanso, y se pueden repetir los ciclos las veces que sean necesarias.³⁵ Tiene efectos adversos como dolor ocular, hiperemia conjuntival, fotofobia, defecto epitelial, haze corneal, blefaroespasma, edema palpebral, dermatitis de contacto, deficiencia de células limbales, edema corneal, pannus y catarata intumesciente.³⁵ Deficiencia de células limbales se ha reportado hasta en 24%. El costo aproximado es de \$300 dólares por frasco, necesita refrigeración y manufactura por una farmacia. Por su mayor cantidad de efectos adversos, se prefiere su uso en caso de no respuesta, o problemas asociados al costo del INF.³⁴

El 5-FU, es un antimetabolito, análogo de la pirimidina, su principal mecanismo antineoplásico es a través de la inhibición de la timidilato sintetasa y la incorporación de la timidina en el ácido desoxirribonucleico (ADN), afectando únicamente a las células en la fase S (síntesis),²⁵ su uso en patología de la superficie ocular se ha reportado como quimioterapia en la neoplasia escamosa de superficie ocular (NESO),²⁶⁻²⁷ en el tratamiento del pterigión²⁸⁻³⁰ y en otras áreas de la oftalmología como en glaucoma (en trabeculectomías).^{25,31}

La dosis más usada para NESO es al 1% aplicada 4 veces al día, por 1 mes, con 3 meses de descanso. Y se pueden repetir los ciclos las veces necesarias. Se ha reportado la necesidad de un promedio de 1.9 ciclos, que va de 1 a 5 ciclos.³⁶

Tiene relativamente más efectos adversos que el INF, pero generalmente es bien tolerado; puede causar dolor ocular, hiperemia conjuntival, edema palpebral, queratitis superficial, queratitis filamentosa, y melting estromal en casos muy raros. Su costo es mucho más accesible, de \$35 dólares por ciclo, requiere manufactura en farmacia, pero no requiere refrigeración.³⁴

El 5-FU no se ha reportado en el tratamiento del papiloma escamoso de conjuntiva, en ninguna de sus modalidades, de primera línea o para recurrencias.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Área de estudio: Neoplasias Escamosas de Superficie Ocular

Perfil de la investigación: Terapia

Fecha de inicio y terminación del estudio: De marzo 2018 a julio del 2019.

Departamentos participantes: Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva (Clínica de Superficie Ocular), Servicio de Patología Ocular.

Instituciones participantes: Asociación Para Evitar la Ceguera en México I.A.P. Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”

Justificación

Existen múltiples estudios sobre eficacia y seguridad de la quimioterapia/inmunomodulación tópica con INF- α 2b, MMC y 5-FU en la NESO. Para el caso del papilomas escamoso de superficie ocular, en la literatura aparece el uso de INF- α 2b y MMC como tratamiento de primera línea, coadyuvante a biopsia excisional y principalmente en las recurrencias. No se ha identificado en los reportes de la literatura el uso de 5-FU como tratamiento tópico o subconjuntival del papiloma escamoso.

Planteamiento del problema

¿Cuál es la tasa de resolución de papiloma escamoso de superficie ocular con 5-FU tópico?

Objetivos

General: Reportar la tasa de resolución con 5-FU como tratamiento de primera línea para el papiloma escamoso de superficie ocular.

Específicos:

1. Determinar el tiempo de resolución del papiloma escamoso de superficie ocular con quimioterapia tópica con 5-FU.
2. Describir las características de los casos

Hipótesis

General: El tratamiento tópico con 5-FU tendrá una eficacia del 80%.

Específicas:

1. Las lesiones con mejores resultados en la resolución serán las que estén inferiores y en espacios interpalpebrales.
2. La quimioterapia tópica con 5-FU fallará en el 20% de los papilomas escamosos de superficie ocular.

Diseño del estudio: Series de casos

- De acuerdo con el momento en que se capta la información: *Prospectivo*.
- De acuerdo al número de veces en que se mide o determina la variable de interés principal: *Longitudinal*
- De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: *Experimental*.
- De acuerdo con el análisis de la población de estudio: *Descriptivo*

Metodología

Población: Pacientes con diagnóstico confirmado por histopatología de papiloma escamoso de superficie ocular.

Obtención de la Población: Pacientes presentados al servicio de Córnea y cirugía refractiva (Clínica de Superficie Ocular) con sospecha de papiloma escamoso de superficie ocular, provenientes principalmente de consulta externa o cualquier servicio del hospital.

Unidad de observación: Ojo

Método de muestreo: Reclutamiento consecutivo de pacientes.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de papiloma escamoso de superficie ocular por patología
2. Mayores de 18 años
3. Cualquier Sexo
4. Cualquier raza
5. Contar con consentimientos firmados.
6. Contar con formatos específicos de clínica de superficie ocular
7. Contar con seguimiento fotográfico

Criterios de exclusión:

1. Paciente no desee participar en el estudio
2. No cumplir con el seguimiento

Variables de estudio

Nombre de variable	Dependiente o independiente	Tipo de variable	Unidad de medición	Instrumento de medición	Momento de medición
Edad	Independiente	Ordinal	Años	Historia clínica	Ingreso
Sexo	Independiente	Nominal	Masc / Fem	Historia clínica	Ingreso
Ojo	Independiente	Nominal	Der / Izq	Historia clínica	Ingreso
Ciclos de 5-FU al 1%	Dependiente	Nominal	Numérico	Historia clínica	Final de tratamiento
Resolución de la lesión	Dependiente	Nominal	Si / No	Historia clínica	Final de tratamiento

Método

1. Se presenta el paciente con una lesión de superficie ocular al servicio de Córnea y Cirugía Reactiva (Clínica de Superficie Ocular).
2. Historia clínica del paciente (Con interrogatorio dirigido a la patología).
3. Revisión minuciosa de la lesión y exploración oftalmológica general.
4. Explicación amplia de la posible patología que presenta el paciente
5. Invitación a participar en el protocolo de investigación, aclarando que de negarse no tendrá alguna repercusión en la atención recibida.
6. Firma de consentimiento informado con copia para el paciente.
7. Toma de fotografías clínicas de la lesión.
8. Toma de biopsia incisional o (Envío de la muestra al servicio de patología)
9. Recolección de resultado de patología
10. Quimioterapia tópica con 5-fluororacilo
11. Revisión mensual: Exploración, toma de fotografías.
12. Después de la resolución: Cuando ya no se observa lesión clínicamente se deja dos ciclos más de quimioterapia.

Maniobras principales

Toma de biopsia incisional

- a. Asepsia con yodopovidona periocular, con aplicación de una gota en fondo de saco.
- b. Anestesia local (Aplicación de varias gotas de tetracaína al 0.5%)
- c. Se coloca blefaróstato en ojo con lesión de superficie ocular
- d. Con una hoja de bisturí No. 15 se realizan cortes de 2x2mm de la lesión, ayudado por pinza 0.12 y tijeras Vannas.
- e. Se coloca el tejido en medio de una membrana vegetal (Pepino) enriquecido con una gota de albúmina. Se coloca en formol. Envío al servicio de patología ocular.
- f. Se retira blefaróstato.
- g. De ser necesario se aplica compresión para limitar el sangrado.
- h. Aplicación de antibiótico y desinflamatorio.
- i. Indicaciones generales al paciente con entrega de receta, indicando tiempo, cantidad y lugar de aplicación del antibiótico, antiinflamatorio y lágrimas artificiales.
- j. Cita para el resultado de patología.

Quimioterapia tópica con 5-FU 1%

- a. Después de la confirmación del diagnóstico histopatológico de papiloma escamoso de superficie ocular
- b. Se prepara 5-FU al 1% en frasco gotero
- c. Los ciclos de quimioterapia son 7 días de 5-FU cuatro veces al día (8:00, 12:00, 16:00 y 20:00hrs) y 3 semanas sin quimioterapia tópica.
- d. Se aplica 1 gota en fondo de saco.
- e. Revisión mensual
- f. Después de la resolución de la lesión se dejan dos ciclos más de quimioterapia tópica como tratamiento de sostén.

Definición operativa de fallo al tratamiento: la persistencia clínica y/o por OCT de la lesión.

RESULTADOS

Datos demográficos

El 72.7% (N=8/11) pertenecen al sexo femenino, la mediana de la edad fue 62 años con una desviación estándar de 17.34 y el rango de 28–81. El 100% (11/11) fue unilateral. Un paciente tiene el antecedente de diagnóstico de virus de papiloma humano a nivel genital. (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos

No.	Sexo	Edad	Ojo	Lugar de residencia	Ocupación
1	M	76	S	CDMX	Jubilado
2	F	61	D	Guerrero	Hogar
3	F	35	D	Puebla	Hogar
4	F	71	D	Guerrero	Hogar
5	F	62	S	Edo. Méx	Hogar
6	F	49	D	CDMX	Auxiliar contable
7	F	62	D	Tlaxcala	Hogar
8	M	81	D	Veracruz	Construcción
9	F	79	S	CDMX	Hogar
10	F	68	S	Edo. Méx	Hogar
11	M	28	D	CDMX	Músico

M: Masculino, F: Femenino, D: Derecho, S: Izquierdo

Características del Papiloma Escamoso de Superficie Ocular

La localización más común fue inferior (temporal o nasal) en el 63.6% (7/11). En el 54.5% comprometía conjuntiva y córnea, el 54.5% (6/11) de aspecto papilomatoso. En los casos que afectaba córnea la mediana de meridianos afectados fue de 4, con una desviación estándar de 2.2 y el rango de 1 a 8. (Tabla 2).

Tabla 2. Características del papiloma escamoso

No	Sexo	Edad	Ojo	Localización	Aspecto de la lesión	Afección	Meridianos en córnea
1	M	76	S	Interpalpebral	Papilomatoso	Conjuntiva y córnea	8
2	F	61	D	Inferior	Gelatinoso	Córnea	1.5
3	F	35	D	Inferior	Papilomatoso	Conjuntiva	-
4	F	71	D	Superior	Plano	Córnea	4
5	F	62	S	Inferior	Gelatinoso	Conjuntiva y córnea	2
6	F	49	D	Inferior	Papilomatoso	Conjuntiva y córnea	2
7	F	62	D	Inferior	Papilomatoso	Conjuntiva y córnea	4
8	M	81	D	Inferior	Papilomatoso	Conjuntiva y córnea	6
9	F	79	S	Inferior	Plano	Córnea	4
10	F	68	S	Interpalpebral	Plano	Conjuntiva y córnea	1
11	M	28	D	Superior	Papilomatoso	Conjuntiva	-

M: Masculino, F: Femenino, D: Derecho, S: Izquierdo

Tratamiento tópico con 5-FU 1%

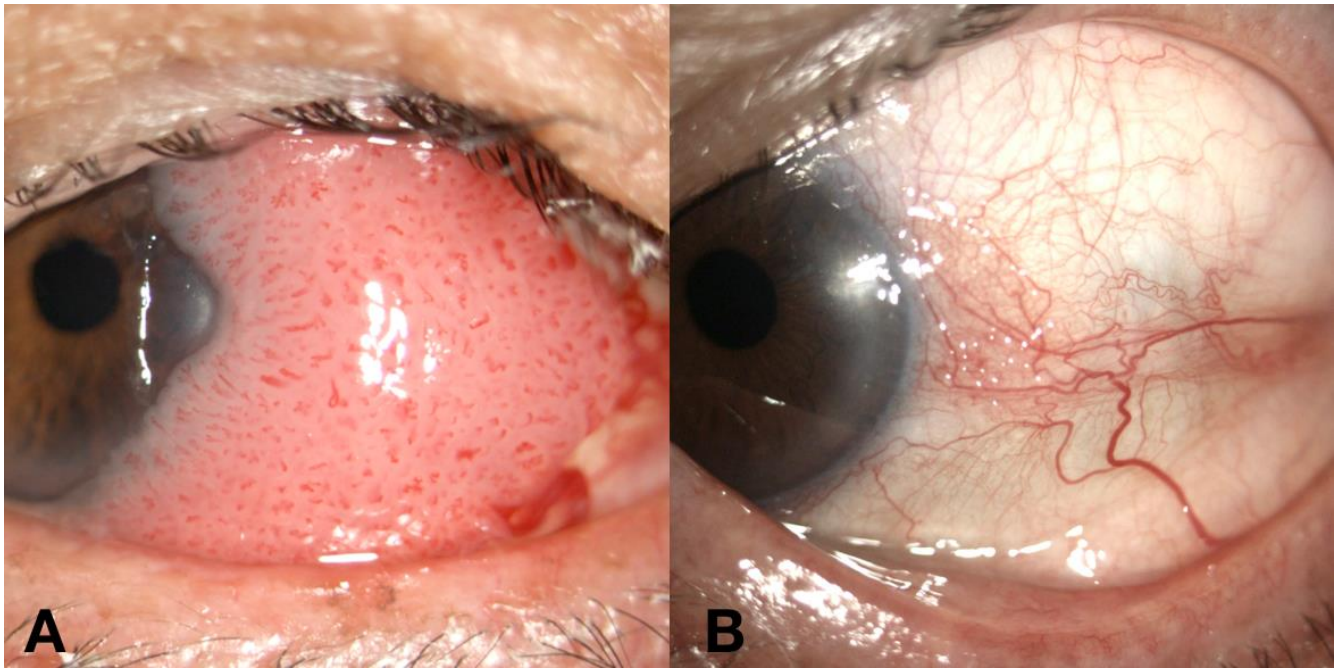
En el 90% (10/11) la quimioterapia tópica con 5-FU fue efectiva al obtenerse resolución clínica completa de la lesión. La media de ciclos de 5-FU para la resolución fue de 3 con una desviación estándar de 1.31 y el rango de 2 a 5. El 45% (5/11) presentó como efecto adverso queratitis punteada superficial, en todos los casos se presentó remisión. Seguimiento mínimo fue de 1 mes y máximo de 7 meses. Ninguna recurrencia. (Tabla 3).

Un paciente (caso 11) fue el que no presentó resolución del papiloma escamoso, se redujo el tamaño, los vasos de la lesión disminuyeron de calibre. En este paciente también se utilizó terapia tópica de INF- α 2b sin obtener resultado favorable, las características de esta lesión fueron la localización más superior de todas lesiones. La resolución se realizó a través de biopsia excisional más crioterapia. (Ver imagen de caso 11).

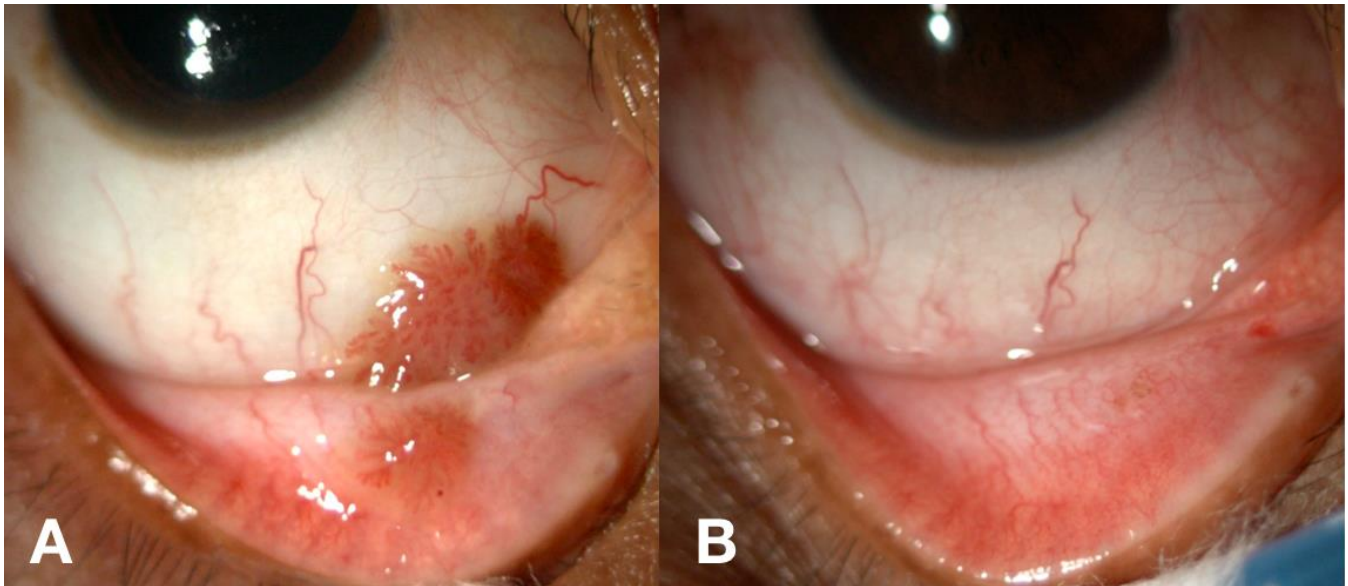
Tabla 3. Tratamiento tópico con 5-FU

No	Sexo	Edad	Ojo	Ciclos de 5-FU	Efectos adversos	Resolución clínica	Seguimiento (meses)	Recurrencia
1	M	76	S	5	QPS	Si	1	No
2	F	61	D	5	QPS	Si	4	No
3	F	35	D	5	No	Si	2	No
4	F	71	D	2	No	Si	2	No
5	F	62	S	3	No	Si	3	No
6	F	49	D	2	No	Si	2	No
7	F	62	D	3	Hiperemia conjuntival	Si	3	No
8	M	81	D	2	QPS	Si	2	No
9	F	79	S	2	QPS	Si	2	No
10	F	68	S	3	QPS	Si	7	No
11	M	28	D	7	No	No*	6	No

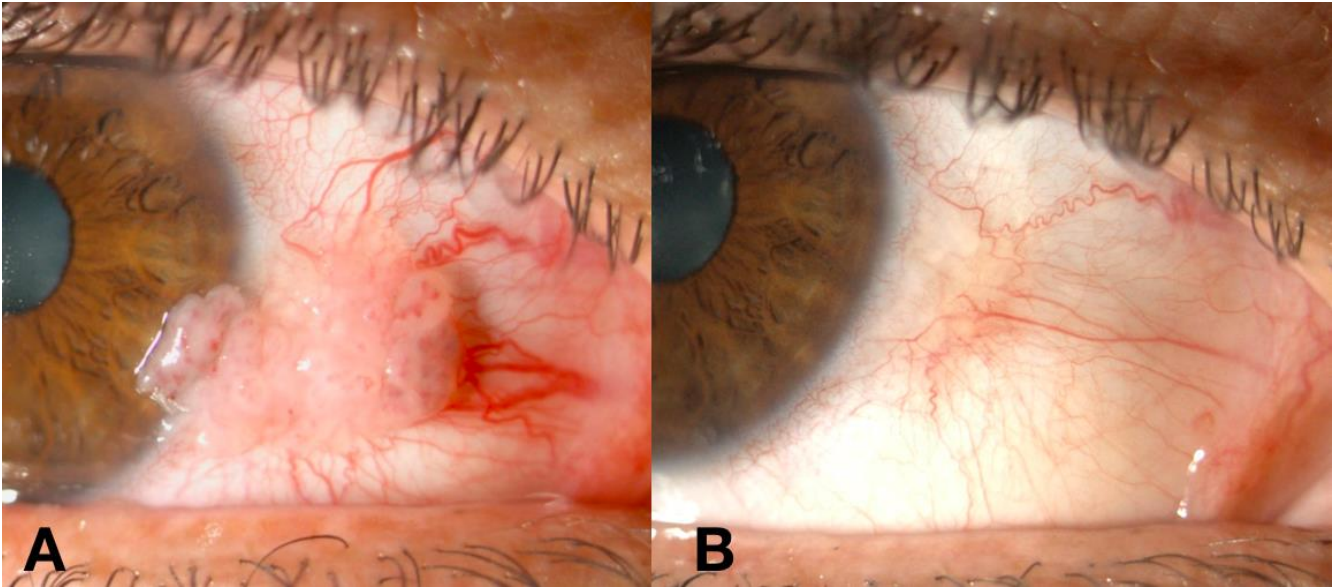
M: Masculino, F: Femenino, D: Derecho, S: Izquierdo, QPS: Queratitis punteada superficial.
*Se realiza biopsia excisional con crioterapia



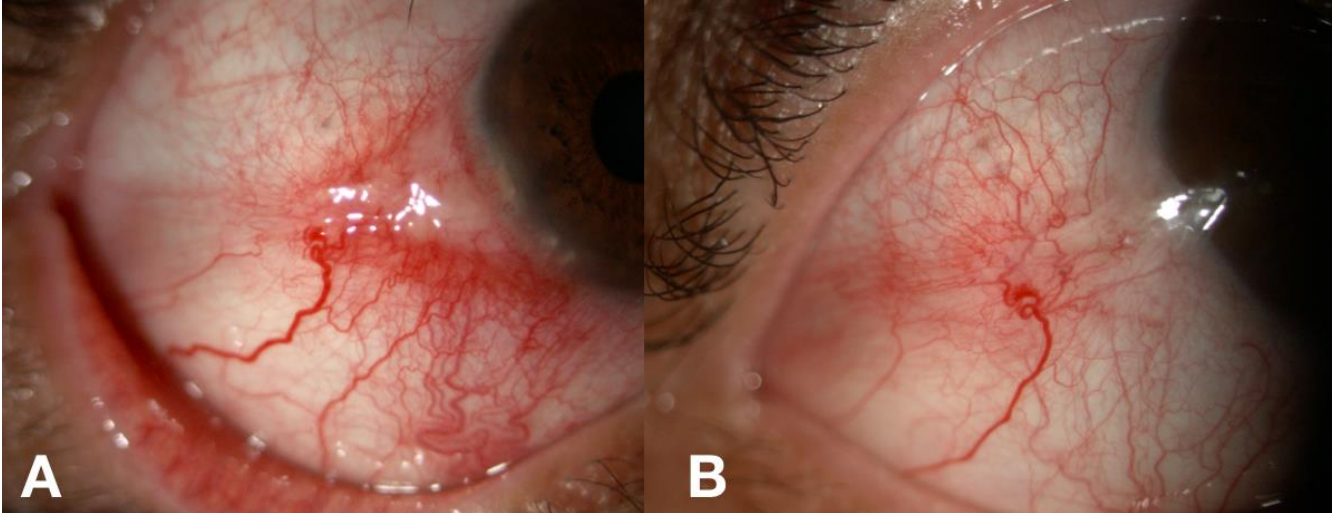
Caso 1. Masculino de 76 años con papiloma escamoso conjuntivo-corneal. A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 5 ciclos de 5-FU 1%.



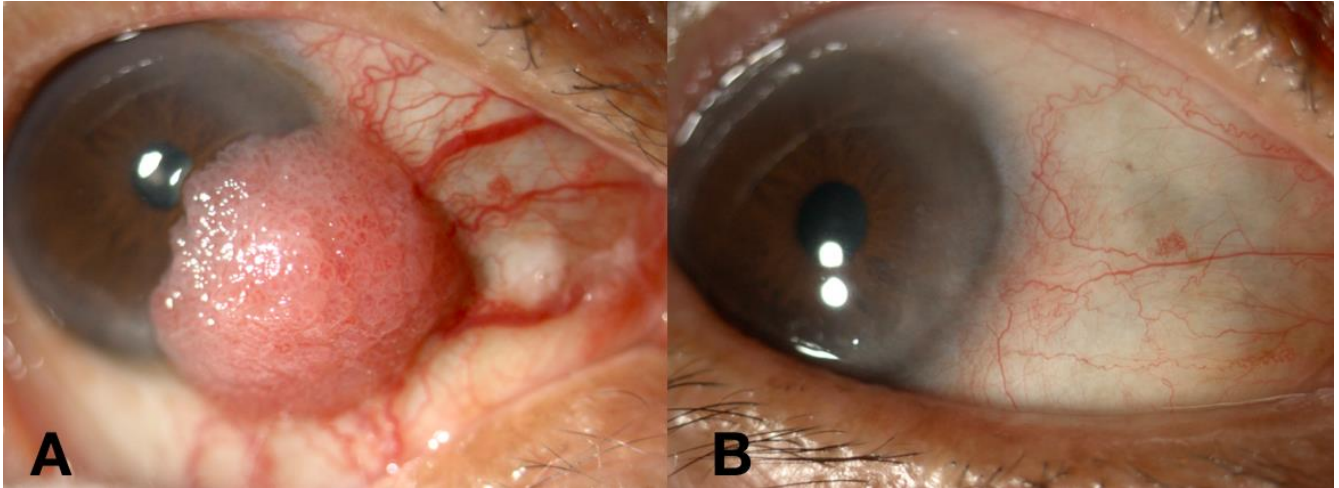
Caso 3. Femenino de 35 años con papiloma escamoso de conjuntiva bulbar y tarsal. A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 5 ciclos de 5-FU 1%.



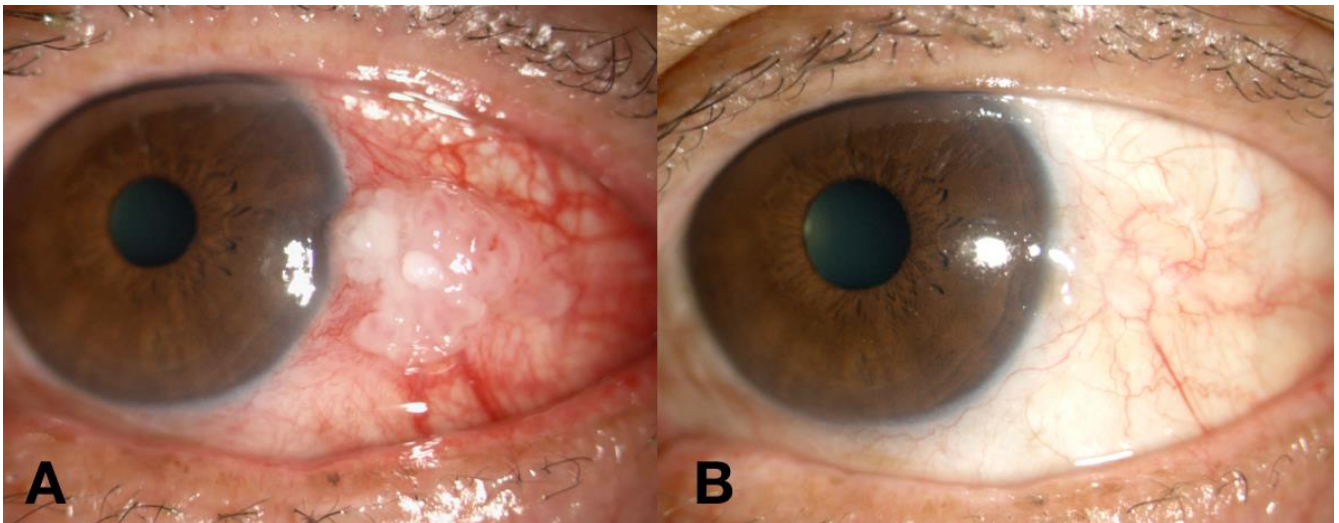
Caso 6. Femenino de 59 años con papiloma escamoso conjuntivo-corneal. A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 2 ciclos de 5-FU 1%.



Caso 7. Femenino de 62 años con papiloma escamoso conjuntivo-corneal. A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 3 ciclos de 5-FU 1%.

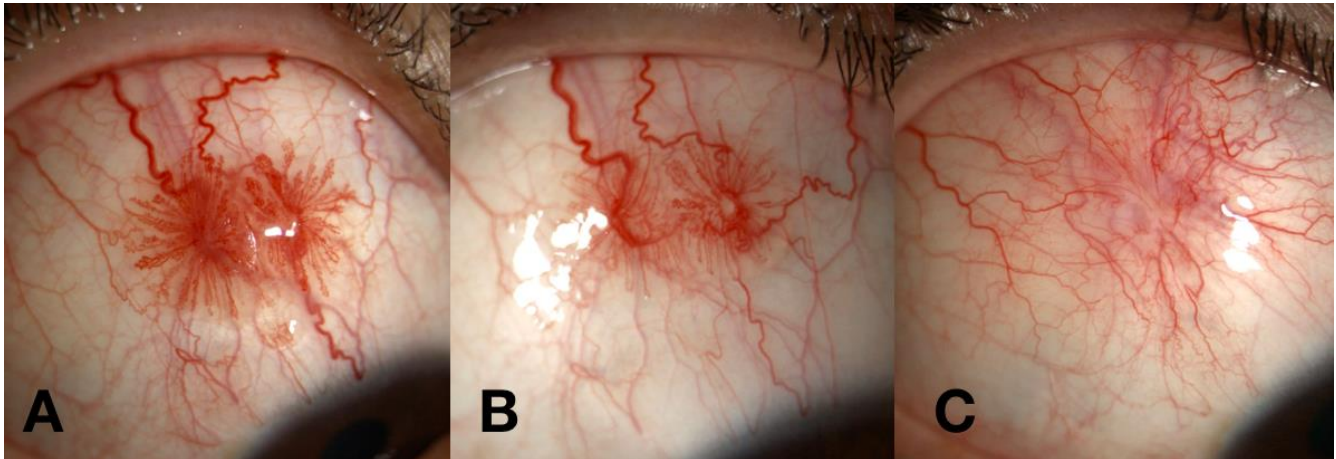


Caso 8. Masculino de 81 años con papiloma escamoso conjuntivo-corneal. A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 2 ciclos de 5-FU 1%.



Caso 10. Femenino de 68 años con papiloma escamoso conjuntivo-corneal. A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 3 ciclos de 5-FU 1%.

Se incluyen las fotos clínicas de algunos casos con resolución de la lesión a través del tratamiento tópico y el paciente que no presento respuesta.



Caso 11. Masculino de 28 años con papiloma escamoso de conjuntiva bulbar superior A. Previo a tratamiento tópico con 5-FU 1%. B. Después de 7 ciclos de 5-FU 1%. C. Posterior a biopsia excisional con crioterapia.

DISCUSIÓN

El tratamiento tópico con 5-FU al 1% está descrito ampliamente en la literatura en el caso de la NESO, aunque estas son patologías con múltiples factores de riesgo, uno de ellos es el VPH, y algunas lesiones son originadas en un papiloma escamoso de superficie ocular con presencia o no de VPH, principalmente de serotipos de alto riesgo.

El 5-FU al 1% tópico al aplicarse de forma semanal y cuatro veces al día, seguidas de 3 semanas sin tratamiento, aumenta la posibilidad de apego al tratamiento por parte del paciente al ser ciclos cortos. Además de que no necesita refrigeración solo cuidados de higiene.

Al ser aplicado en gotas, es un tratamiento para toda la superficie ocular incluida las lesiones subclínicas que son difíciles de identificar en la exploración. Por esto último, al obtenerse resolución clínica del papiloma escamoso, se indican dos ciclos más de quimioterapia para el tratamiento de las lesiones subclínicas.

Al evitar la resección quirúrgica, se elimina el riesgo de las complicaciones derivadas de esta, como la inflamación, deficiencia de células del limbo iatrogénica, granulomas piógenos, entre otras. En los pacientes con algunas comorbilidades que contraindican el ingreso a quirófano, el tratamiento tópico es una alternativa.

Los efectos adversos del tratamiento tópico con 5-FU al 1%, como la queratitis punteada superficial, en todos los casos presentó remisión con el uso de lubricantes. No se presentó alguna complicación que comprometiera la integridad del globo ocular.

La mediana de número de ciclos necesarios para la resolución clínica de la lesión fue de 3, más los dos ciclos que se dan de mantenimiento, dan un total de 5 ciclos, convertido en tiempo corresponde a 5 meses. Esto nos puede orientar para determinar que lesiones no responden adecuadamente al tratamiento tópico. Además, se debe tener presente e informar al paciente si este prefiere un evento quirúrgico con citas subsecuentes o un tratamiento que llevará más tiempo, pero sin las complicaciones ya mencionadas.

En esta serie de casos, en 10 de los 11 pacientes se presentó la resolución completa de la lesión clínica sin recurrencia hasta el momento (el seguimiento más largo fue de 7 meses). Se necesita seguimientos más largos, aumentar el número de pacientes para determinar factores que pueden determinar el éxito o fallo del tratamiento tópico con respecto a las características clínicas de la lesión y analizar otros factores como los genéticos. Además de estudios controlados para determinar el efecto en la película lagrimal y resto de estructuras oculares.

CONCLUSIONES

El tratamiento tópico con 5-FU al 1% es una alternativa eficaz en el manejo de primera línea del papiloma escamoso de superficie ocular. No hay reportes en la literatura del uso de 5-FU en el tratamiento de dichas lesiones.

La aplicación tópica del 5-FU al 1% en gotas, 4 veces al día por una semana, con tres semanas sin tratamiento, podrían aumentar el apego a tratamiento de los pacientes.

Los efectos adversos por el tratamiento tópico con 5-FU al 1%, presentaron remisión completa en todos los casos.

Referencias Bibliográficas

1. Kaliki S, Arepalli S, Shields CL, Klein K, Sun H, Hysenj E, Lally SE, Shields JA. Conjunctival papilloma: features and outcomes based on age at initial examination. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):585-93.
2. Huang YM, Huang YY, Yang HY, Tsai CC, Yu WK, Kao SC, Kau HC, Liu CJ. Conjunctival papilloma: Clinical features, outcome, and factors related to recurrence. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(1):15-18.
3. Pearce WG, Nigam S, Mielke B, Wyatt HT. Conjunctival papillomas in norther Canadian natives. *Can Med Assoc J.* 1975;112(12):1423-7.
4. Sjö NC, Heegaard S, Prause JU, von Buchwald C, Lindeberg H. Human papillomavirus in conjunctival papilloma. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(7):785-7.
5. Minchiotti S, Masucci L, Serapiao Dos Santos M, Perrella E, Graffeo R, Lambiase A, Bonini S. Conjunctival papilloma and human papillomavirus: identification of HPV types by PCR. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(3):473-7.
6. Mlakar J, Kocjan BJ, Hošnjak L, Pižem J, Beltram M. Morphological characteristics of conjunctival squamous papillomas in relation to human papillomavirus infection. *Br J Ophthalmol.* 2015 Mar;99(3):431-6.
7. Mäntyjärvi M, Syrjänen S, Kaipainen S, Mäntyjärvi R, Kahlos T, Syrjänen K. Detection of human papillomavirus type 11 DNA in a conjunctival squamous cell papilloma by in situ hybridization with biotinylated probes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1989;67(4):425-9.
8. Moyer AB, Roberts J, Olsen RJ, Chévez-Barrios P. Human Papillomavirus-Driven Squamous Lesions: High-Risk Genotype Found in Conjunctival Papillomas, Dysplasia, and Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(7):486-490.
9. Saegusa M, Takano Y, Hashimura M, Okayasu I, Shiga J. HPV type 16 in conjunctival and junctional papilloma, dysplasia, and squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 1995;48(12):1106-10.
10. Matthäus W, Lange G, Roitzsch E. Cryotherapy of eyelid and conjunctival tumors. *Ophthalmologica.* 1976;173(1):53-62.
11. Belfort Neto R, Isenberg J, Castillejos AG, Sant'ana R, Romano AO. Novel treatment of papillomatous conjunctival lesions using pattern scanning laser photocoagulation: 1-Year results. *Ocul Surf.* 2018;16(3):337-340.
12. Lee CY, Chen HC, Meir YJ, Ma DH, Wu WC. Subconjunctival injection of bevacizumab for recurrent conjunctival papilloma: a case report. *Can J Ophthalmol.* 2017 Oct;52(5):e156-e159.
13. Chang SW, Huang ZL. Oral cimetidine adjuvant therapy for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. *Cornea.* 2006;25(6):687-90.
14. Ganapathy PS, Plesec T, Singh AD. Conjunctival squamous papilloma refractory to interferon α -2b in a patient on systemic immunosuppression (tacrolimus). *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017;6:1-3.
15. Rodríguez-Cabrera L, García-Regil P, Velasco-Levy A, Serna-Ojeda JC. Conjunctival papillomatosis in children treated with co-adjuvant topical interferon alpha-2b. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;10. pii: S0365-6691(18)30307-1.
16. Kothari M, Mody K, Chatterjee D. Resolution of recurrent conjunctival papilloma after topical and intralesional interferon alpha2b with partial excision in a child. *J AAPOS.* 2009;13(5):523-5.

17. de Keizer RJ, de Wolff-Rouendaal D. Topical alpha-interferon in recurrent conjunctival papilloma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(2):193-6.
18. Falco LA, Gruosso PJ, Skolnick K, Bejar L. Topical interferon alpha 2 beta therapy in the management of conjunctival papilloma. *Optometry.* 2007;78(4):162-6.
19. Singh M, Gautam N, Gupta A, Kaur M. Interferon alfa-2b in the management of recurrent conjunctival papillomatosis. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(10):778-780.
20. Schechter BA, Rand WJ, Velazquez GE, Williams WD, Starasoler L. Treatment of conjunctival papillomata with topical interferon Alfa-2b. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):268-70.
21. Muralidhar R, Sudan R, Bajaj MS, Sharma V. Topical interferon alpha-2b as an adjunctive therapy in recurrent conjunctival papilloma. *Int Ophthalmol.* 2009 Feb;29(1):61-2.
22. Morgenstern KE, Givan J, Wiley LA. Long-term administration of topical interferon alfa-2beta in the treatment of conjunctival squamous papilloma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(7):1052-3.
23. Hawkins AS, Yu J, Hamming NA, Rubenstein JB. Treatment of recurrent conjunctival papillomatosis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(5):638-40.
24. Yuen HK, Yeung EF, Chan NR, Chi SC, Lam DS. The use of postoperative topical mitomycin C in the treatment of recurrent conjunctival papilloma. *Cornea.* 2002;21(8):838-9.
25. Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice. *Drugs.* 2007;67(2):237-55.
26. Venkateswaran N1, Mercado C1, Galor A2, Karp CL3. Comparison of topical 5-fluorouracil and interferon alfa-2b as primary treatment modalities for ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 2018;21. pii: S0002-9394(18)30647-0.
27. Joag MG, Sise A, Murillo JC, Sayed-Ahmed IO, Wong JR, Mercado C, Galor A, Karp CL. Topical 5-Fluorouracil 1% as Primary Treatment for Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmology.* 2016 Jul;123(7):1442-8.
28. García Tirado A, Boto de Los Bueis A, Rivas Jara L. Ocular surface changes in recurrent pterygium cases post-operatively treated with 5-fluorouracil subconjunctival injections. *Eur J Ophthalmol.* 2018;1120672118757428.
29. Said DG, Faraj LA, Elalfy MS, Yeung A, Miri A, Fares U, Otri AM, Rahman I, Maharajan S, Dua HS. Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. *Eye (Lond).* 2013;27(10):1123-9.
30. Kareem AA, Farhood QK, Alhammami HA. The use of antimetabolites as adjunctive therapy in the surgical treatment of pterygium. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1849-54.
31. Mercieca KJ, Fenerty CH, Steeples LR, Drury B, Bhargava A. Precipitants of 5-Fluorouracil in Trabeculectomy Bleb Management: A Comparative Laboratory Study. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018;12(2):64-66.
32. Hanbazazh M. et al. Ocular Human Papillomavirus Infections. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:706–710; doi: 10.5858/arpa.2017-0571-RA
33. Di Girolamo N. Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia. *Eye (2012)* 26, 202–211
34. Theotoka D. et al. Update on Diagnosis and Management of Conjunctival Papilloma. *Eye and Vision (2019)* 6:18 <https://doi.org/10.1186/s40662-019-0142-5>
35. Poothullil A. M. et al. Topical Medical Therapies for Ocular Surface Tumors. *Seminars in Ophthalmology*, 2006, 21:161–169
36. Nanji A. et al. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol* 2013, 24:336–342 DOI:10.1097/ICU.0b013e3283622a13