

## TRABAJO ORIGINAL

### Aplicación intraoperatoria de 5 FU en trabeculectomía primaria

Intraoperative 5-Fluorouracil (5-FU) application during primary trabeculectomy

Agustín Carron Alvarado <sup>(1)</sup>, Mónica Lovera <sup>(1)</sup>, Edgar Duarte Servián <sup>(2)</sup>, Rosa María Ayala Lugo <sup>(3)</sup>

1.- Médico Residente. Cátedra de Oftalmología-Hospital de Clínicas. FCM-UNA.

2.- Jefe del Departamento de Glaucoma. Cátedra de Oftalmología-Hospital de Clínicas. FCM-UNA.

3.- Médico agregado. Departamento de Glaucoma. Cátedra de Oftalmología-Hospital de Clínicas. FCM-UNA.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Investigar los efectos sobre la presión intraocular de la aplicación intraoperatoria de 5-Fluorouracilo (5-FU) en trabeculectomía primaria.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, cuasiexperimental; 18 pacientes diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) o Glaucoma Crónico de Ángulo Estrecho (GCAA) que fue sometida a trabeculectomía primaria con aplicación intraoperatoria de 5-FU (50mg/ml) durante 5 minutos. Valor de PIO  $\geq 21$  mmHg en el postoperatorio se consideró falla quirúrgica.

**Resultados:** El promedio de PIO al momento del diagnóstico fue de 42 mmHg (DE  $\pm 15$ ). Éxito quirúrgico (PIO  $\leq 21$ mmHg) 83,3% (15/18). La PIO promedio al término de la evaluación (n=15) fue 13 mmHg (DE  $\pm 2,25$ ).

**Conclusión:** El uso intraoperatorio de 5-FU constituye un procedimiento seguro y efectivo en la reducción de la PIO en GPAA o GCAE.

Palabras clave: Trabeculectomía - 5-Fluorouracilo - Glaucoma

#### SUMMARY

**Purpose:** To analyze the effect of intraoperative 5-Fluorouracil (5-FU) application during primary trabeculectomy in reducing the Intraocular Pressure (IOP).

**Methods:** We did a prospective study, quasiexperimental, in 18 patients with Primary Open Angle Glaucoma (POAG) or Chronic angle closure glaucoma (CACG). A primary trabeculectomy was performed with application of 5-FU (50mg/mL) for five minutes. Trabeculectomy failure was considered if IOP  $\geq 21$  mmHg.

**Results:** The mean IOP at diagnosis was 42 mmHg (SD  $\pm 15$ ). We had a 83,3% (15/18) of surgical success (PIO  $\leq 21$  mmHg) with intraoperative 5-FU. The mean IOP at the end of the study was 13 mmHg (SD  $\pm 2,25$ ).

**Conclusion:** The use of intraoperative 5-FU is a safe and effective procedure in reducing the IOP value in POAG or CACG.

Key-words: Trabeculectomy – 5 Fluorouracil - Glaucoma

#### INTRODUCCIÓN

El término glaucoma define a un grupo de condiciones que tienen en común el desarrollo de una neuropatía óptica característica, asociada a la pérdida del campo visual. La Presión Intraocular (PIO) elevada constituye un factor de riesgo primario de extrema relevancia.

Es una causa de ceguera importante a nivel mundial; la Organización Mundial de la Salud calcula que la población con PIO mayor de 21mmHg es de 104.5 millones; una incidencia de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) de 2,5 millones/año. Globalmente es la tercera causa de ceguera con una prevalencia de 5,2 millones de ciegos; representando el 15 % de los casos, número que sólo es superado por la catarata y el tracoma. <sup>(1,2,3)</sup>

El primer censo nacional de ciegos realizado en el año 2000, estableció que la prevalencia de ceguera por todas las causas es de 3,14%; (157.000 casos para una población estimada de 5.000.000 de habitantes); tomando en cuenta que el 15% de los casos corresponde a glaucoma tendríamos 23.550 ciegos debido a esta enfermedad. <sup>(4)</sup>

En los países sub-desarrollados la prevalencia es mayor debido a la falta de diagnóstico; diagnóstico tardío e inaccesibilidad al tratamiento efectivo.

El objetivo de las intervenciones terapéuticas en el glaucoma es preservar la función visual a través de la disminución de la PIO a niveles que no causen progresión del daño al nervio óptico. Tradicionalmente se consideraba una presión “normal” a aquella por debajo de 21mmHg; la tendencia

actual es fijar una “presión blanco” para cada paciente según factores de riesgo y susceptibilidad individuales.<sup>(5)</sup>

La cirugía incisional ha sido reservada para pacientes que no responden, no toleran, no utilizan adecuadamente la terapia médica; o cuando continúa el daño glaucomatoso a pesar del máximo tratamiento farmacológico posible<sup>(2,5)</sup>. A pesar de estas premisas el Collaborative Inicial Glaucoma Treatment Study demostró que el grupo de pacientes con diagnóstico reciente de GPAA y trabeculectomía como tratamiento inicial, alcanzaba niveles de PIO menores que los alcanzados por el grupo asignado a recibir tratamiento médico inicial.<sup>(2,5,6)</sup> Otras ventajas de la trabeculectomía sobre los fármacos antiglaucomatosos son: una menor fluctuación diurna de PIO, la comodidad del paciente; y algo muy importante en países subdesarrollados como Paraguay; el menor costo de la cirugía en relación al costo total que representa utilizar, uno o más fármacos hipotensores oculares durante toda la vida.<sup>(5)</sup>

La trabeculectomía es la cirugía incisional más comúnmente practicada para el control de la PIO; descrita por Cairns en 1968;<sup>(7)</sup> se la sigue practicando con pocas modificaciones. Existe evidencia razonable para afirmar que el uso de agentes antifibróticos como la Mitomicina C y el 5-FU mejoran sustancialmente los resultados en términos de disminución de la PIO; y vida útil de la ampolla filtrante, cuando se compara con trabeculectomía simple.<sup>(2,5,8,9)</sup>

El 5- Fluorouracilo es un agente quimioterápico que ejerce su efecto antiproliferativo interviniendo en el metabolismo de la pirimidina; de ahí que es clasificado como un antimetabolito. Al intervenir sobre la fase S del ciclo celular produce inhibición de la síntesis del ADN y luego muerte celular; al incorporarse al ARNm determina la síntesis defectuosa de proteínas.<sup>(8)</sup>

Khaw y col. han demostrado de forma experimental que la exposición a 5-FU durante 5 minutos determina una inhibición prolongada del crecimiento de fibroblastos en cultivos celulares; además de la disminución de síntesis de colágeno. Estas propiedades son especialmente útiles para disminuir el efecto adverso de la cicatrización en la trabeculectomía.<sup>(8,10)</sup> Fue utilizado por primera vez como antifibrótico en la cirugía de glaucoma en 1984 por Heuer y Parrish.<sup>(11,12)</sup>

Encuestas realizadas en Japón<sup>(11)</sup>, Estados Unidos<sup>(13)</sup> y el Reino Unido<sup>(14)</sup> revelan que el 85% de los cirujanos utiliza antimetabolitos en la trabeculectomía, y la mayoría prefiere al 5-FU en relación a la Mitomicina C.

Ante la escasa experiencia en la aplicación intraoperatoria de 5-FU durante la trabeculectomía en la Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas; este estudio pretende analizar los resultados de la implementación de esta técnica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La población estudiada consistió en 18 pacientes del Departamento de Glaucoma de la Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA; con diagnóstico previo de GPAA o Glaucoma Crónico de Ángulo Estrecho (GCAE); los cuales fueron sometidos a trabeculectomía primaria entre los meses de abril y octubre de 2004.

Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por dos cirujanos (ED y RA) del Departamento de Glaucoma de la Cátedra de Oftalmología. La técnica operatoria consistió en la disección de un colgajo conjuntival de base fórnix de aproximadamente 10 mm; aplicación en el lecho escleral de una esponja embebida en 5-FU a una concentración de 50mg/ml por un lapso de entre 4 a 5 minutos; lavado del área con 20 ml de solución de Ringer-Lactato; disección del colgajo escleral de forma y tamaño variable (aproximadamente 3 mm x 3 mm) según la preferencia de cada cirujano; trabeculectomía propiamente dicha de aproximadamente 1 mm x 1 mm.; iridectomía periférica; sutura del colgajo escleral con 1 a 3 puntos con hilo de nylon 10.0; sutura conjuntival con hilo de nylon 10.0.

El esquema de tratamiento en el período post-operatorio fue el siguiente:

Semana 1 y 2: Dexametasona tópica: 1 gota cada 3 horas y Tobramicina tópica: 1 gota cada 4 horas.

Semana 3: Dexametasona: 1 gota cada 6 horas; Tobramicina: igual

Semana 4: Dexametasona: 1 gota cada 12 horas; Tobramicina: igual

Semana 5: Dexametasona: 1 gota cada 24 horas.

Los pacientes fueron examinados en los días 1º, 7º, 15º y 30º post-operatorio, luego en forma mensual hasta alcanzar el tercer mes y finalmente en visitas trimestrales hasta el mes de noviembre.

Fueron estudiadas en cada visita la PIO, la apariencia de la ampolla filtrante y la presencia de alguna complicación.

Los siguientes parámetros fueron establecidos:

Éxito quirúrgico: PIO ≤ 21mmHg sin medicación

Falla quirúrgica: PIO > 21 mmHg con o sin medicación antiglaucomatosa.

Los pacientes con una falla temprana de la ampolla fueron sometidos a un procedimiento de Needling con 5-FU para disminuir el proceso de cicatrización y fibrosis de la ampolla, los cuales no permitían la filtración. Ante la falla de este procedimiento, fue instaurado el tratamiento médico hipotensor nuevamente; considerándose esto una falla 2<sup>a</sup>.

Los datos fueron analizados con el programa EpiInfo 2002 Revisión 3. CDC

## RESULTADOS

Un total de 18 pacientes fue sometido a trabeculectomía primaria con aplicación de 5-FU. Del total de las cirugías, 11 fueron realizadas por el cirujano n°1 y 7 por el n°2. El promedio de días de seguimiento fue de 60 con un rango entre 45 y 120 días.

El rango de edad se encontraba entre 25 y 81 años, ( $\bar{x}$  = 61); 67%(12) de los pacientes eran del sexo masculino, 33% (6) femenino; 67% con diagnóstico de GPAA y 33% GCAE.

La relación copa/disco tuvo un valor promedio de 0,8.

El promedio de PIO al momento del diagnóstico fue de 42 mmHg (DE  $\pm$  15). Una vez instaurado el tratamiento médico se registró una PIO de 25 mmHg (DE  $\pm$  11). La PIO determinada en la última visita de los pacientes que no presentaron falla (n=15) del seguimiento fue 13 mmHg (DE  $\pm$  2,25). (Gráfico n° 1 y 2)

Según los parámetros establecidos 38,8 %(7/18) de las cirugías presentó falla primaria; luego del needling con 5-FU se logró reestablecer una PIO satisfactoria en 4 casos; con lo que el nivel de fallas disminuyó a 16,7% (3/18); con un éxito de 83,3% (15/18); en este grupo de pacientes 73,3% (11/15) alcanzó valores de PIO  $\leq$  a 14 mmHg. (Gráfico n° 3)

El porcentaje de fallas primarias fue de 71,4% para un cirujano y 18,1% para el otro; siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ )

No fueron halladas diferencias significativas al comparar sexo, edad, PIO al momento del diagnóstico, tipo de glaucoma o magnitud de la disminución de la PIO con el tratamiento médico en relación a la aparición o no de fallas primarias.

La elevación de la PIO por falla de la ampolla fue diagnosticada en promedio a las 4 semanas de seguimiento.

La complicación postoperatoria más frecuente fue la aparición de Seidel en el 16% (3/18) con resolución espontánea a los 7 días.

## DISCUSIÓN

La aplicación de 5-FU durante la TREC se utiliza con el objetivo de aumentar la vida útil de la ampolla filtrante y sobre todo como alternativa del uso de Mitomicina C, ya que su uso se asocia a un número considerable de complicaciones, algunas de ellas graves tales como necrosis y perforación escleral. <sup>(15,16)</sup> Una de las principales desventajas de la Mitomicina C es su alto costo que supera en 30 veces al del 5-FU; además de la dificultad para conseguirla en el mercado nacional.

En esta serie se obtuvo un 83,3% de éxito quirúrgico según los parámetros establecidos. Gross en un estudio similar y con un seguimiento de 3 meses obtuvo un 84% de pacientes con PIO  $\leq$  21 mmHg <sup>(8,17)</sup>; otros autores reportan hallazgos similares.

Cabe destacar que en nuestro estudio el 73 % de los pacientes alcanzó valores PIO  $\leq$  14 mmHg; un valor casi ideal para casos de glaucoma avanzado.

Teniendo en cuenta el grupo de pacientes con riesgo bajo o moderado; estudios prospectivos randomizados no encuentran una diferencia estadísticamente significativa en el número de fallas aplicando o no 5-FU; sin embargo el grupo que recibió 5-FU logra niveles más bajos de PIO; hecho fundamental en pacientes con glaucoma avanzado. <sup>(8,5,7,13,15 18, 19,20)</sup>

Otra aplicación útil y relativamente segura del 5-FU es el needling. En este estudio el 66.6% (4/6) de las ampollas recuperó su permeabilidad tras la realización del procedimiento. <sup>(21)</sup>

## CONCLUSIÓN

La aplicación intraoperatoria de 5-FU durante la trabeculectomía demuestra ser una alternativa segura y eficaz para controlar la PIO una vez que el tratamiento medico ha fallado.

Esta técnica permite el control eficaz de la PIO, considerada como el mayor factor de riesgo para la progresión del glaucoma.

Existen factores propios de la técnica quirúrgica que determinan un mayor riesgo relativo de falla <sup>1ª</sup>.

No se encontró ningún factor de riesgo individual para el desarrollo de falla quirúrgica.

El needling con 5-FU es un procedimiento que aumenta la posibilidad de éxito luego de la falla <sup>1ª</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Basic and Clinical Science Course. Volumen 13. International Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. 2003-2004. pg 143-173.
2. Basic and Clinical Science Course. Volumen 10. Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. 2003-2004. pg 10-12.
3. Basic and Clinical Science Course. Volumen 1. Lens and Cataract. American Academy of Ophthalmology. 2003-2004. pg 66-68.
4. Carron JE, Blaires M., Fiusa J, Duerksen R, Limburg H. Ceguera debido a Catarata en Paraguay. Boletín Epidemiológico MSP y BS. Junio 2003. pg 5-6
5. Schwartz K., Budenz D. Current management of glaucoma. Current Opinion in Ophthalmology. 2004; 15:119–126.
6. Feiner L, Piltz-Seymour J Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date Current Opinion in Ophthalmology 2003 14:106–111.
7. Mielke C., Dawda VK., Anand N. Intraoperative 5-fluorouracil application during primary Trabeculectomy in Nigeria: a comparative study Eye 2003 17, 829–834.
8. Lama P., Fechtner R. Antifibrotics and Wound Healing in Glaucoma Surgery. Survey Of Ophthalmology. 2003 Vol. 48 N° 3
9. Azuara-Blanco A, Katz J. Dysfunctional Filtering Blebs Survey Of Ophthalmology. 1998. Vol. 43 N° 2
10. Khaw PT, Sherwood MB, Mackay SLD. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. Archives of Ophthalmology 1992; 110:1150–4.
11. Yoon P., Singh K. Update on antifibrotic use in glaucoma surgery, including use in trabeculectomy and glaucoma drainage implants and combined cataract and glaucoma surgery Current Opinion in Ophthalmology 2004; 15:141–146.
12. Heuer DK, Parrish RK II, Gressel MG, et al.: 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery, II: a pilot study. Ophthalmology 1984, 91:384–394.
13. Spaeth G., Erkan M. The Use of Antimetabolites With Trabeculectomy: A Critical Appraisal. Journal of Glaucoma 2001. Vol. 10 N° 3 pp145-151.
14. Siriwardena D, Edmunds B, Wormald RP, Khaw PT. National survey of antimetabolite use in glaucoma surgery in the United Kingdom. British Journal of Ophthalmology. 2004; 88:873-6.
15. Lachkar Y, Leyland M, Bloom P, Migdal C. Trabeculectomy with intraoperative sponge 5-fluorouracil in Afro-Caribbeans. British Journal of Ophthalmology 1997;81:555–558.
16. Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Three-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. American Journal of Ophthalmology 1993;115:82–92.
17. Dietze PJ, Feldman RM, Gross RL: Intraoperative application of 5-fluorouracil during trabeculectomy. Ophthalmic Surgery 1992; 23:662–5.
18. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk Factors for Failure of Trabeculectomy and Argon Laser Trabeculoplasty American Journal of Ophthalmology 2002; 134:481–498.
19. Uchida S et al Long-term Follow-up of Initial 5-Fluorouracil Trabeculectomy in Primary Open-angle Glaucoma in Japanese Patients. Journal of Glaucoma 10:458–465.
20. Singh R, Goldberg I, Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. Clinical and Experimental Ophthalmology 2001 29, 296–302.
21. Broadway D, Bloom P, Bunce C, Thiagarajan M, Khaw P. Needle Revision of Failing and Failed Trabeculectomy Blebs with Adjunctive 5-Fluorouracil. Ophthalmology 2004;111:665–673.