ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmo

Artículo original

Análisis morfométrico del endotelio de la córnea tras aplicación intraoperatoria de mitomicina C en la resección simple de pterigión: un estudio piloto[☆]

J. Benítez-Herreros^a, C. Pérez-Rico^{b,*}, M.^a Á. Montes-Mollón^a, Y. Gómez-San-Gil^a
y M.Á. Teus-Guezala^b

^aLicenciado en Medicina, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

^bDoctor en Medicina, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2008

Aceptado el 26 de enero de 2010

Palabras clave:

Endotelio corneal

Microscopía especular

Mitomicina C

Pterigión

Toxicidad corneal

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la mitomicina C (MMC) sobre el endotelio corneal tras cirugía de pterigión.

Método: Estudio clínico intervencional y prospectivo con observador enmascarado. Veinte pacientes (20 ojos) con pterigión primario fueron intervenidos mediante resección simple del pterigión y aplicación intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 1 minuto. El endotelio corneal fue evaluado pre- y postoperatoriamente a los 10 días, al mes y a los 3 meses, con microscopía especular. La densidad de las células del endotelio corneal, coeficiente de variación del tamaño celular y porcentaje de hexagonalidad celular fueron analizados.

Resultados: Las medias de la densidad de células endoteliales antes y a los 3 meses de la cirugía fueron 2.240,37 desviación estándar (DE) 347,92 células/mm² (rango: 1.020 a 2.703) y 2.283,86 DE 425,13 células/mm² (rango: 1.001 a 2.837), respectivamente. Las medias del coeficiente de variación antes y a los 3 meses de la cirugía fueron 32,63 DE 4,65 (rango: 22 a 48) y 33,00 DE 4,75 (rango: 23 a 51), respectivamente. Las medias de los porcentajes de hexagonalidad celular antes y a los 3 meses de la cirugía fueron 54,58 DE 6,60 (rango: 46 a 71) y 55,26 DE 8,89 (rango: 38 a 76), respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones con el valor preoperatorio en ninguna de las variables analizadas.

Conclusiones: La aplicación intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 1 minuto en la resección simple de pterigión no parece causar cambios sustanciales sobre la densidad de las células del endotelio corneal a corto plazo.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

[☆]Comunicación de investigación presentada en el 84.º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cinta.perezrico@gmail.com (C. Pérez-Rico).

Endothelial cells analysis after intraoperative mitomycin-C adjuvant pterygium simple excision surgery: a pilot study

A B S T R A C T

Keywords:

Corneal endothelium
Specular microscopy
Mitomycin-C
Pterygium
Corneal toxicity

Purpose: To study the effects of mitomycin-C (MMC) on the corneal endothelium after pterygium surgery.

Methods: Prospective, interventional, nonrandomized, observer-masked study. Twenty patients (20 eyes) with primary pterygium underwent surgery with pterygium simple excision followed by 0.02% MMC application for 1 minute. Preoperative, 10-day, 1-month and 3-month postoperative specular microscopy were performed. Mean cell density, coefficient of variation of mean cell area and percentage of hexagonal cells were measured.

Results: Mean endothelial cell densities before and 3 months after surgery were 2,240.37 SD 347.92 cells/mm² (range: 1,020 to 2,703) and 2,283.86 SD 425.13 cells/mm² (range: 1,001 to 2,837), respectively. Mean coefficient of variation before and 3 months after surgery were 32.63 SD 4.65 (range: 22 to 48) and 33.00 SD 4.75 (range: 23 to 51), respectively. Mean percentage of hexagonal cells before and 3 months after surgery were 54.58 SD 6.60 (range: 46 to 71) and 55.26 SD 8.89 (range: 38 to 76), respectively. No statistically significant differences were found in any of the parameters studied when compared to the preoperative values.

Conclusions: A single intraoperative application of 0.02% MMC for 1 minute during pterygium simple excision surgery does not seem to cause substantial changes in corneal endothelial cell density at 3 months.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

El pterigión es un proceso degenerativo caracterizado por un crecimiento fibrovascular de la conjuntiva hacia la córnea, que en casos graves puede ocasionar una pérdida significativa de visión. Es más prevalente en aquellas poblaciones que viven próximas al ecuador¹. Las principales indicaciones para la extirpación quirúrgica del pterigión son disminución de agudeza visual, molestias e irritación ocular que no ceden con lubricación, restricción de la motilidad ocular, crecimiento progresivo hacia el eje visual, problemas en el porte de lentes de contacto, cirugía refractiva y alteraciones estéticas.

Numerosas técnicas quirúrgicas han sido descritas como métodos para el tratamiento del pterigión primario, tales como la resección simple con esclera desnuda², resección simple con aplicación sobre la esclera desnuda de mitomina C (MMC) a diferentes dosis y concentraciones³⁻⁵ y el uso de autoinjertos conjuntivales tras la extirpación del pterigión^{6,7}. Sin embargo, las recurrencias postoperatorias son un grave problema. Para reducir la tasa de recurrencia se han utilizado terapias coadyuvantes durante las últimas décadas con grados variables de éxito, tales como beta-irradiación, MMC, 5-fluorouracilo y tiotepa^{4-5,8-10}.

El uso de MMC como terapia coadyuvante en la cirugía de pterigión fue descrito por Kunitomo y Mori³ en 1963 y en Estados Unidos por Singh et al⁴ en 1988. La MMC es un agente antibiótico-antineoplásico que inhibe selectivamente la síntesis de ADN, ARN celular y proteínas^{11,12}. El mecanismo de acción de la MMC en la profilaxis del pterigión recurrente se

explica por la inhibición de la proliferación fibroblástica a nivel de la epiesclera¹³. La administración postoperatoria de MMC tópica a concentraciones entre 0,02% (0,2 mg/ml) y 0,1% (1 mg/ml) disminuye la tasa de recurrencias de pterigión a rangos del 2-11%^{4,8,9}, pero esta técnica se ha asociado con grave, aunque rara, toxicidad conjuntival y corneal¹⁴. La aplicación intraoperatoria de MMC tras procedimientos de esclera desnuda reduce la tasa de recurrencias al 3,3-42,9%^{10,15-20}, pero también su aplicación se ha asociado a complicaciones como retraso en la cicatrización de las heridas conjuntivales y *melting* corneoescleral²¹.

El objetivo de este estudio es analizar prospectivamente y a corto plazo, mediante microscopía especular, la posible toxicidad inducida sobre el endotelio corneal por la administración intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 1 minuto en la resección simple de pterigión.

Sujetos, material y métodos

Pacientes

Veinte ojos de 20 pacientes con pterigión primario fueron incluidos en este estudio no aleatorio, intervencional y prospectivo con observador enmascarado. El consentimiento informado fue firmado por todos los participantes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) pterigión primario carnosos y pterigión activo que invadía en más de 3 mm la córnea; b) sin cirugías ni traumatismos previos en el ojo afectado.

tado; c) no ser portador de lentes de contacto, y d) no padecer enfermedades oculares y sistémicas que pudieran alterar la morfología del endotelio corneal, tales como diabetes y enfermedades del tejido conectivo.

Los pacientes se sometieron a una exploración oftalmológica completa: medida de la mejor agudeza visual corregida LogMAR (MAVC), refracción, biomicroscopía, tonometría por aplanación y oftalmoscopia. Se realizó una resección simple del pterigión con aplicación intraoperatoria de 0,2 mg/ml (0,02%) de MMC directamente sobre el lecho escleral durante 1 minuto, mediante una hemosteta microquirúrgica (Alconcusí, Barcelona). Se evitó en todo momento el contacto de la hemosteta con la córnea periférica y posteriormente se irrigó de forma abundante la superficie ocular con solución salina balanceada. Tras la cirugía, los pacientes fueron examinados al día, 10 días, 1 mes y 3 meses. En las tres últimas consultas se analizaron la MAVC, refracción, inyección conjuntival, defectos corneales epiteliales y recurrencia del pterigión. La recurrencia se definió como un crecimiento postoperatorio de tejido fibrovascular a través del limbo hacia la córnea.

Análisis de las células endoteliales

Se realizó microscopía especular sin contacto de la córnea central con un microscopio especular Topcon SP-3000P. En las consultas preoperatoria y postoperatorias a los 10 días, 1 mes y 3 meses, un observador enmascarado (JBH) tomó tres imágenes de la córnea central, y sólo la más nítida y enfocada se archivó para análisis. El microscopio especular evaluó automáticamente la densidad de las células endoteliales, el coeficiente de variación (una medida objetiva de polimegetismo) y el porcentaje de hexagonalidad celular (índice de pleomorfismo). El mismo observador enmascarado realizó un análisis manual de las células endoteliales. Al menos 75 células de bordes bien definidos fueron manualmente contadas en un cuadrado definido de la fotografía, el cual se corresponde con 0,03 mm² de la córnea real.

Análisis estadístico

Todos los datos se expresaron como valores de medias y desviación estándar (DE). Las diferencias entre los datos pre- y postoperatorios fueron estadísticamente evaluados mediante la prueba de la t de Student y los valores de $p < 0,01$ se consideraron significativos para corregir los efectos de comparaciones múltiples (corrección de Bonferroni). El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS 14.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Resultados

De los 20 pacientes incluidos en el estudio, 12 (60%) fueron hombres y 8 (40%) fueron mujeres. La edad media de estos pacientes fue de 62 DE 15,08 años (rango: 37 a 83 años). Se evaluaron 11 ojos derechos y 9 ojos izquierdos. En 18 ojos el pterigión fue nasal y en 2 casos nasales y temporales.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,53$) entre la MAVC preoperatoria (0,251 DE 0,281) y MAVC postoperatoria (0,253 DE 0,349) a los 3 meses de la cirugía. Todos los pacientes presentaron en el postoperatorio inmediato (1-10 días) disconfort, lagrimeo y fotofobia, en relación con la irritación ocasionada por la sutura. Al mes de la cirugía, 6 pacientes mostraron inyección conjuntival leve-moderada y 4 de ellos, además, mostraron defectos corneales epiteliales. A los 3 meses de la cirugía todos los pacientes estaban asintomáticos, no se observaron inyección conjuntival ni defectos corneales epiteliales en ningún caso. No ocurrieron complicaciones postoperatorias importantes, tales como necrosis corneal o escleral. Dos (10%) pacientes presentaron recurrencia del pterigión en el periodo postoperatorio comprendido entre 1-3 meses.

En la tabla 1 se muestra efecto de la MMC intraoperatoria sobre el endotelio corneal. Las medias de la densidad celular endotelial antes y después de la cirugía, a los 10 días, al mes y a los 3 meses fueron 2.240,37 DE 347,92 células/mm² (rango: 1.020 a 2.703), 2.262,05 DE 369,15 células/mm² (rango: 1.030 a 2.795), 2.260,28 DE 369,69 células/mm² (rango: 981 a 2.720) y 2.283,86 DE 425,13 células/mm² (rango: 1.001 a 2.837), respectivamente. Las medias del coeficiente de variación antes y después de la cirugía, a los 10 días, al mes y a los 3 meses fueron: 32,63 DE 4,65 (rango: 22 a 48), 32,89 DE 5,55 (rango: 23 a 51), 32,61 DE 4,98 (rango: 22 a 50) y 33,00 DE 4,75 (rango: 23 a 51) respectivamente. Las medias de los porcentajes de hexagonalidad celular antes y después de la cirugía, a los 10 días, al mes y a los 3 meses fueron 54,58 DE 6,60 (rango: 46 a 71), 53,59 DE 10,33 (rango: 30 a 68), 55,00 DE 9,10 (rango: 43 a 74) y 55,26 DE 8,89 (rango: 38 a 76), respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguna de estas variables analizadas y tampoco en los diferentes tiempos analizados en el postoperatorio.

Discusión

En este estudio se ha demostrado que la administración intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 1 minuto en la

Tabla 1 – Efecto de la mitomicina C intraoperatoria sobre el endotelio corneal. Todos los datos en medias y desviación estándar (DE)

n = 20	Densidad celular (células/mm ²)	Coeficiente de variabilidad	% hexagonalidad celular
Preoperatorio	2.240,37 DE 347,92	32,63 DE 4,65	54,58 DE 6,60
10 días postoperatorio	2.262,05 DE 369,15	32,89 DE 5,50	53,59 DE 10,33
1 mes postoperatorio	2.260,28 DE 369,69	32,61 DE 4,98	55,00 DE 9,10
3 meses postoperatorio	2.283,86 DE 425,13	33,00 DE 4,75	55,26 DE 8,89
Valor p	0,92	0,516	0,709

resección simple de pterigión no produce efectos tóxicos a nivel del endotelio corneal. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores preoperatorios y postoperatorios en todos los tiempos estudiados (10 días, 1 mes, 3 meses), sobre los parámetros morfométricos endoteliales analizados, tales como densidad de las células del endotelio corneal, coeficiente de variación del tamaño celular y porcentaje de hexagonalidad celular. Por lo tanto, podemos decir que la administración intraoperatoria de MMC como tratamiento coadyuvante para prevenir la recurrencia de pterigión no tiene efectos tóxicos significativos sobre el endotelio corneal a corto plazo, tras un período de seguimiento de 3 meses.

Este estudio tiene ciertas limitaciones relacionadas con el pequeño tamaño de la muestra ($n = 20$) y el amplio rango de la densidad preoperatoria de las células endoteliales. Sin embargo, nos ha permitido determinar el número de pacientes necesarios para alcanzar la significación estadística para una potencia de estudio del 80% y un error alfa del 5%, asumiendo que las diferencias encontradas entre los valores preoperatorios y postoperatorios respecto a la densidad de las células endoteliales de la córnea se mantuvieran con la misma tendencia. Así pues, estos resultados se encuentran avalados por un estudio más amplio llevado a cabo en 51 ojos de 46 pacientes con pterigión primario y recientemente publicado por nuestro grupo²². Otra posible limitación es el corto período de seguimiento (3 meses) de nuestro estudio, teniendo en cuenta los efectos tóxicos acumulativos y retardados de la MMC²³. Por lo tanto, sería conveniente realizar otros estudios sobre el efecto tóxico de la MMC analizando los resultados a largo plazo.

Recientemente, varios estudios han investigado el efecto tóxico de la MMC sobre el endotelio corneal en la cirugía de pterigión^{22,24-26}. Si bien, la aplicación intraoperatoria de MMC en la resección simple de pterigión es efectiva previniendo las recurrencias, su efecto tóxico varía con la dosis y tiempo de aplicación, sin que se haya establecido todavía el protocolo óptimo de su aplicación¹⁵⁻²¹. Avisar et al²⁴ reportaron un efecto inmediato y mantenido durante un período de seguimiento de 90 días sobre la densidad de células endoteliales tras la aplicación intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 5 minutos sobre la esclera desnuda tras la resección simple de pterigión primario; este efecto no fue demostrado por los autores²⁵ cuando la misma dosis de MMC se aplicaba antes de resecar la cabeza del pterigión. Bahar et al²⁶ también demostraron que la aplicación intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 2 minutos tenía efectos tóxicos sobre el endotelio corneal en la cirugía de pterigión recurrente. En nuestro estudio, llevado a cabo en cirugía de pterigión primario, aplicamos la MMC sobre el lecho escleral a la misma concentración, pero durante tiempos de exposición más cortos (sólo 1 minuto). Todas estas circunstancias explicarían las diferencias de los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a los estudios anteriormente mencionados.

En conclusión, una aplicación única intraoperatoria de MMC al 0,02% durante 1 minuto tras resección simple de pterigión no parece causar cambios sustanciales sobre la densidad de las células del endotelio corneal a corto plazo, tras un período de seguimiento de 3 meses.

B I B L I O G R A F Í A

- Allan BD, Short P, Crawford GJ, Barret GD, Constable IJ. Pterygium excision with conjunctival autografting: an effective and safe technique. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:698-701.
- D'Ombrain A. The surgical treatment of pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1948;32:65-71.
- Kunitomo N, Mori S. Studies on the pterygium. A treatment of the pterygium by mitomycin C instillation. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1963;67:601.
- Singh G, Wilson CS, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology*. 1988;95:813-21.
- Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:433-5.
- Serrano F. Plastia conjuntival libre en la cirugía del pterigion. *Arch Soc Am Oftalm Optom*. 1977;12:97-102.
- Kenyon K, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation and recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 1985;92:1461-70.
- Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg*. 1989;20:580-3.
- Frucht-Pery J, Ilsar M. The use of low-dose mitomycin C for prevention of recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 1994;101:759-62.
- Frucht-Pery J, Ilsar M, Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report. *Cornea*. 1994;13:411-3.
- Hilgers JHC. Pterygium: its incidence, heredity, and etiology. *Am J Ophthalmol*. 1960;50:635-44.
- Youngson RM. Recurrence of pterygium after excision. *Br J Ophthalmol*. 1972;56:120-5.
- Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol*. 1990;6:175-82.
- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al. Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1992;99:1647-54.
- Helal M, Messiha N, Amayem A, el-Maghraby A, Elsherif Z, Dabees M. Intraoperative mitomycin C versus postoperative topical mitomycin C drops for the treatment of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27:674-8.
- Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Enrico Gallenga P. Long term results of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:288-91.
- Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, Poterio MB, Jose NK. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1995;102:1949-52.
- Caliskan S, Orhan M, Irkek M. Intraoperative and postoperative use of mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27:600-4.
- Frucht-Pery J, Siganos CS, Ilsar M. Intraoperative application of topical mitomycin C for pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1996;103:674-7.
- Manning CA, Kloess PM, Diaz MD, Yee RW. Intraoperative mitomycin C in primary pterygium excision: a prospective randomized trial. *Ophthalmology*. 1997;104:844-8.
- Dougherty PJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Corneoscleral melt after pterygium surgery using a single intraoperative application of mitomycin-C. *Cornea*. 1996;15:537-40.
- Pérez-Rico C, Benítez-Herreros J, Montes-Mollón MA, Germain F, Castro-Rebollo M, Gómez-SanGil Y, et al. Intraoperative

-
- mitomycin C and corneal endothelium after pterygium surgery. *Cornea*. 2009;28:1135-8.
23. Smith DL, Skuta GL, Lindenmuth KA, Musch DC, Bergstrom TJ. The effect of glaucoma filtering surgery on corneal endothelial cell density. *Ophthalmic Surg*. 1991;22:251-5.
24. Avisar R, Avisar I, Bahar I, Weinberger D. Effect of mitomycin C in pterygium surgery on corneal endothelium. *Cornea*. 2008;27:559-61.
25. Avisar R, Apel I, Avisar I, Weinberger D. Endothelial cell loss during pterygium surgery: Importance of timing of mitomycin C application. *Cornea*. 2009;28:879-81.
26. Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, Slomovic A, Levinger E, Sansanayudh W, et al. The effect of mitomycin C on corneal endothelium in pterygium surgery. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:447-52.