



## CARTAS AL DIRECTOR

### Interferón alfa 2b en colirio como tratamiento de la neoplasia conjuntival intraepitelial

#### *Interferon alpha 2b eyedrops as treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia*

Sr. Director:

Albornoz-López et al<sup>1</sup> han utilizado con éxito el interferón alfa 2b tópico en colirio como tratamiento de recidiva de una neoplasia conjuntival intraepitelial, sin observar efectos secundarios concomitantes. Sin embargo, recurren a la resección simple cuando la tumoración disminuye de tamaño. Es posible que al continuar el tratamiento hubiera desaparecido también sin necesidad de resección, como se ha demostrado en otros casos según refleja la literatura.

Desde hace tiempo hay consenso en que el diagnóstico de estas neoplasias es clínico mediante su observación en la lámpara de hendidura, por lo que no es estrictamente necesario realizar una biopsia escisional<sup>2</sup>. No obstante, el tratamiento clásico ha consistido en la resección quirúrgica, modificándose la técnica mediante ampliación de los márgenes de escisión, resección escleral en profundidad y adición de crioterapia en los márgenes, técnica que realizaron en un primer tiempo Albornoz-López et al<sup>1</sup>. Esta cirugía mutilante conlleva técnicas quirúrgicas de reconstrucción de la superficie ocular, como el uso de injertos de membrana amniótica, tal como realizaron esos autores<sup>1</sup>. En casos extensos en sentido circunferencial al limbo esclerocorneal, puede ocasionarse insuficiencia limbar por eliminación de las células madre (*stem cells*) durante la resección, lo que causará una pérdida de la transparencia corneal y, por consiguiente, una disminución de la agudeza visual<sup>3</sup>. Por estos motivos, la cirugía en un primer tiempo conlleva una elevada morbilidad en estos pacientes. A todo esto se debe añadir que las recidivas ocurren en un 53% de los casos si los bordes de la resección estaban infiltrados y en un 5% si estaban libres<sup>2</sup>.

Para evitar el porcentaje de recidivas, se han empleado tratamientos quimioterápicos tópicos como el 5-fluorouracilo, la mitomicina C y el interferón alfa 2b<sup>4</sup>. El interferón alfa 2b intralesional, mediante inyección, y tópico, en forma de colirio, se ha utilizado como tratamiento primario y en casos de recidivas<sup>5,6</sup>. De forma intralesional el tiempo de resolución de la neoplasia parece más corto; sin embargo, las reacciones sistémicas del tipo de mialgias y febrícula son

frecuentes<sup>6</sup>. El interferón alfa 2b en colirio se ha utilizado como tratamiento único inicial en estos tumores con muy satisfactoria respuesta clínica y mínimos efectos adversos en la superficie ocular<sup>6-8</sup>. También se ha demostrado su utilidad en las recidivas<sup>1,6</sup>.

Teniendo en cuenta su sensibilidad y la ausencia de efectos adversos severos, creemos que es una alternativa válida para iniciar el tratamiento de estas neoplasias, y se puede reservar la cirugía para los casos en que no haya respuesta. En un estudio reciente, con un seguimiento de 35,6 meses de media, se ha demostrado que no hay diferencia en las tasas de recurrencia al comparar una serie donde sólo se realizó cirugía con otra donde se utilizó el interferón como tratamiento inicial<sup>7</sup>. Es de destacar que la mayoría de las recidivas ocurren en los primeros 2 años, aunque pueden aparecer con posterioridad<sup>6</sup>.

En el estudio multicéntrico más reciente, se documenta una recidiva en un total de 28 pacientes durante un seguimiento medio de 42,4 meses<sup>8</sup>. La concentración utilizada en la mayoría de los estudios es 1.000.000 U/ml<sup>5-8</sup>, cuatro veces al día. El tiempo de erradicación de la neoplasia es muy variable según la diferentes series<sup>5-8</sup>. En casos en que no hay respuesta, puede incrementarse la concentración a 3.000.000 U/ml<sup>8</sup>.

Según los datos de seguridad y eficacia publicados más recientemente<sup>6-8</sup>, concluimos que, aunque el interferón tiene la indicación de uso compasivo, puede constituir un tratamiento de primera elección en estas neoplasias y no sólo en casos de recidivas. Si se tiene en cuenta el coste de la cirugía y el injerto de membrana amniótica más los riesgos de recidiva y de insuficiencia limbar, resulta mucho más barato el uso de esta terapia tópica en colirio.

Un estudio realizado en Estados Unidos concluye que el coste aproximado del tratamiento es de 300 dólares<sup>9</sup>. El coste medio en nuestro medio sería de unos 50 euros por mes<sup>6</sup>. En nuestra experiencia<sup>3,5</sup>, el tratamiento ha durado entre 60 y 75 días, por lo que el coste total sería de 100-150 euros. Teniendo en cuenta que también es efectivo en neoplasias muy extensas<sup>3</sup>, donde una resección resulta prácticamente imposible, resulta un tratamiento coste-efectivo, por lo que nos podemos inclinar por esta modalidad terapéutica. También debe reseñarse su utilidad en pacientes que, por la enfermedad que sea, resulta difícil o imposible una intervención quirúrgica por los riesgos de la anestesia, aunque sea local, o debido a su estado mental. Albornoz-López et al<sup>1</sup> concluyen que es una buena alternati-

va en el tratamiento de casos recidivantes, aunque por su elevado coste se debe utilizar en casos seleccionados. Aunque estamos de acuerdo con estas conclusiones<sup>1</sup>, parece que, según los resultados más actuales<sup>6-8</sup>, éstas no serán tan restrictivas en un futuro.

V. Huerva<sup>a,\*</sup>, I. Mangues<sup>b</sup> y J.A. Schoenenberger<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

Recibido el 2 de marzo de 2009;

aceptado el 28 de julio de 2009

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vhuerva@mixmail.com (V. Huerva).

## Bibliografía

1. Albornoz López R, Fernández García MI, Pérez Rodrigo I. Administración tópica de interferón  $\alpha$ -2b como tratamiento de una neoplasia intraepitelial conjuntival. *Farm Hosp*. 2007;31:379-80.
2. Erie JC, Campbell RJ, Leisegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology*. 1986;93:176-83.
3. Huerva V, Mateo AJ, Mangues I, Jurjo C. Short-term mitomycin C followed by long-term interferon alpha 2 $\beta$  for conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia. *Cornea*. 2006;25:1220-23.
4. Murcia López A, Borrás Blasco J, Alvarado Valero MC, Navarro Ruiz A, González Delgado M, Martínez Toldos JJ. Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival. *Farm Hosp*. 2005;29:126-33.
5. Huerva V, Sánchez MC, Mangues I. Tumor volume increase at beginning of primary treatment with topical interferon alpha 2b in a case of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:143-5.
6. Huerva V, Mangues I. Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2b. *J Fr Ophthalmol*. 2008;31:317-25.
7. Sturges A, Butt AL, Lai JE, Chodosh J. Topical Interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology*. 2008;115:1297-302.
8. Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, Feuer W. Long-term follow-up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferon alfa-2b. *Ophthalmology*. 2008;115:1291-6.
9. Esquenazi S, Fry CL, Holley E. Treatment of biopsy proved conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa-2b. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1221-9.

## Pralidoxima en intoxicación por organofosforados: a propósito de dos casos en pediatría

*Pralidoxime for organophosphate poisoning: regarding two paediatric cases*

Sr. Director:

Los insecticidas organofosforados (OF) son moléculas orgánicas que contienen fósforo en su estructura y actúan como potentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Esta enzima degrada el neurotransmisor acetilcolina en la sinap-

sis, y su inactivación produce un aumento de acetilcolina accesible al receptor y, por lo tanto, un exceso de manifestaciones colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas, centrales y periféricas. Los OF también inhiben la butirilcolinesterasa en plasma. Esta enzima puede utilizarse para monitorizar la eliminación del OF, ya que recupera su actividad a razón de un 7% del valor normal por día<sup>1</sup>. Así pues, la determinación de la actividad de la butirilcolinesterasa tiene interés para confirmar el diagnóstico de intoxicación por OF.

La intoxicación por organofosforados es una de las entidades potencialmente más graves dentro del ámbito de la toxicología. Su incidencia en España es relativamente frecuente en zonas agrícolas<sup>2,3</sup>.

El cuadro clínico, que puede tardar en aparecer entre 5 min y varias horas (lo más habitual), se caracteriza por la aparición de síntomas y signos de tipo nicotínico y muscarínico. En las intoxicaciones leves o moderadas apenas se afecta el sistema nervioso central (SNC), mientras que en las intoxicaciones graves sí se afecta, además de la insuficiencia respiratoria y el coma, con riesgo de muerte<sup>1,3</sup>.

El tratamiento estándar incluye atropina, oximas y medidas de soporte. La atropina se administra en primer lugar, y se usa para aliviar los síntomas muscarínicos, como bradicardia, broncoconstricción e hipotensión, a la vez que se resuelve la diarrea, la miosis, los vómitos y la salivación excesiva. Las oximas actúan reactivando la colinesterasa fosforilada y forman un complejo inerte con el residuo de OF, se emplean como complemento de la atropina para tratar la sobreestimulación de los receptores nicotínicos, incluidos la debilidad muscular, los espasmos y la parálisis<sup>1,4</sup>. La eficacia de las oximas depende del OF, así como de que mantengan una concentración plasmática terapéutica mayor de 4 mg/l<sup>1,4</sup>. Finalmente, destaca la utilidad de la actividad colinesterasa en suero en el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento con pralidoxima<sup>1</sup>.

Los niños son un grupo de riesgo en este tipo de intoxicaciones, debido tanto a causas psicológicas como a su propia fisiología<sup>5,6</sup>. Dado que tras una revisión bibliográfica exhaustiva no se encontraron estudios donde se especificara el uso de la sal de metilsulfato de pralidoxima en niños, consideramos de interés presentar y comentar una intoxicación oral grave de 2 niños ocurrida en nuestro hospital.

## Descripción del caso

Dos niños de 6 y 9 años de edad, hermanos, ingresan en la unidad de cuidados intensivos de pediatría (UCIP) derivados de un hospital comarcal por deterioro agudo del nivel de conciencia. Antes del ingreso, en su centro de salud, se les administró metoclopramida, budesonida y bromuro de ipratropio para resolver un cuadro de vómitos y secreciones bronquiales. Ya hospitalizados, comienza a los pocos minutos un cuadro de confusión y pérdida del nivel de conciencia, y se objetiva coma con pupilas puntiformes. Se realiza la intubación y se los traslada de urgencia a la UCIP.

Ambos pacientes refieren iguales síntomas, en la paciente de 9 años el estado confusional y coma se instauran algo más tarde. Las analíticas de urgencia fueron normales, los tóxicos en orina, negativos y, ante la sospecha de un origen infeccioso del cuadro, se instaura tratamiento antibiótico empírico con vancomicina, cefotaxima y aciclovir. Y por la