



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN SUBCONJUNTIVAL DE BEVACIZUMAB COMBINADA CON CIRUGÍA DE AUTO INJERTO CONJUNTIVAL EN EL TRATAMIENTO DEL PTERIGION PRIMARIO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. EN C. ÁNGEL NAVA CASTAÑEDA

TUTOR

DR. YONATHAN OMAR GARFIAS BECERRA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



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.

Este trabajo se realizó en las instalaciones de la Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología F.A.P. Conde de Valenciana I.A.P. y en el departamento de Párpados, Órbita y Vías Lagrimales, Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina UNAM bajo la dirección del Dr. Yonathan Garfias Becerra.

Este trabajo fue financiado por el Fondo Sectorial CONACYT-SALUD 2011- C01-160286, UNAM DGAPA-PAPIIT: IA203514; CONACYT Ciencia Básica 167438.

Agradecimientos:

A Dios por acompañarme hacia mi destino

A mis padres, Eva y Ángel, por creer siempre en mi y apoyarme en todo momento. Por ser mi brújula y por su amor.

A mi hermano Javier, por su comprensión.

A mis tías, Gema y Rosalba, por estar siempre al pendiente mío, las quiero mucho!!!

A la Dra. Claudia Murillo Correa, por darme su apoyo incondicional en todo momento y por todos sus valiosos consejos., gracias Clau.

Al Dr. José Luis Tovilla y Pomar, por reconocerme como parte de la familia Conde, y por su animosidad y empuje que me permitieron llegar a la conclusión de este trabajo.

Al Dr. Arturo Espinosa Velasco, gracias por la confianza depositada en mi persona.

A la Dra. Lilia Garnica, por su gran cariño y por todo el soporte y disponibilidad para la realización de esta tesis, muchas gracias Lilita.

A la Dra. Martha Jaimes, gracias por su valiosa ayuda.

A todos los médicos residentes que de alguna manera participaron en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Yonathan Garfias Becerra, por permitirme conocer el mundo de la investigación, al cual pretendo seguirme acoplando y combinando con la clínica. Gracias por todo el soporte y la paciencia durante estos dos años.

A la Srita. Claudia Fuentes, por toda su disposición y ayuda para la preparación de esta tesis.

Finalmente este trabajo representa el trabajo duro, experiencia, talento y buena voluntad de mucha más gente de la que puedo mencionar aquí, gracias a todos ellos....

“Tú has aprendido que el pterigión es una enfermedad que siempre recurre, aún y cuando tu hayas hecho todo a tu alcance para curarlo”.

Ambrosio Paré (1510-1590)

RESUMEN.

La definición tradicional del pterigión se refiere a una neoformación fibrovascular que se origina de la conjuntiva y muestra crecimiento hacia la córnea. Sin embargo hoy en día considera al pterigión como una patología ocular caracterizada por la presencia de proliferación e invasión local, relacionada a insuficiencia de las células a nivel del limbo esclero-corneal y asociada con una exposición a las radiaciones ultravioletas. Además, su fisiopatología está vinculada a la proliferación fibrovascular, y por lo tanto, requiere para su formación y crecimiento, de la angiogénesis. Numerosos reportes han demostrado que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se encuentra elevado en el pterigión. Esta hipótesis etiopatogénica contradice la hipótesis tradicional, la cual considera al pterigión como un simple proceso degenerativo y benigno, considerándose en la actualidad que esta entidad puede ser localmente muy invasiva con varios grados de anormalidad, que pueden ir desde la displasia leve hasta el carcinoma *in situ*.

En la siguiente tesis, describiremos las características clínicas del pterigión, proporcionaremos un panorama de los mecanismos de la angiogénesis y sus moléculas asociadas, su participación en distintas patologías oculares, particularmente en la génesis del pterigión, expondremos una revisión de los distintos fármacos anti-VEGF disponibles en la actualidad y referiremos su uso en el tratamiento en el pterigión. Finalmente, en los dos últimos capítulos se incorpora la experiencia personal publicada relativa al uso del bevacizumab en el tratamiento de pterigión primario y recidivante. **PALABRAS CLAVE.**- Pterigión, bevacizumab, VEGF, angiogénesis, terapia anti-angiogénica.

INDICE DE CONTENIDO

PRIMERA PARTE	4
CAPÍTULO 1. PTERIGIÓN	4
1. DEFINICIÓN.....	4
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	6
3.1. Conjuntiva.....	6
3.2. Córnea.....	6
4. ANATOMÍA CLÍNICA.....	9
4.1. CAPUCHÓN.....	9
4.2. MANCHAS DE FUCHS.....	9
4.3. LÍNEA DE STOCKER.....	10
4.4. CABEZA O ÁPEX.....	10
4.5. COLLARETE.....	10
4.6. CUERPO.....	10
4.7. BORDES.....	11
5. PTERIGIÓN ESTACIONARIO.....	12
6. PTERIGIÓN ACTIVO.....	13
7.- EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO.....	14
7.1. FASE CONJUNTIVAL O PRE-PTERIGIÓN.....	15
7.2. FASE CORNEAL O DE VERDADERO PTERIGIÓN.....	15
8. ASPECTOS CLÍNICOS.....	17
9. PTERIGIÓN RECIDIVANTE.....	19
10. CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
SEGUNDA PARTE	27
CAPÍTULO II.- PTERIGIÓN: FISIOPATOGENIA	27
1. ETIOLOGÍA.....	27
2. ANGIOGÉNESIS.....	29
3. ANGIOGÉNESIS, VEGF Y PTERIGIÓN.....	31
3.1. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL: VEGF.....	32
3.2. HOMEOSTASIS OCULAR Y VEGF.....	34
3.3. ANGIOGENESIS EN LA PATOGÉNESIS DEL PTERIGIÓN.....	35
4. TERAPIA CON AGENTES ANTI-VEGF EN PATOLOGÍA OCULAR.....	38

4.1. PEGAPTANIB.....	38
4.2. RANIBIZUMAB.....	39
4.3. BEVACIZUMAB.....	41
4.4. AFLIBERCEPT.....	42
5. SEGURIDAD DE LOS AGENTES ANTI-VEGF.....	44
5.1. SEGURIDAD OCULAR.....	44
5.2. SEGURIDAD SISTÉMICA.....	45
6. AGENTES ANTI-VEGF EN PATOLOGÍA DEL SEGMENTO ANTERIOR.....	49
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
TERCERA PARTE.....	61
CAPÍTULO III.- TERAPIA ANTI-VEGF COMO UNA TERAPIA ADYUVANTE POTENCIAL EN EL MANEJO DEL PTERIGIÓN.....	61
1. TRATAMIENTO DEL PTERIGIÓN.....	62
2. MODULACIÓN DE LA ANGIOGENESIS EN EL PTERIGIÓN.....	62
3. TERAPIA ANTI-VEGF Y PTERIGIÓN.....	63
4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.....	64
5. REPORTES DE CASOS.....	67
6. EXPERIENCIA CON BEVACIZUMAB.....	69
7. EXPERIENCIA CON RANIBIZUMAB.....	76
8. DISCUSIÓN.....	78
8.1. DIAGNÓSTICOS.....	78
8.2. BEVACIZUMAB COMO TERAPIA ADYUVANTE A LA CIRUGÍA.....	78
8.3. USO SIN CIRUGÍA EN PTERIGIONES PRIMARIOS.....	79
8.4. USO EN PTERIGIONES CON AMENAZA INMINENTE DE RECIDIVA.....	80
8.5. USO EN PTERIGIÓN RECIDIVANTE.....	80
8.6. DOSIS.....	81
8.7. PERIODICIDAD Y FRECUENCIA DE APLICACIÓN.....	81
8.8. RUTAS DE ADMINISTRACIÓN.....	82
8.9. MOMENTO DE APLICACIÓN SEGÚN LA ETAPA DEL PTERIGIÓN.....	83
8.10. TIEMPO DE SEGUIMIENTO.....	83
8.11. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES DE RESULTADO.....	84
8.12. COMPLICACIONES.....	84
9. CONCLUSIONES.....	85
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

CUARTA PARTE.....	91
CAPÍTULO IV. Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up. Angel Nava-Castañeda MD MSc, Osiris Olvera-Morales MD, Cynthia Ramos-Castellon MD, Lilia Garnica-Hayashi MD and Yonathan Garfias MD PhD. Clin Experiment Ophthalmol. 2014 Apr; 42(3): 235-41. Doi: 10.1111/ceo.12140. Epub 2013 Jul 5. 91	
QUINTA PARTE.....	98
CAPÍTULO V. Triple Subconjunctival Bevacizumab Injection for Early Corneal Recurrent Pterygium: 1-Year Follow-Up. Angel Nava-Castañeda, Isabel Ulloa-Orozco, Lilia Garnica-Hayashi, Joaquín Hernández-Orgaz and Yonathan Garfias. 98	
CONCLUSIONES.....	107
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109

PRIMERA PARTE.

CAPÍTULO 1. PTERIGIÓN.

1. DEFINICIÓN.

La definición tradicional del pterigión se refiere a una neoformación fibrovascular que se origina de la conjuntiva y muestra crecimiento hacia la córnea. Es de morfología triangular con el ápex o la cabeza del triángulo apuntando hacia el centro de la córnea y la base apuntando hacia el pliegue semilunar, en el canto medial ⁽¹⁾.

El pterigión habitualmente muestra un crecimiento muy lento a partir del limbo-esclerocorneal, sitio donde se cree que tiene su origen, sin embargo, su crecimiento no es constante y se alterna con periodos de quiescencia clínica y los llamados periodos inflamatorios en los cuales presenta un crecimiento más activo. En las formas progresivas, el pterigión crece y se extiende hacia el centro de la córnea con un comportamiento clínico similar a las neo-formaciones de la superficie ocular caracterizadas por infiltración de la córnea y una tendencia a la recidiva después de la eliminación quirúrgica. En la etapa inicial, cuando se encuentra en forma estacionaria, la labor del cirujano se limita a la evaluación clínica y al control de los síntomas y signos asociados. El tratamiento quirúrgico no está indicado en estos casos pero en ocasiones el paciente solicita la remoción quirúrgica del mismo ya sea por motivos estéticos o por la intolerancia al uso de lentes de contacto. En las formas más avanzadas, donde el pterigión ha invadido la córnea, el paciente consulta al oftalmólogo por signos y síntomas de irritación constante o por reducción de la agudeza visual (AV). En casos más avanzados el pterigión llega a invadir el eje pupilar. En estas circunstancias, el cirujano debe seleccionar y sugerir la técnica quirúrgica más

apropiada tomando en cuenta la mejor opción para la reparación del defecto de la conjuntiva y más aún la técnica que presente la menor tasa de recidiva ⁽¹⁻²⁾.

2. EPIDEMIOLOGÍA.

El pterigión como motivo de consulta, es común en la práctica oftalmológica en todo el mundo, sin embargo su incidencia depende de las características individuales y del medio ambiente. El pterigión es más común en las zonas geográficas más soleadas, particularmente en los trópicos, dentro de los 30 grados al norte y 30 grados sur del ecuador donde se presenta la más alta incidencia que va del 6% al 20%. En zonas más templadas, se reporta una incidencia aproximada del 2%. ⁽²⁾.

La correlación con la exposición a la luz ultravioleta proveniente del sol es ampliamente aceptada. El pterigión se puede desarrollar cuando esta exposición es en forma diaria y prolongada. Ciertas ocupaciones exponen a las personas a más radiación solar: campesinos, marineros, soldados, pescadores y en general cualquier individuo que pase un tiempo considerable en exteriores expuesto a la luz solar. Hay una mayor prevalencia del pterigión en la población masculina, probablemente debido al tipo de ocupación laboral. ⁽³⁾.

Algunas razas muestran una mayor predisposición al desarrollo del pterigión, por ejemplo, se presenta más en los indios que en los caucásicos, la prevalencia es más alta en los tailandeses que en los chinos y los indios y los africanos de piel oscura son más afectados por esta patología que los árabes de piel más clara. ⁽⁴⁾.

En su tesis de posgrado en el año 2004, La Dra. María Teresa Muro-Bermúdez⁽⁵⁾, realizó un estudio sobre la Epidemiología del pterigión en el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana en México, Distrito Federal. En la tesis

describe retrospectivamente los pacientes operados de pterigión en un lapso comprendido entre el año de 1990 al año 2000. Muro analizó 811 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuáles el 66.5% fueron del sexo masculino y el 33.5% del sexo femenino y el rango de edades osciló entre los 19 y 85 años, con una media de 52 años. Estos resultados muestran y se corresponden a la prevalencia mayor en varones en una muestra de nuestra población.

3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.

Existen numerosas alteraciones histológicas en el pterigión que involucran la córnea y la conjuntiva (**Figura 1**) ^(6 y7).

3.1. Conjuntiva.

El epitelio presenta alteraciones histológicas en forma más temprana. Nuevas células cilíndricas se observan intercaladas entre las células caliciformes. El estroma conjuntival parece afectarse en etapas más tardías presentando degeneración y fragmentación de fibras elásticas y degeneración hialina del tejido conectivo perilimbal. Comparado con la conjuntiva sana, el pterigión presenta un incremento en hidroxiprolina y una reducción de las enzimas necesarias para la producción de la sustancia intersticial.

3.2. Córnea.

Las alteraciones más tempranas en la córnea se presentan en la membrana de Bowman, donde aparecen pequeñas vesículas a la entrada de los nervios subepiteliales. En etapas más avanzadas, la membrana de Bowman desaparece por debajo de la superficie del pterigión. Se presentan numerosas fisuras en las lamelas superficiales del estroma corneal con degeneración de las fibras elásticas y

degeneración hialina de las fibras de colágena. No es inusual encontrar imágenes en “dedo de guante” en el estroma, estas corresponden a isletas de epitelio conjuntival que se encuentran embebidas en la profundidad del estroma, formando pequeños quistes. Estas isletas epiteliales pueden verse en la lámpara de hendidura y corresponden a los parches de Fuchs observados clínicamente.

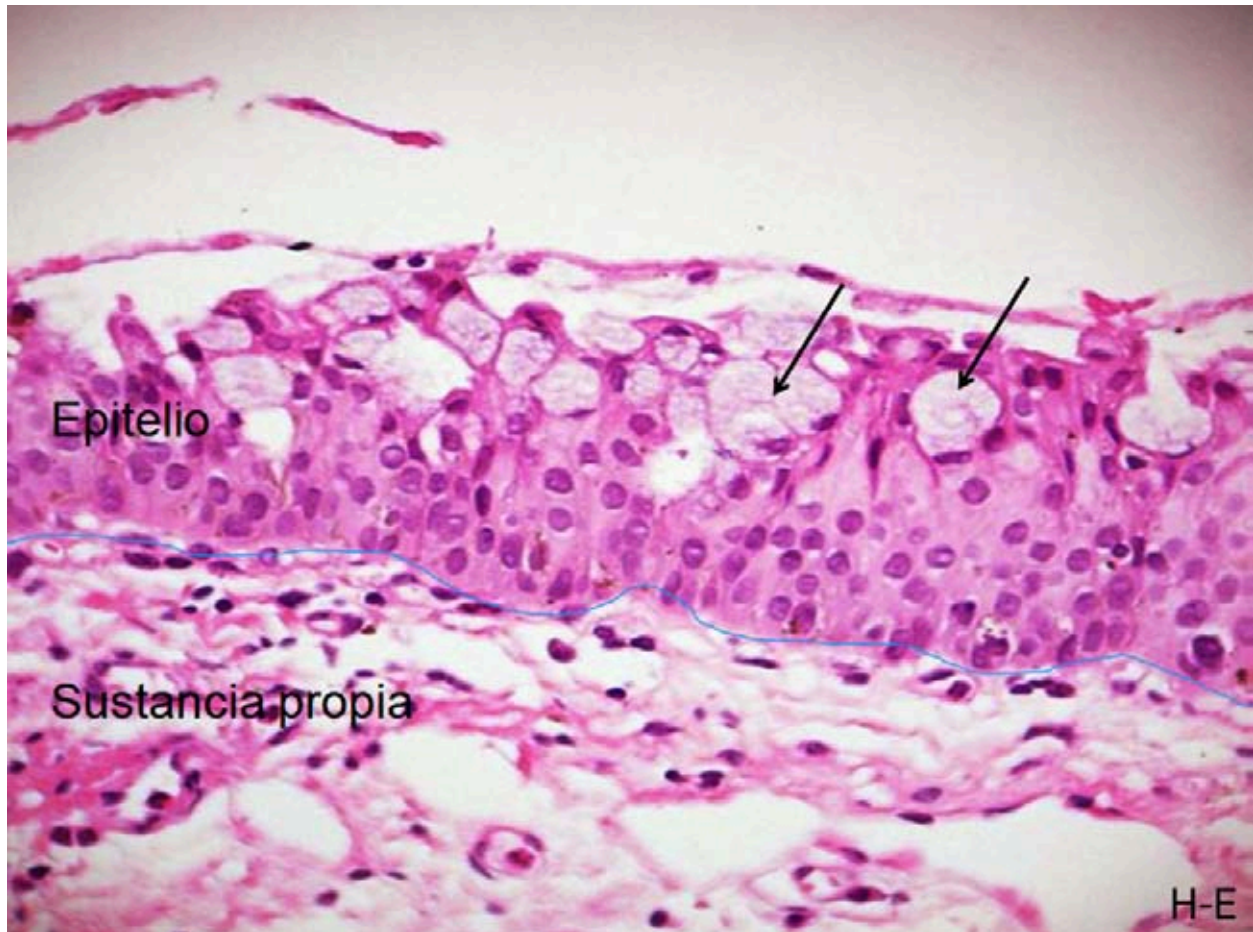


Figura 1. Fotomicrografía de conjuntiva bulbar sana donde se aprecia un epitelio columnar estratificado no queratinizado compuesto de 5 a 7 capas de células, el cual descansa sobre un tejido conectivo laxo denominado sustancia propia. La línea azul representa la membrana basal que separa el epitelio de la sustancia propia. Las flechas señalan a las células caliciformes responsables de la producción de las mucinas. (H-E, x 40).

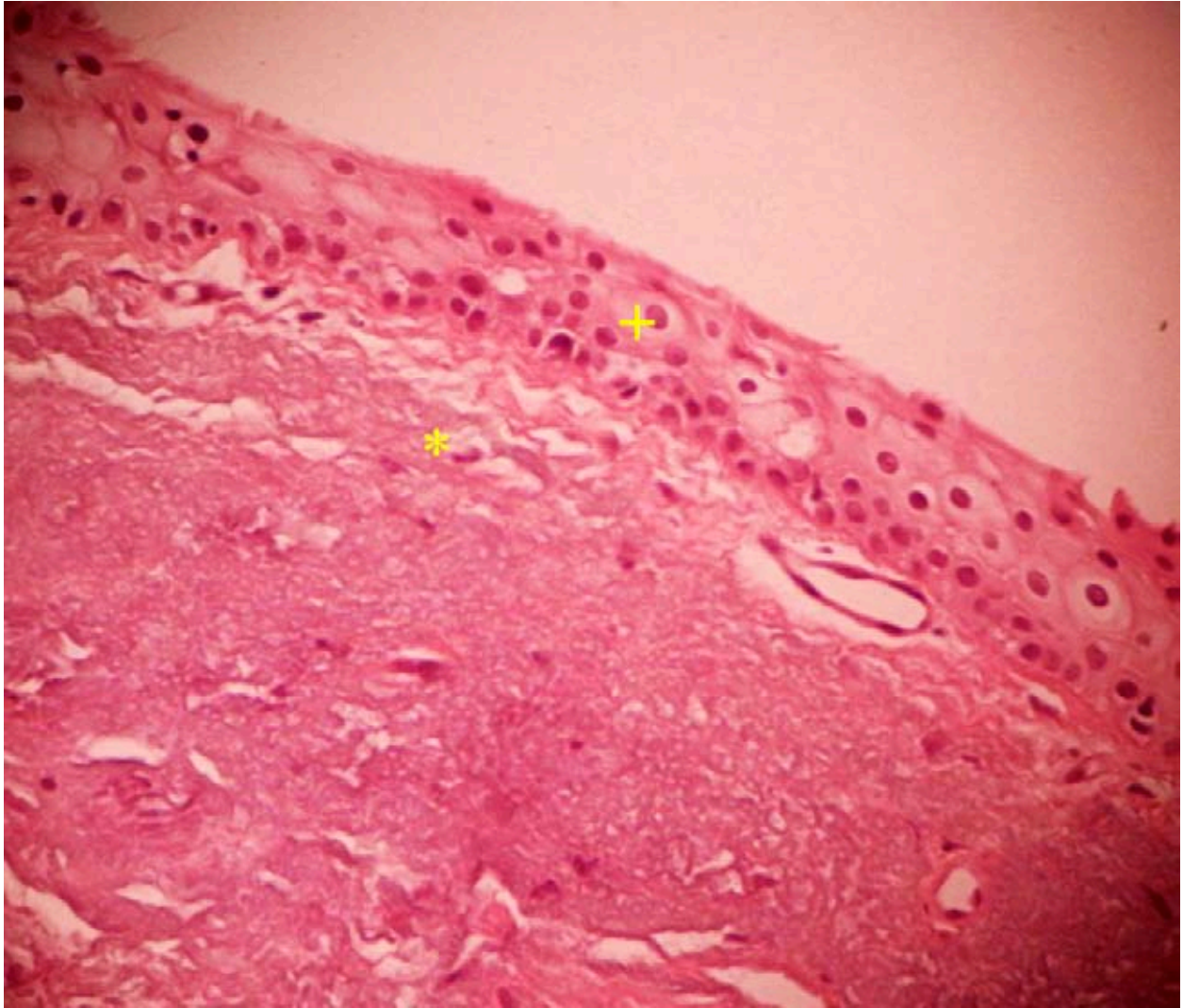


Figura 2. Fotomicrografía a gran aumento que muestra degeneración elastótica de la sustancia propia (*) y epitelio suprayacente con disminución de su espesor (+), así como ausencia de células caliciformes. No se observan cambios de displasia y hay conservación de la membrana basal epitelial en toda su extensión (H-E, x 40).

4. ANATOMÍA CLÍNICA.

La conjuntiva bulbar del canto medial es el sitio donde más aparece el pterigión con 91% de los casos. En un menor porcentaje se desarrolla en una localización temporal (6%) y menos frecuentemente ambos sitios, nasal y temporal se ven afectados (3%) ⁽⁸⁾. Muro ⁽⁵⁾ reporta que la topografía nasal del pterigión se encontró en un 97.5% de los pacientes estudiados, la temporal en 2% y solamente un 0.5%, presencia de la lesión en sector nasal y temporal. Estos resultados están de acuerdo con lo reportado en la literatura ⁽⁸⁾.

Ciertas características morfológicas y anatómicas del pterigión pueden ser identificadas en el examen biomicroscópico. Estas características nos permiten hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades que afectan la superficie ocular así como establecer si el pterigión se encuentra en un estado de crecimiento activo o estacionario ⁽⁹⁾ **(Figuras 3 y 4)**.

Al realizar el examen biomicroscópico del pterigión podemos identificar las siguientes estructuras ⁽¹¹⁾:

4.1. CAPUCHÓN.

Éste precede a la cabeza del pterigión sobre la superficie de la córnea. Tiene la apariencia de parche que se encuentra en el epitelio corneal, alrededor del ápex del pterigión, formando una media luna, de color gris y avascular.

4.2. MANCHAS DE FUCHS.

Éstas aparecen bajo el epitelio corneal, en la forma de pequeñas opacidades grisáceas, irregulares distalmente al capuchón. En la fase activa del pterigión, debido a la presencia de micro-ulceraciones en el epitelio, los parches de Fuchs no se

observan tan claramente. Por otro lado, en la fase estacionaria, estas áreas opacas se observan claramente cubiertas por epitelio corneal.

4.3. LÍNEA DE STOCKER.

Ésta es una línea delgada que se encuentra en frente de la cabeza del pterigión. Es de color amarillo-verdoso, en forma de media luna y debe este color a que es producto del depósito de hemosiderina a nivel de la membrana de Bowman. La línea de Stocker, es un marcador morfológico que nos indica cronicidad en la lesión y en el caso del pterigión, su presencia indica que éste lleva años sin crecimiento. Por el contrario, en un pterigión en una fase de crecimiento activa, no hay tiempo a que se deposite hemosiderina y por lo tanto, es característica la ausencia de línea en Stocker en pterigiones activos.

4.4. CABEZA O ÁPEX.

Ésta es la porción del pterigión que invade la córnea. Se caracteriza por estar firmemente adherida a la córnea subyacente. En su estadio estacionario, es de color rosado, mínimamente elevada y con poca vascularización. En etapas avanzadas, la cabeza muestra una vascularización más intensa y se muestra más prominente sobre la superficie ocular.

4.5. COLLARETE.

Éste corresponde a la porción del pterigión que se encuentra sobre el limbo esclero-corneal. Su extensión es variable y se continua con el cuerpo.

4.6. CUERPO.

Éste es un pliegue o banda de tejido altamente vascularizado. Su forma es trapezoidal y se extiende medialmente desde el collarete hasta el pliegue semilunar. El

cuerpo se haya anclado firmemente al tejido episcleral subyacente. Al igual que la cabeza, en el pterigión estacionario, el cuerpo permanece plano y de color rosado, sin embargo, en la fase activa, éste se muestra elevado y con una hiperemia conjuntival importante, debido a la dilatación de los vasos sanguíneos en su interior. Esta hiperemia conjuntival es motivo de consulta frecuente por motivos estéticos.

4.7. BORDES.

Éstos se forman a partir de los pliegues de la conjuntiva que definen la frontera entre el cuerpo del pterigión y la conjuntiva sana que lo rodea.

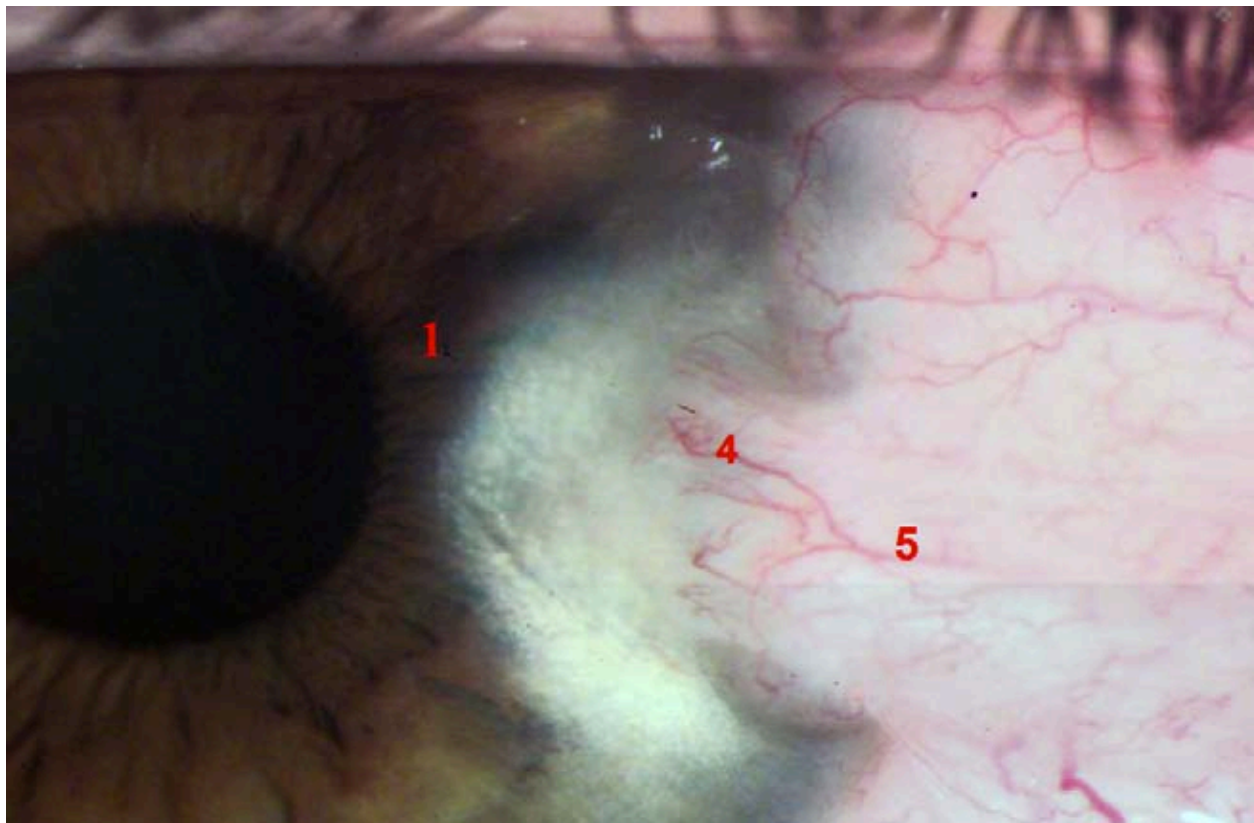


Figura 3. Fotografía con lámpara de hendidura que muestra la anatomía clínica del pterigión 1) Capuchón, 4) Cabeza 5) Collarete. No se aprecian la línea de Stocker ni las manchas de Fuchs.(x 16).

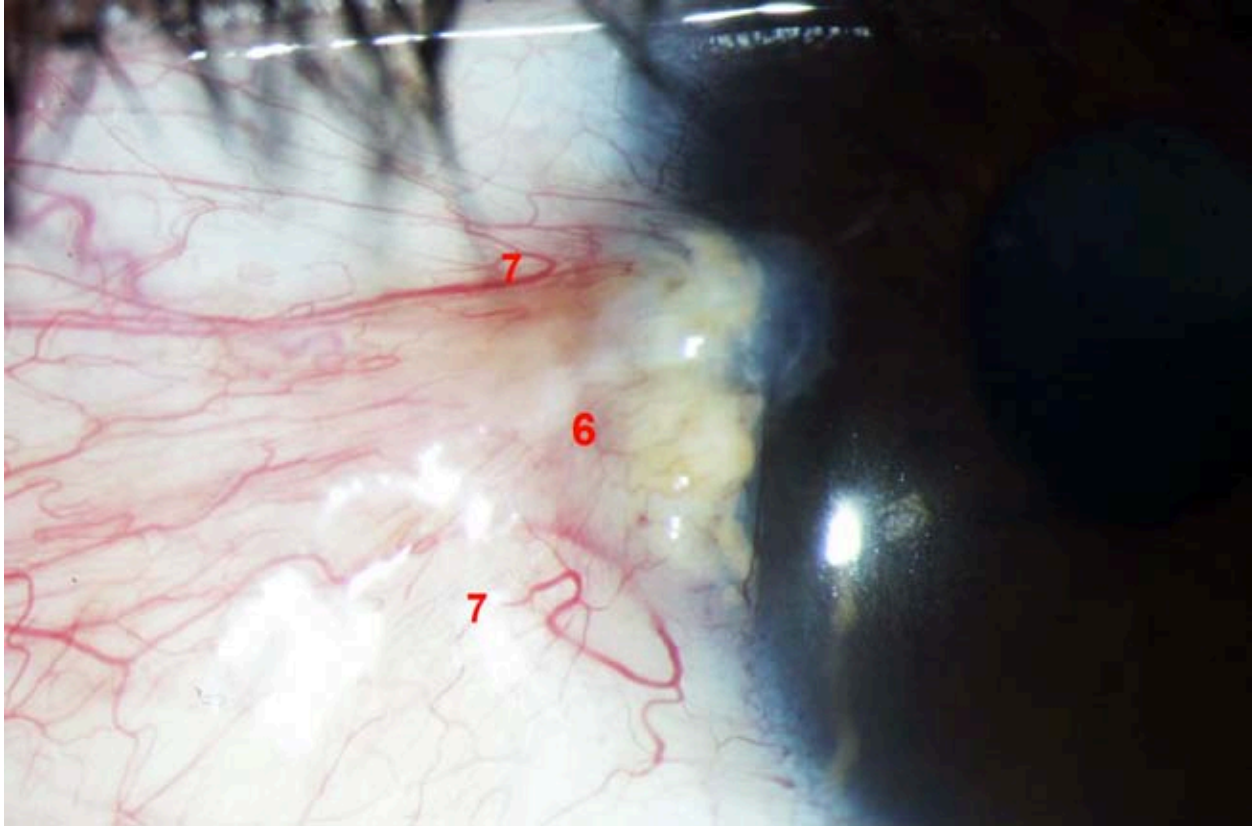


Figura. 4. Fotografía con lámpara de hendidura en donde se aprecian el resto de las estructuras anatómicas del pterigión 6) Cuerpo y 7) bordes. Obsérvese la vascularización abundante que muestran la cabeza y el cuerpo del pterigión. (x 16).

En las dos siguientes tablas se puntualizan las diferencias entre la fase estacionaria (Figura 5 y Tabla 1) de la fase activa (Figura 6 y Tabla 2) del pterigión ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

5. PTERIGIÓN ESTACIONARIO.

Tabla 1	5. PTERIGIÓN ESTACIONARIO
Capuchón	Color grisáceo, poca vascularización. No tinción con fluoresceína.
Manchas de Fuchs	Claramente visibles como zonas grisáceas irregulares en frente de la cabeza, subepiteliales.
Línea de Stocker.	Visible. Línea en forma de media luna, de color marrón en frente de la cabeza. Indica cronicidad.
Ápex o cabeza	Mínimamente elevada, vascularización escasa.
Cuerpo	Mínimamente elevado, color rosado. Vascularización escasa, vasos espesclerales visibles.

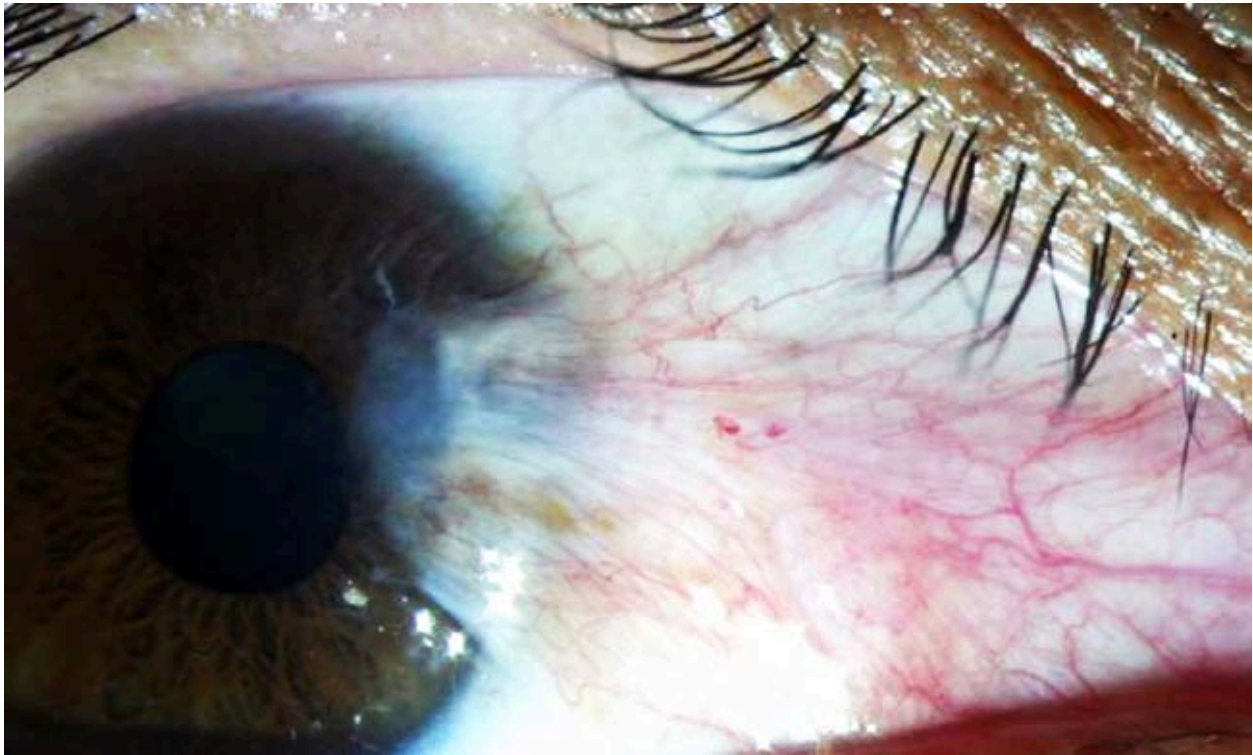


Figura 5. Fotografía con lámpara de hendidura donde se aprecia un pterigión en fase estacionaria. Obsérvese la vascularización escasa y la lesión aparece plana. El capuchón es de color grisáceo. (x 10).

6. PTERIGIÓN ACTIVO

Tabla 2	6. PTERIGIÓN ACTIVO.
Capuchón	Micro-ulceraciones epiteliales que tiñes con fluoresceína. El estroma subyacente es opaco. .
Manchas de Fuchs	No son visibles.
Línea de Stocker.	Ausente por el crecimiento rápido que impide el depósito de hemosiderina.
Ápex o cabeza	Elevada, y con abundante vascularización. Anastomosis capilar con el plexo limbal.
Cuerpo	Grueso y elevado, color rojo brillante, de apariencia congestiva debido a la abundancia de vasos sanguíneos dilatados.

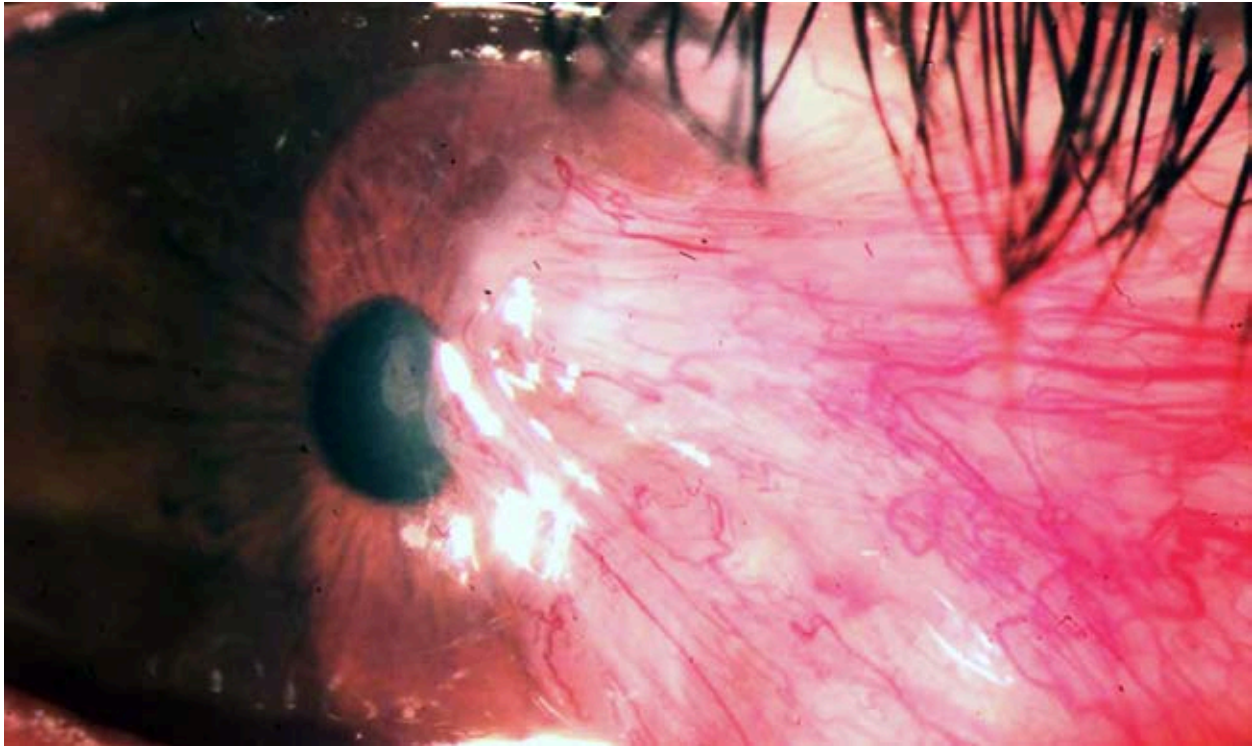


Figura 6. Fotografía con lámpara de hendidura donde se aprecia un pterigión en fase activa. Obsérvese la gran vascularización, la lesión aparece muy ingurgitada. La cabeza no muestra capuchón. (x 10).

7.- EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO.

Como se discutirá más a profundidad en el capítulo siguiente de la presente tesis, el origen y la naturaleza del pterigión primario, todavía no son del todo comprendidos. De acuerdo algunos autores ⁽¹²⁾ la transición de la lesión primaria a una forma clínica como la descrita anteriormente, ocurre con la aparición de áreas grises y opacas en el estroma corneal, cercanas al limbo esclero-corneal en su porción nasal (áreas de Fuchs) y en teoría, el desarrollo del pterigión ocurriría en dos fases sucesivas.

7.1. FASE CONJUNTIVAL O PRE-PTERIGIÓN.

La fase conjuntival aparece en la segunda década de la vida y se manifiesta como irritación, hiperemia, sensación de quemazón y cuerpo extraño. Estos síntomas no son constantes y se agravan con la exposición al sol, polvo y viento. El examen oftalmológico muestra hiperemia conjuntival nasal, capilares conjuntivales dilatados y edema subconjuntival.

Esta fase puede evolucionar a uno de estos dos escenarios.-

1.- La formación de una pingüecula elevada en el limbo nasal; o bien evolucionar a la fase corneal.

7.2. FASE CORNEAL O DE VERDADERO PTERIGIÓN.

Comienza con la formación, cercana al limbo esclero-corneal de un anillo fibroso, escasamente vascularizado. Este es formado por la reparación y cicatrización subsecuente de la conjuntiva. Este anillo crea una zona de discontinuidad circunscrita de la película lagrimal, en donde se forman micro-ulceraciones las que acentúan la irritación. La reparación de estas micro-ulceraciones estimulan la invasión de nuevos vasos y permite la progresión de la conjuntiva hacia la córnea, con la formación del pterigión ⁽¹³⁾

Los pacientes que presentan el más alto riesgo, son los jóvenes, quienes por razones profesionales o de entretenimiento, se exponen a radiación ultravioleta, y sobre todo cuando no usan lentes o gorras.

Los factores de riesgo pueden ser divididos en dos grupos.-

1.- Intrínsecos.- Aquí se incluyen los factores hereditarios, alteraciones cuantitativas y cualitativas de la película lagrimal y factores irritativos crónicos ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Algunas deficiencias como la de la vitamina A, son responsables de las alteraciones en la capa mucinosa de la película lagrimal con las consecuencias en la diferenciación celular a nivel de la transición de los epitelios de la córnea y conjuntiva. ⁽¹⁶⁾

2.- Extrínsecos.- Se encuentran principalmente la exposición a la luz ultravioleta ⁽¹⁷⁾ y el micro-trauma crónico a la superficie ocular.

La influencia a la exposición del micro-trauma en el ambiente laboral (alérgenos, polvo, viento humo y otros estímulos tóxicos) se encuentra bien identificada dentro de la cadena causal ⁽¹⁸⁾ Las infecciones bacterianas y virales, parecen tener una función secundaria ⁽¹⁹⁾

Factores de riesgo menores identificados en estudios epidemiológicos incluyen ⁽¹¹⁾.

COLOR DE OJOS:- Los ojos de color verde o avellana presentan mayor riesgo al desarrollo de pterigión que los cafés. Es menos frecuente en ojos de color azul o gris.

FOTOTIPO CUTÁNEO.- Las personas que se broncean fácilmente, presentan menos riesgo de desarrollar pterigión que las personas que presentan quemaduras bajo las mismas condiciones de exposición solar.

QUERATOSIS SOLARES.- Existe una correlación fuerte y positiva entre la presencia de queratosis solares cutáneas y la presencia de pterigión.

AMBIENTE DE RESIDENCIA.- Existe mayor riesgo de desarrollo de pterigión, en aquellos individuos que han pasado sus primeros años de vida en ambientes

polvosos o arenosos, y que han estado expuestos a más del 50% de exposición solar en las horas diurnas.

FILTROS SOLARES.- No usar lentes con protección UV, en climas con alta radiación solar, incrementa el riesgo de desarrollo de pterigión.

8. ASPECTOS CLÍNICOS.

Los pacientes con pterigión acuden a la consulta por la presencia de síntomas como sensación de cuerpo extraño, ardor y prurito, entre otros. El tratamiento quirúrgico está indicado dependiendo de factores estéticos, ojo rojo, intolerancia al lente de contacto, sensación de cuerpo extraño, astigmatismo inducido o invasión del eje visual (**Figura 6**)⁽²⁰⁾.

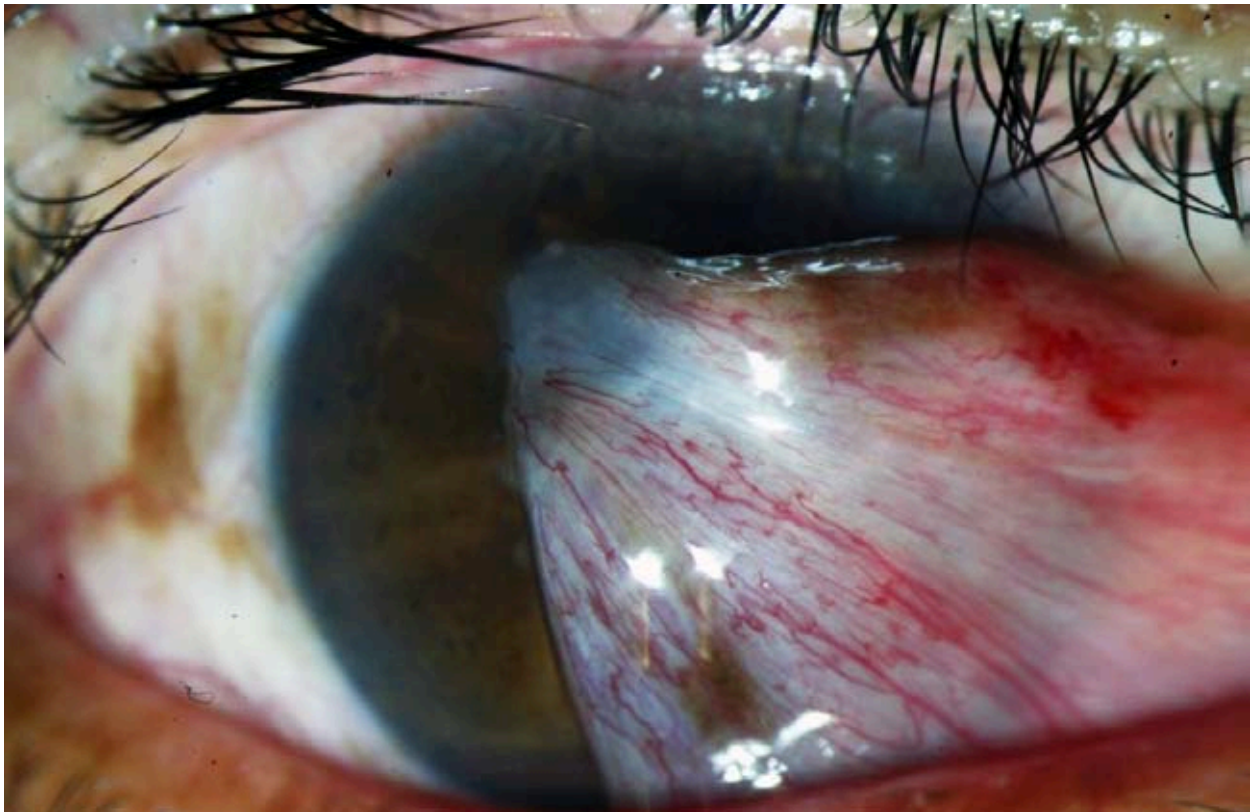


Figura 7. Fotografía con lámpara de hendidura donde se aprecia un pterigión que ha invadido el eje visual. Este caso se resuelve únicamente con tratamiento quirúrgico. Obsérvese además, que la lesión presenta vasos sanguíneos muy dilatados y tiene una apariencia “carnosa”. (x 10).

Todos los procedimientos quirúrgicos para el manejo del pterigión pueden ser clasificados de acuerdo al método de escisión y la modalidad empleada para recubrir el defecto creado. Después de la escisión del pterigión, el defecto puede ser dejado expuesto (técnica de esclera descubierta) o realizar un cierre primario de la conjuntiva circundante. Estos dos procedimientos se han asociado a tasas de recidiva inaceptablemente altas de hasta el 88%. Otras opciones más complejas incluyen el realizar un colgajo rotacional de conjuntiva o bien cubrir el área con otros tejidos como injertos de conjuntiva, mucosa oral o membrana amniótica ⁽²¹⁾. Entre las técnicas más aceptadas y con menor índice de recurrencia se encuentra la resección y colocación de un auto injerto conjuntival con el objetivo de crear una barrera para evitar la recidiva del pterigión. La técnica del autoinjerto conjuntival se considera como el estándar de oro frente a la cual otros procedimientos quirúrgicos para tratamiento de pterigión deben ser comparados ⁽²¹⁾. Con esta técnica se observa una tasa de recurrencia de 2.6% en pterigiones primarios y 10% en recurrentes (aquellos que ya habían sido intervenidos quirúrgicamente y que tuvieron recidiva) ⁽²⁰⁾. Los beneficios del uso de la MA en la cirugía de pterigión fueron primeramente reportados por los trabajos de Prabhasawat y Tseng ^(21,22). Generalmente su uso se reserva para pterigiones recurrentes o aquellos con una gran fibrosis subconjuntival y simbléfaron, ya que en estas condiciones la conjuntiva no es adecuada para la reconstrucción ocular debido a que puede ser insuficiente o por la presencia de cicatrices. Aunque también se han reportado resultados favorables en pterigiones teniendo un índice de recidiva del 3.0% y de 9.5% en primarios y recidivantes, respectivamente ^(29,30). Diversos autores han estudiado el tratamiento quirúrgico del pterigión comparando el uso de autoinjerto conjuntival contra

el trasplante de MA, encontrando que esta última es un método seguro y efectivo además que al colocar MA se preserva la anatomía ocular y se acorta el tiempo quirúrgico ⁽³¹⁾.

9. PTERIGIÓN RECIDIVANTE.

Una de las complicaciones quirúrgicas más frecuentes y adversas es la recidiva de la lesión. La recidiva se caracteriza por la presencia de vasos de neoformación acompañados de tejido fibroso en el área donde fue removido el pterigión ⁽²²⁾. Un pterigión recidivante es histopatológicamente distinto al primario (**Figura 8**). Se encuentra una cicatriz fibrovascular, emergiendo del sitio de escisión, compuesta por abundantes fibroblastos y vascularización (**Figura 7**), este proceso se ha comparado con la cicatrización queloide de la piel ⁽²³⁾. Se ha descrito que el pterigión es un desorden degenerativo, sin embargo se ha asociado más a proliferación fibrovascular e inflamación. El pterigión recidivante está compuesto por epitelio y una gran concentración de tejido conectivo subepitelial altamente vascularizado ^(24, 25.) Se ha demostrado significativamente mayor densidad de microvascularización en el estroma del pterigión recidivante comparado con la conjuntiva sana e incluso con el pterigión primario, mostrando que éste es un tejido rico en vasculatura y que la angiogénesis juega un papel importante en su patogenia ^(26,27).

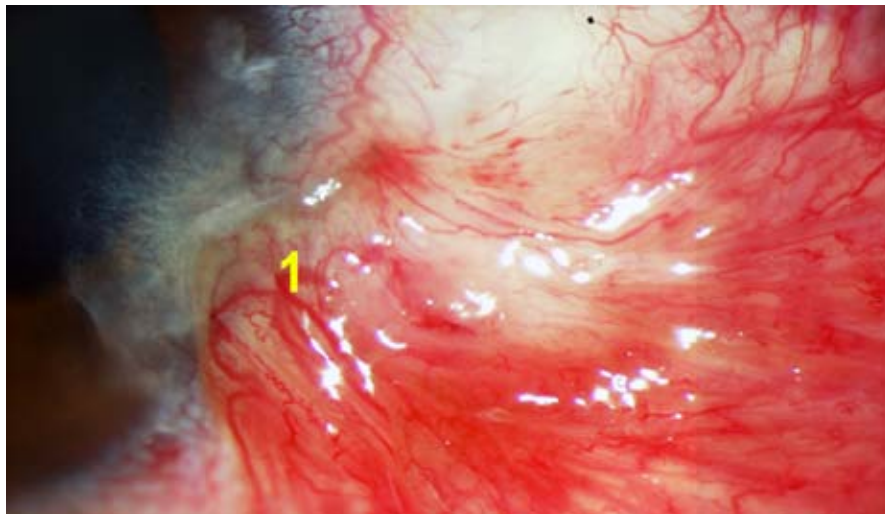


Figura 8. Fotografía con lámpara de hendidura donde se aprecia un pterigión recidivante. Se observan asas capilares muy ingurgitadas y dilatadas y tejido fibrovascular elevado el cual ya ha rebasado el limbo esclero corneal. (1) (10X).

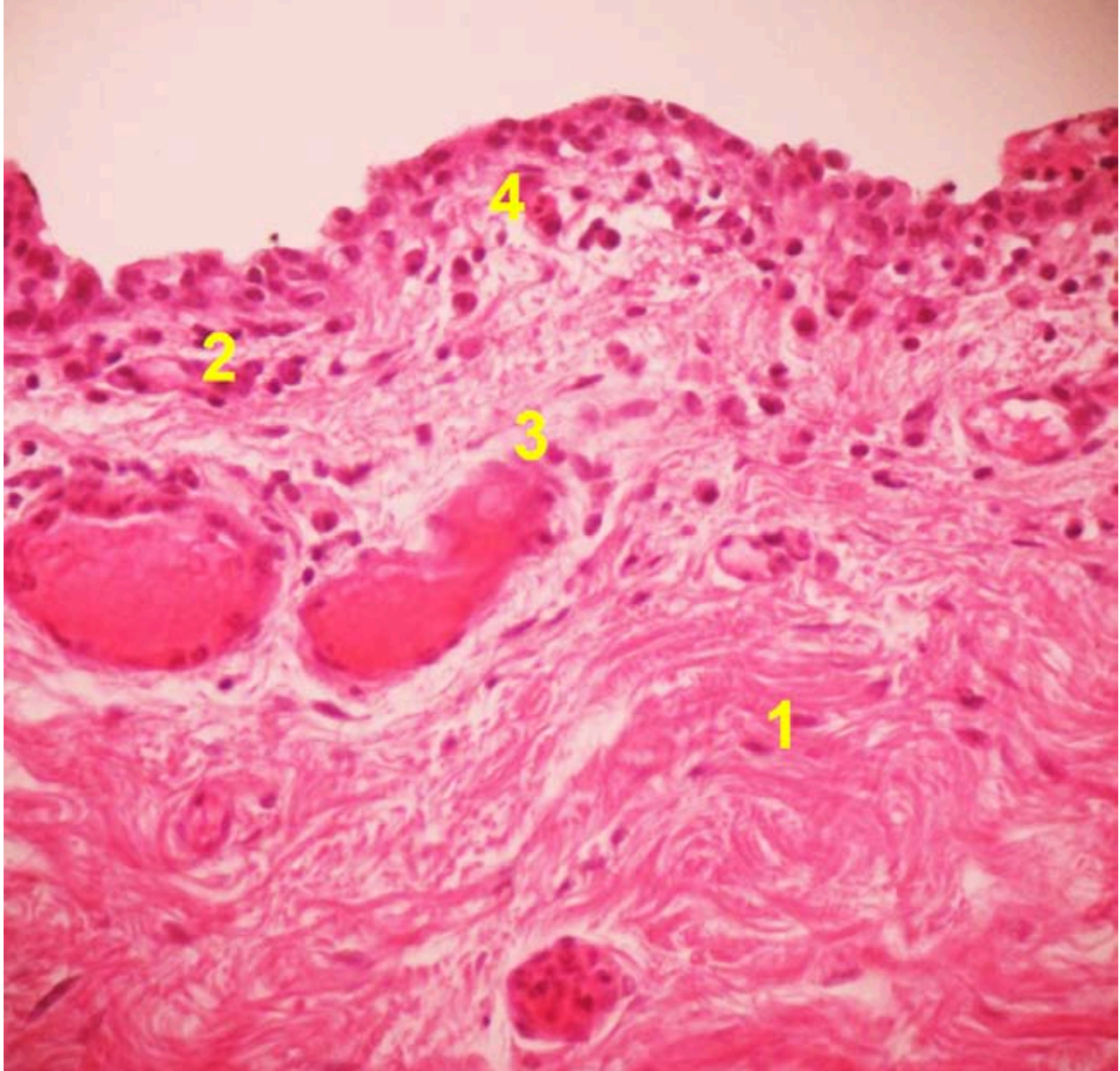


Figura 9. Recidiva. Fotomicrografía a gran aumento que muestra estroma de la sustancia propia con grandes zonas de fibrosis (1) que alternan con cúmulos de infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas (2), así como con algunos vasos sanguíneos de pequeño calibre (3). El epitelio suprayacente presenta importantes cambios de atrofia. (4) (H-E, x 40).

El punto crítico donde se considera la recidiva de un pterigión es cuando existe la presencia de crecimiento fibrovascular corneal en el limbo. La formación de asas vasculares en la conjuntiva denota una recurrencia conjuntival. Para su clasificación y graduación se utiliza en forma clínica la escala propuesta por Tseng:

Sistema de estadificación de pterigión recurrente (Escala de Tseng): ⁽²¹⁻²²⁾

- Grado 1: Apariencia normal del sitio de cirugía.
- Grado 2: Vasos epiesclerales finos que se extienden hacia limbo.
- Grado 3: Vasos epiesclerales y tejido fibrovascular adicional en el sitio de resección quirúrgica sin extensión corneal.
- Grado 4: Vasos epiesclerales y tejido fibrovascular que rebasan el limbo esclero-corneal y que invaden la córnea.

El abordaje para el manejo del pterigión recidivante es diferente que para el pterigión, primario, ya que aunque las técnicas empleadas para su remoción son las mismas, el pronóstico es más reservado debido a la posibilidad de una nueva recidiva o la formación de un simbléfaron.

Con base a la experiencia en el Instituto de Oftalmología y haciendo referencia a los resultados obtenidos por la Dra. Muro ⁽⁵⁾ quien analizó a 811 pacientes, 62% correspondieron a pterigión primario y el 38% a pterigión recidivante. El auto injerto conjuntival fue utilizado en 87% de los casos y el cierre primario en 13% de los casos para el manejo quirúrgico del pterigión primario. De estos casos, la recidiva se presentó en un 29.5% de los pacientes a los que se realizó auto injerto y 20% a los que se les practicó cierre directo. Muro concluye que la tasa de recidiva a 6 meses utilizando la técnica de auto injerto conjuntival es semejante a lo reportado en la literatura ⁽²⁰⁻²²⁾, enfatizando que es necesario identificar los factores que en nuestra población influyen para el desarrollo y crecimiento del pterigión e identificar a los pacientes que están en mayor riesgo de tener recidivas. En este estudio no se encuentra mencionado el uso de la membrana amniótica para el tratamiento del pterigión.

A lo largo del tiempo, junto con la descripción de numerosas técnicas quirúrgicas para el manejo quirúrgico de esta entidad, han sido utilizadas distintas

terapias adyuvantes, terapias que tienen como finalidad, prevenir o disminuir la recurrencia del pterigión. Dentro de estas terapias adyuvantes que se combinan con los procedimientos quirúrgicos podemos mencionar dos principales: la Mitomicina C ⁽²⁸⁾ y la Beta terapia ⁽²⁹⁾. Ambas terapias han mostrado cierta efectividad en la prevención de la recidiva, sin embargo, las dos se acompañan con efectos secundarios graves como necrosis escleral, infección, perforación ocular y endoftalmitis. Estas complicaciones limitan en gran proporción su uso generalizado como terapia adyuvante combinada con el tratamiento quirúrgico para la prevención de la recidiva del pterigión.

En la búsqueda de otro tipo de terapia adyuvante para aumentar el éxito quirúrgico del pterigión, y en base a los nuevos modelos propuestos en la fisiopatología del pterigión, que mencionan que en su génesis están mayormente implicados mecanismos relacionados con el fenómeno de angiogénesis ⁽²⁷⁾ se ha decidido enfocar esta tesis en los siguientes puntos principales.-

1. Contribución de la angiogénesis en la formación del pterigión.
2. Revisión de los antecedentes de la terapia anti-angiogénica para el manejo del pterigión.
3. Combinación de la terapia anti-angiogénica (bevacizumab) combinada con cirugía de autoinjerto conjuntival para el manejo del pterigión primario.
4. Uso de la terapia anti-angiogénica en el manejo del pterigión recidivante.

Estos puntos se abordarán de forma individual en los siguientes capítulos del presente trabajo.

10. CONCLUSIONES.

El pterigión es una patología ocular común en muchas partes del mundo, con tasas de prevalencia que van desde el 0.3% al 29% ⁽³⁰⁾. Los estudios epidemiológicos sugieren una asociación muy fuerte con la exposición crónica y prolongada a la radiación ultravioleta, con una prevalencia geográfica que se incrementa en la zona peri-ecuatorial, “el cinturón del pterigión”, comprendido entre las latitudes 30 al sur y 30 al norte del ecuador. En el presente estudio se valorará la importancia y participación que tienen los mecanismos relacionados a la angiogénesis en su formación y se evaluará la terapia anti-angiogénica, específicamente con bevacizumab, en el tratamiento como terapia adyuvante combinada con cirugía en el pterigión primario o bien como terapia aislada en el caso del manejo del pterigión recidivante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Dondaldson KE, Alfonso EC. Management of Pterygium. Contemporary Ophthalmology. 2003; 2: 1-8.
2. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. Br J Ophthalmol 1984; 68:343-46.
3. Karai I, Horiguchi S: Pterygium in welders. Br J Ophthalmol 68:347, 1984.
4. Cameron ME: Pterygium Throughout the World. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1965.
5. Epidemiología y evolución de la cirugía de pterigión en el departamento de oculoplástica del Hospital Fundación conde de Valenciana. Tesis de posgrado. Dra. María Teresa Muro Bermúdez. México, D.F. 2004.
6. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T: Elastodyspalasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pingueculae. Ophthalmology 90:96, 1983.
7. Spencer WH, Zimmerman LE: Conjunctiva. In Spencer WH (ed): Ophthalmic Pathology. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 174.
8. Duke-Elder S: Diseases of the outer eye. In Duke-Elder S (ed): System of Ophthalmology, vol 8. St. Louis, CV Mosby, 1965, pp 573.
9. Townsend WM: Pterygium. In Kaufman HE, McDondald MB, Barron BA, et al (eds): The Cornea. New York, Churchill Livingstone, 1988, p 461.
10. Deitch RD, Wilson FM, Management of Pterygia. In Bosniak S, Bonavolonta MD et al (eds): Ophthalmic Plastic and reconstructive Surgery. WB Saunders Company 1996, p 208.

11. Buratto L, Clinical Anatomy. In Buratto L, Phillips RL, Carito Giuseppe, (eds): Pterygium Surgery. Slack Incorporated 1989, p 17.
12. Wong WW: A hypothesis on the pathogenesis of pterygiums. *Ann Ophthalmol* 810:303, 1978.
13. Jaros PA, De Luise VP: Pingueculae and Pterygia. *Surv Ophthalmol* 33:41, 1988.
14. Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, et al. Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica* 2001; 215:209-11.
15. Rajiv, Mithal S, Sood AK. Pterygium and dry eye – a clinical correlation. *Indian J Ophthalmol* 1991; 39:15-6.
16. Gipson IK, Hori Y, Argueso P. Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *Ocular Surf* 2004;2:131-148.
17. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakenfield D, The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999. 10(4):282-288.
18. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984;68:343-46..
19. Di Girolamo N, Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia. *Eye (Lond)*. 2012. 26(2): 202-11.
20. Donaldson K, Alfonso E. Recent advances in Pterygium Excision: Contemporary Ophthalmology. 2003, 2: 18.
21. Prabhasawat P. Barton K, Burkett G, et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104:974-976.

22. Ti SE, Scheffer CG, Tseng SC. Management of primary and recurrent pterygium using amniotic membrane transplantation. *Cur Opin Ophthalmol* 2002; 13:204-212.
23. Spencer WH, Zimmerman LE: Conjunctiva. *In* SpencerWH (ed): *Ophthalmic Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p J 74.
24. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3 (Pt 2):218–26.
25. Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol* 1983;67(9):604–8.
26. Tan D, Liu YP, Sun L. Flow cytometry measurements of DNA content in primary and recurrent pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1684–6.
27. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growthfactor, and thrombospondin-1. *Eye* 2007;21:1095–101.
28. Fucht-Pery, Raiskup F, Ilsar M, Landu D, Orucov F, Solomon A: Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin c por prevention of primary pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1044-1050.
29. MacKenzie FD, Hirst LW, Kynaston B, Bain C. Recurrence rate and complications after beta irradiation for pterygia. *Ophthalmology* 1991; 98:1776-1780.
30. Taylor HR, West S, Muñoz B, et al. The long-term effects of visible light on the eye. *Arc Ophthalmol* 1992; 110:99-104.
31. Nava-Castañeda A, Tovilla-Canales JL, et al. Comparative study of amniotic membrane transplantation with and without simultaneous application of mitomycin C in conjunctival fornix reconstruction. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005 Jun;80(6):345-52.

SEGUNDA PARTE.

CAPÍTULO II.- PTERIGIÓN: FISIOPATOGENIA.

1. ETIOLOGÍA.

Como se ha descrito en el capítulo anterior, el pterigión es una lesión de la superficie ocular de forma triangular, con su base dirigida al canto medial y su ápex hacia el centro de la córnea. Los datos recientes muestran que esta lesión muestra un proceso activo de proliferación celular, remodelación de tejido conectivo, angiogénesis e inflamación. El pterigión causa molestias oculares como lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. Cuando el pterigión toma un curso más agresivo, este puede causar visión borrosa por el astigmatismo inducido y obstrucción del eje visual.

Como se ha explicado anteriormente, los mecanismos patológicos y biológicos responsables del pterigión no son del todo comprendidos y existen diversas teorías propuestas en su etiología. El medio ambiente, en particular la exposición a radiación ultravioleta entre 240 a 400 nm, es considerada como la causa más reconocida en su formación.⁽¹⁻³⁾ Las radiaciones ultravioletas desencadenan una serie de eventos que provocan daño al ADN, al ARN y a la matriz extracelular ⁽⁴⁾. En la actualidad se ha corroborado que el polimorfismo del gene Ku70, responsable de la reparación del ADN, está relacionado a una predisposición al desarrollo de pterigión ⁽⁵⁾. Más aún, la exposición a radiación ultravioleta del tipo B (UVB) induce la sobre-expresión de citocinas y factores de crecimiento en las células epiteliales del pterigión, las cuales son consideradas el factor desencadenante en desarrollo y progreso del pterigión ⁽⁶⁾. Por otro lado, el daño provocado por la deficiencia de células madre del limbo esclerocorneal, puede ocasionar la patogénesis de diversas alteraciones de la

superficie ocular caracterizadas por conjuntivalización corneal y/o transdiferenciación alterada de la conjuntiva ⁽⁷⁾. Se ha encontrado una correlación positiva entre pterigión y ojo seco en algunos estudios donde se ha postulado que una película lagrimal inestable es una parte en la cadena causal de la formación de pterigión ⁽⁷⁻⁸⁾. Con respecto a esta última hipótesis, se sabe que las alteraciones de la película lagrimal, particularmente en la capa mucinosa, favorecen la aparición de áreas deprimidas (conocidas como dellen) sobre la superficie de la córnea y/o conjuntiva. En estas capas carentes de mucina la evaporación de la película lagrimal es mayor, con la consecuente pérdida de la humedad que produce condiciones de hipoxia en la córnea; ésta origina un factor angiogénico que provoca un proceso de neovascularización del área del dellen, originando el crecimiento fibrovascular (pterigión), sobre la córnea. Un hallazgo clínico que se encuentra en pacientes con pterigión, es la disminución en el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL) ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Por encima de todo, se puede definir al pterigión como una patología ocular caracterizada por la presencia de proliferación e invasión local, relacionada a insuficiencia de las células a nivel del limbo esclero-corneal y asociada con una exposición a las radiaciones ultravioletas. El pterigión está caracterizado además por inflamación crónica y angiogénesis, la cual trae consigo la remodelación del tejido conectivo ⁽¹¹⁾. Esta hipótesis de etiopatogenia contradice la hipótesis tradicional, la cual considera al pterigión como un simple proceso degenerativo y benigno, considerándose en la actualidad que esta entidad puede ser localmente muy invasiva con varios grados de anormalidad, que pueden ir desde la displasia leve hasta el carcinoma *in situ* ⁽¹²⁾.

En los siguientes apartados se describirán los mecanismos de la angiogénesis y sus moléculas asociadas, el papel de la angiogénesis en distintas patologías oculares, particularmente en la génesis del pterigión y una revisión de los distintos fármacos anti-VEGF disponibles en la actualidad.

2. ANGIOGÉNESIS.

En contraste con la vasculogénesis, que es la diferenciación *in situ* de precursores de células endoteliales en el embrión en desarrollo, la angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. En el adulto, nuevos vasos sanguíneos se forman exclusivamente a través de la vía de la angiogénesis, la cual es esencial para funciones biológicas normales, incluyendo el ciclo reproductivo femenino, el crecimiento del pelo, la cicatrización de heridas y posiblemente en la regulación de la presión arterial ⁽¹³⁻¹⁴⁾. Además de estas funciones biológicas, la angiogénesis en el adulto se observa principalmente en situaciones patológicas. Este proceso que es desencadenado principalmente por fenómenos de hipoxia y otros estímulos para mejorar la isquemia tisular, comienza cuando los factores pro-angiogénicos, particularmente el VEGF difunde pasivamente entre los tejidos y se une a los receptores en las células endoteliales. El endotelio que ha sido activado entonces secreta varias citocinas que median la degradación de la membrana basal con una pérdida de cohesión en las uniones celulares, aumentando la permeabilidad vascular y la pérdida de fluido. La degradación de la matriz extracelular es seguida por la proliferación y migración de las células endoteliales y la formación de brotes capilares. Estos brotes se alargan y remodelan para formar tubos y

eventualmente nuevos vasos. El proceso de maduración es completado cuando células de músculo liso y pericitos son reclutados y adheridos a la capa exterior de estos nuevos vasos, proveyendo soporte estructural. (fig.1) ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

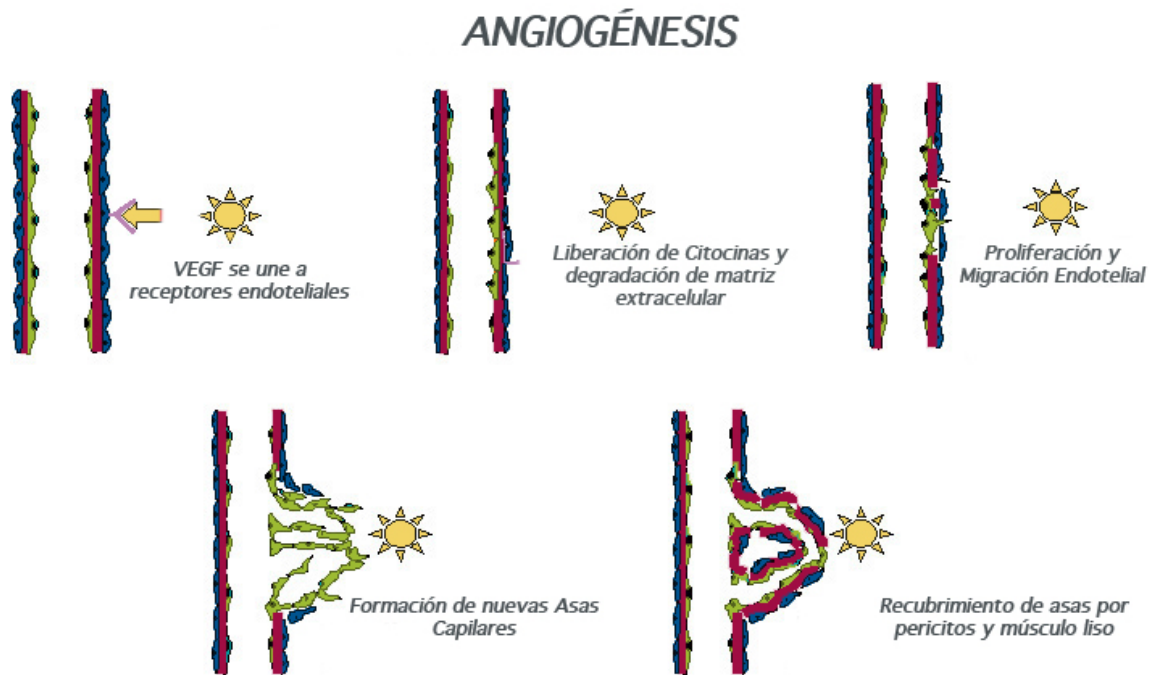


Figura 1. Proceso de angiogénesis.- El VEGF se une a los receptores de las células endoteliales. Inicia liberación de citocinas, degradación de la matriz extracelular, proliferación y migración endotelial. Nuevas asas de capilares se forman y el proceso se completa con el recubrimiento de células de músculo liso y pericitos.

La angiogénesis requiere una actividad coordinada de una gran variedad de factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular. Sin embargo, ésta puede también ser destructiva, como cuando interfiere con las características anatómicas y funcionales de los tejidos. Se han identificado una gran variedad de reguladores de la angiogénesis en las últimas dos décadas. El descubrimiento de varios factores antiangiogénicos, ha permitido el uso de nuevas terapias antiangiogénicas en diversas

áreas de la medicina ⁽¹⁵⁾. Concretamente la angiogénesis ha sido asociada en muchos padecimientos incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), retinopatías proliferativas, cáncer, psoriasis y artritis reumatoide. En el área de la oftalmología, la mayoría de la investigación se ha concentrado en el campo de la patología retiniana, sin embargo, el campo en el que se puede emplear terapia antiangiogénica en oftalmología es vasto. Cabe mencionar, que el mecanismo exacto de la patogénesis de la neovascularización ocular no es todavía bien comprendido, y por consecuencia, no existe en el presente una terapia antiangiogénica del todo precisa y satisfactoria para el tratamiento de la neovascularización ocular ⁽¹⁶⁾.

3. ANGIOGÉNESIS, VEGF Y PTERIGIÓN.

A pesar de que la génesis del pterigión se atribuye a un proceso degenerativo, su etiología está más relacionada con factores inflamatorios y proliferación fibrovascular progresiva. Ya que el pterigión está compuesto por tejido fibrovascular, requiere para su formación y crecimiento de un proceso de neovascularización, del cual han sido identificadas en su interior considerables moléculas que la regulan ⁽¹³⁾. El análisis de los especímenes escindidos de pterigión contienen infiltración linfocítica, principalmente células T, las cuales han mostrado producción de factores angiogénicos. Los fibroblastos del pterigión expresan potentes factores angiogénicos como factor básico de crecimiento fibroblástico (b-FGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Sin embargo, el más destacado de estos, es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

3.1. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL: VEGF.

En 1983, Senger y asociados reportaron la identificación de un “factor de permeabilidad vascular tumoral” (VPF), una proteína que podía inducir fuga vascular en la piel ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, este estudio no dio por resultado al aislamiento de ninguna secuencia aminoácida de la proteína VPF. El VPF permaneció molecularmente indefinido. En 1989, Ferrara y Henzel reportaron el aislamiento del sitio amino terminal de la secuencia aminoácida de un mitógeno de células endoteliales que ellos llamaron factor de crecimiento vascular endotelial ⁽²⁰⁾. La subsecuente clonación de cDNA del VEGF y del VPF demostró inesperadamente que se trataba de la misma molécula. Esto fue relevante ya que otros mitógenos de células endoteliales no incrementaban la permeabilidad vascular. Así pues, el VEGF, primeramente identificado como un potente promotor de la permeabilidad vascular y de la proliferación endotelial, se considera actualmente como el principal regulador de la angiogénesis ⁽²¹⁾. Se sabe que su presencia es fundamental para un adecuado desarrollo embrionario. Sin embargo, en un inicio se pensaba que el papel post-embrionario del VEGF estaba restringido a ciertos procesos para los cuales la angiogenesis *de novo* es crítica, sin embargo, cada vez es más evidente, que el VEGF es un factor de crecimiento pleiotrópico que es esencial para una gran variedad de procesos los cuales incluyen entre otros: el mantenimiento de la microvasculatura en el adulto ⁽²²⁾, la supervivencia de las neuronas ⁽²³⁾ y otros procesos fisiológicos como mantenimiento trófico de los tejidos oculares ^(24, 25).

El VEGF es una proteína homodimérica que se une a la heparina y que es un factor de de crecimiento específico para las células endoteliales vasculares. Este puede

inducir angiogénesis, aumento en la permeabilidad vascular y linfangiogénesis. El VEGF nativo es una glicoproteína homodimérica, con un peso molecular de 45 kDA, que tiene 4 isoformas principales, las cuáles se distinguen por sus pesos moleculares, acidez y su tendencia a unirse a la heparina. Éstas isoformas son producidas por empalme alternativo de exones del gene del VEGF localizado en el cromosoma 6p21.3 que está organizado en 8 exones separados por siete intrones. Estas cuatro isoformas son: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, y VEGF₂₀₆. Menos frecuentemente se producen variantes como el VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF_{165b} y VEGF₁₈₃. A pesar de que la isoformas VEGF₁₂₁, VEGF₁₈₃ y VEGF₁₈₉ son expresadas en varios tejidos, la isoforma VEGF₁₆₅ es la que se expresa en mayor abundancia, mientras que las isoformas VEGF₁₄₅ y VEGF₂₀₆ son relativamente raras. La proteólisis extracelular parece que desempeña una función mayor en regular la biodisponibilidad del VEGF. Todas las isoformas extracelulares del VEGF son transformadas por la plasmina a VEGF₁₁₀, el cual también difunde libremente. Todas las isoformas contienen el sitio de unión a la plasmina y pueden adherirse a la plasmina para generar, una isoforma más pequeña, más difusible y mas bioactiva: el VEGF₁₁₀. Las isoformas más largas, el VEGF₁₈₉ y el VEGF₂₀₆, casi siempre están contenidas en la matriz extracelular y pueden actuar como isoformas de almacenamiento, mientras que las isoformas más cortas, como el VEGF₁₂₁ y el VEGF₁₆₅, así como el VEGF₁₁₀, son proteínas que difunden libremente. El VEGF₁₆₅ tiene propiedades intermedias, ya que es secretado, pero una fracción importante permanece adherida a la membrana celular y a la matriz extracelular. La porción adherida puede ser liberada como VEGF₁₁₀ al adherirse a la plasmina ⁽²⁶⁾. El VEGF₁₂₁ es ácido y no se une a la heparina mientras que las dos isoformas más largas,

el VEGF₁₈₉ y el VEGF₂₀₆ son muy alcalinos y sí se unen a la heparina ⁽²⁷⁾. Las isoformas de VEGF tienen propiedades distintas en cuanto al grado de permeabilidad y propiedades angiogénicas, aunque sigue en debate cual isoforma es la más mitógena.

El VEGF es el factor fundamental en la angiogénesis por las siguientes razones: es altamente selectivo de células endoteliales, la hipoxia amplifica su síntesis, sus propiedades de difusión en los tejidos, le permite llegar a su sitio blanco. Asimismo, afecta múltiples componentes en la angiogénesis, incluyendo proliferación, supervivencia y migración de las células endoteliales. Más aún, el VEGF promueve el aumento de la permeabilidad vascular, la cual crea un ambiente propicio para el crecimiento endotelial. El VEGF puede actuar también como un factor de supervivencia sobre las células endoteliales previniendo su apoptosis. Esta apoptosis se logra induciendo agotamiento en el suero, y esto induce expresión de proteínas anti-apoptóticas que promueve la supervivencia de las células endoteliales ⁽²⁸⁾. Los nuevos vasos sanguíneos formados tienen una dependencia al VEGF que no se observa en vasos maduros. La cubierta de pericitos y de matriz extracelular ha sido propuesta como el evento clave para la pérdida de la dependencia al VEGF. El VEGF promueve la expresión de activadores tisulares del tipo de la urokinasa y plasminógeno así como de colagenasas, los cuales inducen la degradación de la matriz extracelular y con ello facilitan la migración endotelial ⁽²⁹⁾.

3.2. HOMEOSTASIS OCULAR Y VEGF.

El VEGF ha sido identificado en tejidos oculares que normalmente se encuentran vascularizados: conjuntiva, iris, en muchos tipos de células en la retina, incluyendo el

epitelio pigmentario de la retina (EPR), células endoteliales vasculares, pericitos, neuronas retinianas, células de Müller y astrocitos.⁽³⁰⁻³¹⁾ El RNA mensajero para los receptores del tipo 1 y 2 del VEGF han sido identificados en el iris y el EPR normal de monos ⁽³²⁾. Sin embargo, la transcripción del VEGF y su receptor del tipo 2 fue detectada en el ojo durante el desarrollo embrionario y fetal, antes de la aparición del sistema vascular retiniano ⁽³³⁾. El VEGF y sus receptores se encuentran sobre-expresados en las córneas vascularizadas e inflamadas ⁽³⁴⁾. El VEGF secretado por el EPR ha demostrado ser crítico en el desarrollo ocular y también se cree que desempeña una función prominente en el mantenimiento de la coriocapilaris. ⁽³⁵⁾. Además, la secreción de VEGF por las células de la retina y del EPR es estimulada en respuesta a la hipoxia que es característica de los desórdenes isquémicos retinianos ⁽³⁶⁾. Tomando en conjunto estos datos sugieren que el VEGF tiene funciones importantes en la homeostasis ocular. A pesar de que concentraciones suficientes de VEGF deben ser sostenidas en el ojo para mantener las funciones oculares normales, la sobre-producción de VEGF es perjudicial. Se ha establecido que los niveles elevados de VEGF son importantes en la patogénesis de trastornos oculares neovasculares como la degeneración macular relacionada a la edad y la retinopatía diabética proliferativa.

3.3. ANGIOGENESIS EN LA PATOGÉNESIS DEL PTERIGIÓN.

Seifert P y Sekundo W ⁽³⁷⁾ fueron los primeros en estudiar la vascularización en el pterigión. Estos autores usaron microscopia electrónica y señalaron que la presencia de vasos capilares en el pterigión es escasa, pero no es extraña. Ellos señalan que la presencia de vasos sanguíneos en los tejidos epiteliales como condición no patológica

es extraordinariamente rara en el reino animal. En los humanos, se sabe que la única localización de vasos sanguíneos en el epitelio, ocurre en la estría vascular del oído interno. Ellos postulan que el crecimiento de capilares en el epitelio del pterigión se puede explicar por una reacción de hipoxia, o a una sustancia transportada por la circulación. Livezeanu C y colaboradores ⁽³⁸⁾ señalaron la existencia de una vascularización más abundante en el pterigión que en la conjuntiva normal. Además, estos vasos fueron más evidentes en el tejido conectivo subepitelial. Los autores destacaron que la morfología de estos vasos es característica de vasos de neoformación ya que estos muestran pequeño calibre, son tortuosos, ramificados y el lumen es rara vez visible. Los autores demostraron un incremento en la expresión del VEGF en especímenes de pterigión comparados con conjuntiva normal, principalmente localizados en los elementos proliferantes: epitelio, células endoteliales y fibroblastos.

Existen pocos estudios acerca la densidad micro vascular en el pterigión. Lee PP y colaboradores ⁽³⁹⁾, investigaron la función de la angiogénesis en la patogenia del pterigión, comparando la expresión del factor von Willebrand y el VEGF, en especímenes de pterigión y conjuntiva bulbar sana. El hecho de haber encontrado valores de VEGF más elevados en el pterigión, estableció los cimientos para proponer la importante contribución de la angiogénesis en el desarrollo del pterigión.

Aspiotis M y colaboradores ⁽⁴⁰⁾. estudiaron la relación entre la microdensidad vascular, medida por la expresión del marcador CD31 y la expresión del factor angiogénico VEGF y el inhibidor endógeno trombospondina-1 en pacientes con pterigión y conjuntiva bulbar normal. Ellos esperaban esclarecer la función específica

de los factores angiogénicos en la patogenia del pterigión. Los autores encontraron una media de microvasos de 17.97 y 5.72 por campo en el pterigión y conjuntiva normal, respectivamente. La actividad angiogénica más alta fue observada el sub-epitelio. Otros autores obtuvieron resultados similares puntualizando la importancia de la neo-angiogénesis en la cadena causal del pterigión ^(36, 40, 41).

Muchos estudios han demostrado que la expresión del VEGF está considerablemente incrementada en el pterigión ⁽⁴²⁻⁴⁸⁾. Sugiriendo su función en forma indirecta y directa en la patogénesis de esta entidad. La relación entre la señal de transducción del VEGF y el cambio en el comportamiento de las células epiteliales del pterigión/conjuntiva no está del todo comprendida.

Aspiotis M et al ⁽⁴⁰⁾ detectaron una sobre-expresión del VEGF en células endoteliales y estromales del pterigión, sin embargo no detectaron niveles de VEGF en la capa epitelial, comparados con el tejido conjuntival normal. Los autores notaron que la expresión de VEGF en el estroma fue estadísticamente más alta que el tejido normal. Además, ellos también reportaron ausencia de la trombospondina-1, en casi la mitad (44.2%) de los especímenes estudiados.

La evidencia hasta ahora presentada, considera que la sobre-expresión de los factores angiogénicos, principalmente el VEGF en los tejidos del pterigión, comparados con la conjuntiva sana, y la contribución de Aspiotis refiriendo la disminución de la expresión de la trombospondina-1, factor inhibitorio de la angiogénesis en muestras de pterigión, provee los fundamentos para explicar la etiopatogenia del pterigión en base a mecanismos relacionados con la angiogénesis. Considerando que este proceso se

debe a un desbalance entre moléculas pro y anti-angiogénicas, ofrece al médico una nueva perspectiva terapéutica para crear un modelo de tratamiento basado en fármacos que puedan inhibir los factores pro-angiogénicos o bien estimular los factores inhibidores de la angiogénesis.

4. TERAPIA CON AGENTES ANTI-VEGF EN PATOLOGÍA OCULAR.

Debido a que existe evidencia creciente que el VEGF es un regulador importante de la angiogénesis, el factor de crecimiento vascular endotelial se ha convertido en el blanco de tratamiento en los desórdenes oculares en los que se piensa que el incremento de la angiogénesis es el principal responsable. Este proceso fisiopatológico caracteriza principalmente a la retinopatía diabética y a la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE). La mayor fuente de información relativa a la terapia anti-VEGF procede de estudios para tratar estas entidades de la retina. Los tres agentes anti-VEGF que se emplean actualmente para el tratamiento de los trastornos neovasculares oculares difieren en la especificidad de unión a las diferentes isoformas del VEGF, lo cual repercute directamente en la eficacia y seguridad. Estos tres agentes son: el pegaptanib sódico, el ranibizumab, el bevacizumab y el aflibercept ⁽⁴⁹⁾.

4.1. PEGAPTANIB.

El pegaptanib (Macugen; OSI/Eyetech Pharmaceuticals, New York, New York, USA) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) ⁽⁵⁰⁾. Pegaptanib es un ligando de oligonucleótido de RNA, un aptámero, que se une a la forma VEGF₁₆₅, con gran especificidad y afinidad, pero que no se une a otras isoformas de VEGF ⁽⁵¹⁾. El pegaptanib se une cerca del dominio

de unión a la heparina del VEGF, así previene al VEGF₁₆₅ y a isoformas mas largas de unirse a los receptores de VEGF. La investigación básica en roedores con este medicamento demostró que la administración intravítrea inhibió la adhesión leucocitaria, la neovascularización retiniana patológica y los fenómenos de fuga vascular ⁽⁵²⁾. A la fecha, se ha demostrado que la administración intra-vítrea de pegaptanib a intervalos de 6 semanas por un periodo de 48 semanas es efectiva al conseguir una disminución moderada en pérdida de líneas de visión comparada con placebo. Los reportes comunican una diferencia pequeña pero favorable de mejoría o de estabilización de la visión (ganancia de >0 letras) tratados con 0.3mg/mL de pegaptanib comparados con placebo. Sin embargo, aún en los ojos tratados, hubo una tendencia al incremento del tamaño de la lesión retiniana y al incremento de la fuga con el tiempo. ⁽⁵⁰⁾ La dosis habitual empleada de pegaptanib es de 0.3 mg/mL, la vida media en el vítreo es de 3.9 días y la vida media en la circulación sistémica es de 10 días ⁽⁴⁹⁾.

4.2. RANIBIZUMAB.

Ranibizumab, conocido formalmente como fluFAB V2, (Lucentis, Genentech, Inc. South Francisco, California, USA), es un fragmento de anticuerpo que se une e inhibe todas las formas identificadas del VEGF, incluyendo las formas VEGF₁₆₅, VEGF₁₂₁ y el VEGF₁₁₀ ⁽⁵³⁾. El ranibizumab es una molécula quimérica que incluye una secuencia de no-unión humana, la cual la hace menos antigénica en primates, y un paratopo de alta afinidad derivado de ratón, el cual se une al VEGF ⁽⁵⁴⁾. El ranibizumab fue diseñado específicamente para tratar la DMRE, aprobado por la FDA para este uso en junio del 2006, mediante la manipulación de la estructura del anticuerpo murino

monoclonal, del cual el bevacizumab fue obtenido. El proceso de diseño del ranibizumab incluyó el uso de un fragmento de anticuerpo, disminuyendo la vida media sistémica y eliminando la región constante del anticuerpo de longitud completa, con la idea potencial de disminuir la inflamación cuando se inyectara dentro del ojo ⁽⁵⁵⁾. Algunos aminoácidos específicos fueron sustituidos para maximizar la afinidad de unión del ranibizumab al VEGF, la cual es aproximadamente 100 veces mayor a la del bevacizumab, con la perspectiva de que este cambio en la molécula originara mejores resultados clínicos al compararse con el bevacizumab. La dosis empleada de ranibizumab es de 0.5 mg/ml.

Los estudios *in vitro* demostraron la habilidad del ranibizumab para inhibir la proliferación de células endoteliales capilares en respuesta a la estimulación con VEGF₁₆₅. Este estudio dio la pauta para el uso clínico de la molécula. Usando anticuerpos marcados con yodo, Mordenti y colaboradores confirmaron la distribución del ranibizumab en monos Rhesus después de inyección intravítrea bilateral. Dentro de la primera hora después de la inyección, la molécula se encontraba en toda la retina. En los días 1 y 4, el ranibizumab estaba distribuido uniformemente en todas las capas de la retina, incluyendo el epitelio pigmentario adyacente a la coroides. La acumulación del ranibizumab en el EPR, sugería que la membrana de Bruch podría actuar como una barrera a la difusión en ojos sanos. La dosis habitual de ranibizumab es de 1.25 mg/dL, su vida media intravítrea es de 9 días y en la circulación sistémica es de 0.09 días ⁽⁵⁵⁾.

Varios estudios han demostrado que la terapia con ranibizumab está asociada con mejoría en la visión. En promedio los pacientes tratados con ranibizumab han ganado 1-2 líneas de visión en el transcurso del primer año de tratamiento (promedio de inyecciones: 12) ⁽⁵³⁾.

4.3. BEVACIZUMAB.

El bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) es un anticuerpo recombinante, humanizado monoclonal con un peso de molecular de 149kD que se une e inhibe la actividad biológica de todas las isoformas del VEGF humano. La FDA lo aprobó en febrero 2004 para el uso en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; ha recibido además aprobación para su uso en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas ⁽⁵⁶⁾. Recientemente ha sido descrito su uso intravítreo “off label” para el tratamiento de pacientes con DMRE y con edema macular ⁽⁵⁷⁾ Esta molécula tiene dos dominios de unión al VEGF, el ranibizumab tiene uno (**Figura 2**).

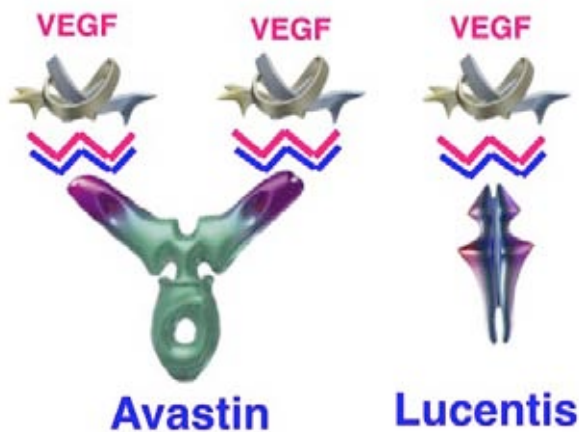


Figura. 2. La molécula de avastin (bevacizumab) posee dos sitios de unión al VEGF, en cambio, lucentis (ranibizumab) solo posee un sitio. Ferrara N, Davis-Smyth T: The biology of vascular endothelial growth factor. 1997 *Retinal Physician* 18:4-25,

En la retina humana, aún no es claro si la molécula se distribuye completamente dentro de las capas retinianas o si el efecto inhibitor es únicamente localizado al vítreo y en capas retinianas internas. Los anticuerpos de longitud completa generalmente tienen vidas medias sistémicas más largas que los fragmentos, así pues, se puede asumir que la vida media del bevacizumab en el ojo y en la circulación es más larga que el ranibizumab después de la inyección intravítrea. La diferencia entre la vida media de estas dos moléculas tiene implicaciones en cuanto a las dosis, frecuencia de inyección y los efectos tóxicos sistémicos ⁽⁵⁸⁾. La evidencia actual justifica el uso "off-label" de este medicamento en el manejo de la maculopatía relacionada con la edad, donde se ha encontrado que la administración intravítrea es local y sistémicamente bien tolerada y está asociada con recuperación y estabilización de la agudeza visual en la mayoría de los ojos tratados, y además también se ha confirmado esta mejora clínica con estudios de tomografía óptica coherente y fluorangiografía retiniana ⁽⁵⁸⁾. La dosis empleada de bevacizumab es de 1.25 mg/ml, su vida media en el vítreo es de 6.7 días y en la circulación sistémica es de 20 días ⁽⁵⁷⁾

4.4. AFLIBERCEPT.

Nuevas terapias anti-VEGF se encuentran en desarrollo, así, el aflibercept ha sido recientemente aprobado por la FDA, (noviembre 2011) ⁽⁵⁹⁾. Esta molécula es una proteína compuesta de dominios extracelulares únicos del receptor del VEGF unidos a un fragmento de la inmunoglobulina G-1 humana. Esta interacción prolonga la vida media de esta molécula. Similar al ranibizumab, el aflibercept se une a todas las isoformas del VEGF con una afinidad 10 veces más alta que el ranibizumab. Esta molécula también se une al factor de crecimiento placentario ⁽⁶⁰⁾. La dosis aprobada del

aflibercept es de 2 mg cada 8 semanas después de haber recibido una dosis previa inicial de 3 inyecciones intravítrea mensuales. La evidencia actual de dos ensayos clínicos, mostró que el régimen terapéutico de aflibercept no fue inferior a la dosis mensual del ranibizumab. Casi todos los ojos (95%-96%) tratados en el régimen de aflibercept tuvieron los mismos resultados que en el grupo de ranibizumab (94%). Los pacientes en el grupo de aflibercept tuvieron una media de 6.9 a 10.9 letras de agudeza visual comparada con una ganancia media de 8.1 letras en el grupo de ranibizumab ⁽⁶¹⁾.

5. SEGURIDAD DE LOS AGENTES ANTI-VEGF.

Los hallazgos en estudios básicos complementan la experiencia clínica para entender la toxicidad de los agentes anti-VEGF a nivel tisular. La evidencia actual muestra que estos fármacos han demostrado buena tolerancia ocular.

5.1. SEGURIDAD OCULAR.

Además de los riesgos conocidos inherentes al procedimiento de la inyección intraocular independientemente del agente que se esté empleando, los principales eventos adversos asociados al medicamento anti-VEGF que se han descrito son los siguientes:

PEGAPTANIB. No se han reportado problemas oculares relacionados a este agente anti-VEGF. Los investigadores atribuyen más efectos adversos relacionados al procedimiento de la inyección intraocular ⁽⁶²⁾.

RANIBIZUMAB. El principal efecto adverso ocular asociado con la aplicación del ranibizumab es la inflamación ocular con una frecuencia que varía entre el 0.9% al 2.1% ⁽⁶³⁾.

BEVACIZUMAB. En estudios retrospectivos la frecuencia de uveítis severa varió entre 0.09%⁽⁶⁴⁾ al 0.4%⁽⁶⁵⁾. Sin embargo otro estudio que midió el flare en cámara anterior antes y después de la aplicación intravítrea de bevacizumab, encontró una reducción significativa en el flare de la cámara anterior a una semana después de la aplicación del agente comparada a la medición basal, sugiriendo que en este contexto el bevacizumab estuvo asociado con una reducción en la inflamación a corto plazo ⁽⁶⁶⁾.

A pesar de que la evidencia proporcionada por ensayos clínicos sugiere que mas allá de las complicaciones inherentes al procedimiento de inyección intravítrea, la aplicación de estos medicamentos no ha mostrado ocasionar reacciones oculares graves secundarias al mecanismo anti-VEGF de estos agentes, poco es conocido acerca de los efectos clínicos a largo plazo de la inhibición del VEGF en la función de la retina, ya que mas allá de la medición de la agudeza visual, no se realizan en forma rutinaria otras mediciones más específicas de la función retiniana. Es necesaria en un futuro la realización de ensayos clínicos encaminados a evaluar los aspectos de seguridad y efectos tóxicos a largo plazo de la aplicación intravítrea de estos agentes ⁽⁶⁷⁾.

5.2. SEGURIDAD SISTÉMICA.

Los múltiples procesos fisiológicos en que el VEGF interviene, genera la preocupación si su inactivación podría acarrear consecuencias sistémicas serias. Por ejemplo, los efectos adversos que acompañan al uso del bevacizumab intravenoso en los regímenes de quimioterapia, incluyen hipertensión, proteinuria, hemorragia, perforación gastrointestinal y eventos tromboembólicos ^(68 y 69). A pesar de que el riesgo debería reducirse con las bajas dosis usadas para la administración intravítrea, estos agentes finalmente son eliminados a través de la circulación sistémica ⁽⁶²⁾. Ha sido advertido por varios autores que la ruptura en la barrera hematoretiniana que acompaña a los trastornos de neovascularización ocular puede incrementar la tasa de salida del medicamento fuera del ojo hacia la circulación general y provocar mayor exposición sistémica. ⁽⁷⁰⁾.

PEGAPTANIB. Durante los tres años de experiencia en los ensayos VISION ⁽⁷¹⁾, no ha habido reportes de efectos sistémicos secundarios al uso de pegaptanib intravítreo. No hubo cambios en la presión sistólica ni diastólica de los sujetos en el estudio. No hubo incremento de los efectos tromboembólicos y en general el riesgo fue similar al del grupo que estaba recibiendo placebo. No incremento en el número de muertes o bajas del estudio debido a los efectos adversos han sido reportados ⁽⁶²⁾.

RANIBIZUMAB. En general la incidencia de eventos sistémicos adversos con el uso de ranibizumab es baja, pero el aparente incremento de las hemorragias no oculares y los eventos trombo-embólicos sugieren riesgos con el uso de este agente. ⁽⁶²⁾, En el estudio MARINA se presentaron hemorragias no oculares en un 9% de los casos comparados con el 5.5% del grupo placebo. En el ensayo de ANCHOR una más alta incidencia de hemorragias no oculares fue evidente al año de tratamiento, 5.8% en el grupo de ranibizumab vs 2.1% en el grupo placebo ^(72 y73).

BEVACIZUMAB. Como se ha descrito previamente, mucha de la información disponible relacionada a la seguridad proviene de ensayos no controlados ⁽⁷⁴⁾. En una encuesta de efectos adversos hecha a los médicos que aplican esta terapia, los efectos adversos reportados fueron: incremento en la presión arterial (0.21%), eventos vasculares cerebrales (0.07%), trombosis venosa profunda (0.01%), algunos ataques de isquemia transitoria, con dos muertes entre más de 5000 pacientes tratados ⁽⁷⁵⁾. En un estudio más reciente, que incluyó a 1173 pacientes que recibieron terapia con bevacizumab en varias instituciones latinoamericanas, los efectos sistémicos reportados fueron: elevación de la presión arterial (0.59%), eventos vasculares

cerebrales (0.5%), infarto al miocardio (0.4%), aneurismas ilíacos (0.17%) y cinco muertes ⁽⁶⁴⁾. Los reportes individuales de pacientes que han recibido bevacizumab intravítreo varían. En un estudio que incluyó 45 pacientes, no se observaron efectos a largo plazo en la presión arterial ⁽⁷⁶⁾, mientras que en otro estudio donde se incluyeron 53 ojos de 50 pacientes con DMRE, observaron un incremento del promedio basal de la presión sistólica de 131 mm Hg a 148 mm Hg a los tres meses ⁽⁷⁷⁾. Dos estudio recientes han comparado pacientes normo tensos y pacientes con hipertensión en tratamiento. Todos ellos recibieron una sola inyección intravítrea de bevacizumab en un ojo. Ambos grupos tuvieron una elevación en la presión sistólica y diastólica. En los pacientes normo tensos la tensión arterial retornó a niveles normales después de las 6 semanas de la inyección ^(78,79).

La hipertensión es uno de los efectos adversos más reconocidos secundario al uso del bevacizumab intravenoso, se cree que es el reflejo de la pérdida de la regulación positiva de la sintasa del óxido nítrico, mediada a través del VEGF, que tiene como expresión la disminución de la vaso-dilatación ⁽⁸⁰⁾, Spaide y colaboradores describen varios eventos trombóticos entre 266 pacientes tratados con bevacizumab intravítreo ⁽⁸¹⁾.

Los ensayos clínicos realizados a gran escala, han demostrado que el pegaptanib tiene un perfil excelente de seguridad, con ningún efecto adverso ocular y/o sistémico atribuible a la inhibición del VEGF. En general, la seguridad del ranibizumab también ha sido establecida, sin embargo un incremento en el riesgo de hemorragias no oculares y la posibilidad de signos de infarto lo sitúan como un fármaco anti-VEGF

con potenciales efectos adversos graves. A pesar el uso generalizado del bevacizumab como un agente intravítreo, la seguridad en su aplicación no ha sido adecuadamente establecida y aguarda validación formal a través de ensayos clínicos controlados. Dado que las terapias antiangiogénicas son todavía novedosas, se espera que sus perfiles de seguridad sean delimitados más adelante. Como es de esperarse en el caso de nuevos fármacos, generalmente los efectos adversos son detectados en la fase de fármaco-vigilancia post-mercadeo cuando un mayor número de pacientes está expuesto al agente farmacológico ⁽⁶⁷⁾.

6. AGENTES ANTI-VEGF EN PATOLOGÍA DEL SEGMENTO ANTERIOR.

Como se ha revisado, la inhibición del VEGF con agentes anti-VEGF el bevacizumab ha demostrado ser un tratamiento exitoso en padecimientos con anomalías vasculares de la coroides y retina. Los factores pro-angiogénicos, principalmente el VEGF determina una función muy importante en los trastornos del segmento anterior del ojo que cursan con procesos de neovascularización. Nuevos vasos de crecimiento en la córnea puede ocasionar deterioro en su transparencia y en la agudeza visual. La neovascularización del iris (rubeosis iridis) en el ángulo de filtración del humor acuoso en la cámara anterior causado por retinopatías isquémicas, evoluciona a glaucomas neovasculares con pérdida importante de la agudeza visual. En el caso del pterigión, éste se caracteriza por una proliferación fibrovascular y como hemos ampliamente descrito, la angiogénesis interviene en una decisiva en su etiopatogenia. El propósito del siguiente capítulo es describir y analizar la experiencia que se ha reportado en la literatura con el uso de terapia anti-angiogénica en el manejo del pterigión primario y recidivante.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Dondaldson KE, Alfonso EC. Management of Pterygium. Contemporary Ophthalmology. 2003; 2: 1-8.
2. Hirst LW: The treatment of pterygium. Surv Ophthalmol 2003; 48:145-180.
3. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. Br J Ophthalmol 1984; 68:343-46.
4. Solomon A, Li DQ, Lee SB, Tseng SC. Regulation of collagenase, tromelysin and urokinase-type plasminogen activator in primary pterygium body fibroblasts by inflammatory cytokines. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 41 (8): 2154-2163.
5. Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, Tsai FJ. Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. Mol Vis, 2007. 13:1436-1440.
6. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor-beta and tumor necrosis factor-alpha in the pterygium. Acta Histochem. 1996. 98(2):195-201.
7. Tseng SCG. Concept and application of limbal stem cells. Eye 1989; 3:141-57.
8. Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, *et al.* Pterygium and dry eye. Ophthalmologica 2001; 215:209-11.
9. Rajiv, Mithal S, Sood AK. Pterygium and dry eye – a clinical correlation. Indian J Ophthalmol 1991; 39:15-6.

10. Abelson MB, Ousler Gw erd, Nally LA, Welch D, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye population *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1121-1125.
11. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakenfield D, The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999. 10(4):282-288.
12. Garfias Y, Bautista-De Lucio VM, García C, Nava A, Villalvazo L, Jiménez-Martínez MC. Study of the expression of CD30 in pterygia compared to healthy conjunctivas. *Mol Vis*. 2009; 15:2068-73.
13. Ruitter DJ, Schlingemann RO, Westphal JR, et al. Angiogenesis in wound healing and tumor metastasis. *Behrin Inst Mitt* 1993; 92:258.271
14. Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 1998; 4:336-340
15. Kaiser PK, antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 543-548.
16. Bressler SB, Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology. Suppl.* 2009; 116:S1-S7.
17. Di Girolamo N, Wakefield D et al. UVB-Mediated Induction of Cytokines and Growth Factors in Pterygium Epithelial Cells Involves Cell Surface Receptors and Intracellular Signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47:2430–2437.
18. Prashant G, Pathogenesis of pterygium: role of Eph receptors and ligand ephrins. *Can J Ophthalmol* 2009 44:138–40.

19. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219(4587):983-5.
20. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-858.
21. Leung DW, Cachianes G, Klagsbrun M, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246 (4935):1306-9.
22. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581-611.
23. Baffert F, Le t, Sennino B, et al. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H547-59.
24. Storkebaum E, Lambrecht D, Dewerchin M, et al. treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci*. 2005;8(1):85-92.
25. Marners AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005;167(5):1451-9.
26. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.

27. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV et al. the carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J. Biol Chem* 1996;271:778-95.
28. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
29. Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Ezyme Protein* 1996;49:117-37.
30. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem biophys Res Commun.* 1993;193(2):631-8.
31. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, et al. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res.* 2003;969 (1-2): 195-204.
32. Kim I, Ryan AM, Rohan R, Amano S, Aguilar S, Miller JW, Adamis AP, Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol vis Sci*, 1999, 40(9):2115-2121.
33. Gogat K, Le gat L, Van den Berghe L, Marchant D, Kobetz A, Gadin S, Gasser B, Quéré I, Abitbol M, Menasche M. VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (1):7-14.
34. Philipp W, Speicher L, Humpel C, Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(9):2514-2522.

35. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekyama E, et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:18751-6.
36. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
37. Seifert P, Sekundo W. Capillaries in the epithelium of pterygium. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(1):77-81.
38. Livezeanu C, Mihaela M, Manescu R, Mocanu C, Craioiu S. Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium. *Rom J Morphol Embriol* 2011; 52(3):837-844.
39. Lee PP, Hwang JJ, Mead L, Ip MM, Functional role of matrix metalloproteinases (MMPs) in mammary epithelial cell development, *J Cell Physiol*, 2001, 188(1):75-88.
40. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1 *Eye* (2007) 21, 1095–1101
41. Lee DH, Cho HJ, Kim JT: Expression of Vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001; 20:738-742.
42. Di Girolamo ND, McCluskey P, et al: Expression of MMPs and TIMPs in Human Pterygia and Cultured Pterygium Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:671–679.
43. Roberts DD, Regulation of tumor growth and metastasis by thrombospondin-1, *FASEB J*, 1996, 10(10): 1183-1191.

44. Taraboletti G, Roberts D, Liotta LA, Giavazzi R, Platelet thrombospondin modulates endothelial cell adhesion mobility, and growth: a potential angiogenesis regulatory factor. *J Cell Biol*, 1990, 111(2):765-772.
45. Jin J, Guan M, Sima J, Gao G, Zhang M, Liu Z, Fant J, Ma J, Decreases pigment epithelium-derived factor and increases vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea*, 2003, 22(5):473-477.
46. Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, Herbert M, Bar-Dayana Y. Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res*, 2002,25(1):17-22.
47. Van Setten G, Aspiotis M, blalock TD, Grotendorst G, Schultz G, Connective tissue growth factor in pterygium: simultaneous presence with vascular endothelial growth factor – possible contributing factor to conjunctival scarring. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003, 24(2):135-139.
48. Gebhardt M, Mentlein R: Differential Expression of Vascular Endotelial Growth Factor Implies the Limbal Origin of Pterygia. *Ophthalmology* 2005; 112:1023–1030.
49. Ciulla TA, Rosenfeld. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(3):158-65.
50. Gragoudas ES, Adamis AJP, Cunningham ET Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-2816.

51. Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (eye001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002; 22:143-52.
52. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF165-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003; 198:483-9.
53. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:726-33.
54. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:338-46.
55. Mordenti J, Buthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999; 27:536-44.
56. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9
57. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112:1035-1047.

58. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.
59. US Food And Drug Administration. FDA approves Eylea for eye disorder in older people. November 18, 2011: available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280601.htm>. Accessed December 4, 2011.
60. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, et al. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:1573-80.
61. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:667-8.
62. Apte RS, Modi M, Masonson H, et al. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1702-12.
63. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14):1432-44.
64. Wu L, Martínez Castellanos MA, Quiroz Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):81-7.

65. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, et al. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2000 injections. *Reina*. 2009; 29(3):313-8.
66. Kiss C, Michels S, Prager F, et al. Evaluation of anterior chamber inflammatory activity in eyes treated with intravitreal bevacizumab. *Retina* 2006; 26(8):877-81.
67. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol*. 2011; 56(2):95-113.
68. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005; 69 (suppl 3):25-33
69. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(16):1233-9.
70. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA, Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA*. 2005; 293(12):1509-13.
71. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al For the VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical trial group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third year safety results of the V.I.S.I.O.N. trial. *Br. J. Ophthalmol*. 2008; 92(12):1606:11.
72. Rosenfeld Pj, Brown DM, Heier JS, et al for the MARINA Study group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.

73. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65, e5.
74. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(1):59-65.
75. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international Intravitreal Bevacizumab safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(11):1344-9.
76. Kernt M, Neubauer AS, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007; 85(1):119-20.
77. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26(5):495-511.
78. Lee K, Yang H, Lim H, et al. A prospective study of blood pressure and intraocular pressure changes in hypertensive and nonhypertensive patients after intravitreal bevacizumab injection. *Retina*. 2009; 29(10):1409-17.
79. Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, et al. The effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) administration on systemic hypertension. *Eye*. 2009; 23(8):1714-8.
80. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signaling-in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):359-71.

81. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26(4):383-90.

TERCERA PARTE.

CAPÍTULO III.- TERAPIA ANTI-VEGF COMO UNA TERAPIA ADYUVANTE POTENCIAL EN EL MANEJO DEL PTERIGIÓN.

La angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, ejerce un papel importante en muchas patologías oculares. En las dos últimas décadas de investigación relacionada a la angiogenesis, una gran variedad de sus moléculas reguladoras han sido identificadas. El descubrimiento de algunos factores antiangiogénicos ha proporcionado las bases para el desarrollo de terapias novedosas. Como se ha descrito en el capítulo anterior, la mayoría de la investigación de la terapia antiangiogénica ha sido llevada a cabo en patología de la retina, pero las nuevas evidencias postulan que la terapia antiangiogénica puede ser extendida a más áreas de la oftalmología ⁽¹⁾.

No se conoce aún el mecanismo exacto del proceso de la neovascularización ocular, por lo tanto, no existe hasta la fecha una terapia específica y satisfactoria para dicho proceso ⁽²⁾.

El pterigión se caracteriza por la invasión corneal por un tejido fibrovascular proveniente de la conjuntiva bulbar. Su tratamiento todavía es controversial, con algunos procedimientos quirúrgicos que se consideran como el estándar de oro ⁽³⁾. En este capítulo se presentará una revisión de la literatura acerca de la experiencia por diversos autores del uso de los antiangiogénicos en el manejo del pterigión .

1. TRATAMIENTO DEL PTERIGIÓN.

A la fecha, el manejo médico y quirúrgico del pterigión representa un desafío para los oftalmólogos. El tratamiento médico está encaminado a proporcionar alivio sintomático y temporal a los pacientes afectados, sin embargo si se desea un tratamiento definitivo, habrá que optar por el tratamiento quirúrgico. El principal propósito de la cirugía del pterigión es prevenir su recidiva. A pesar de la disponibilidad de una extensa variedad de técnicas quirúrgicas y medicamentos adyuvantes, la tasa de recurrencia varía desde 50 a 80% cuando se emplea la técnica de escisión simple y ésta baja hasta un 15% cuando se emplean técnicas quirúrgicas más avanzadas ⁽⁴⁾. Dentro de éstas, el trasplante de membrana amniótica y el auto-injerto conjuntival son de las técnicas que se consideran en la actualidad con el mayor grado de éxito. No obstante la evolución y las modificaciones en las técnicas quirúrgicas empleadas en el manejo del pterigión, la recidiva continúa siendo un factor que limita su éxito ⁽⁵⁾. Para reducir el porcentaje de recidiva, se han usado terapias adjuntas como Mitomicina C, la Beta-terapia, el 5 fluoracilo y más recientemente el interferon-alfa A pesar de que lo que se pretende con el uso de estas sustancias es modular el proceso de cicatrización, la experiencia ha demostrado que sus efectos secundarios pueden ser adversos en la superficie ocular al paso del tiempo ^(6, 7,8)

2. MODULACIÓN DE LA ANGIOGENESIS EN EL PTERIGIÓN.

A pesar de que históricamente se ha descrito al pterigión como un proceso degenerativo, éste muestra una fuerte asociación con procesos inflamatorios y proliferación fibrovascular ⁽⁹⁾.

Ya que el pterigión está compuesto de tejido fibrovascular proliferante, este requiere para su formación y progresión de neovascularización, como hemos visto muchas moléculas que regulan positivamente la angiogénesis han sido identificadas en especímenes de pterigión, sugiriendo que los factores de crecimiento están involucrados, directa o indirectamente en su patogénesis ^(10,11). Se ha señalado anteriormente que el factor más sobresaliente en el proceso de la angiogénesis, es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La disminución de los factores inhibitorios de la angiogénesis, combinado con el incremento de los factores estimuladores de la misma, han sido postulados a ser el mecanismo etiopatogénico en la génesis del pterigión. El hallazgo de la abundante expresión del VEGF en tejido del pterigión ha llevado al desarrollo de la terapia anti-VEGF encaminada a inducir regresión de los vasos sanguíneos en el pterigión o bien prevenir su recurrencia después de su remoción quirúrgica ^(12,13).

3. TERAPIA ANTI-VEGF Y PTERIGIÓN.

Dado que se ha establecido la función de la angiogenesis como factor etiopatogénico en la cadena causal del pterigión ⁽¹⁴⁾, debe pensarse que la inhibición directa de esta molécula pudiera ayudar en el control y regulación de la angiogénesis en el pterigión ⁽¹⁵⁾. Tomando juntos todos los antecedentes al respecto de la angiogénesis y el pterigión, podríamos formular la hipótesis de que la administración local de terapia anti-VEGF podría inducir regresión o prevenir la recurrencia después de la cirugía. Hosseini y colaboradores ⁽¹⁶⁾ mencionan que este supuesto se debe comprobar a través de la elaboración de cuidadosos ensayos clínicos y postulan tres posibles escenarios para probar esta hipótesis.

1. Aplicación subconjuntival o tópica de terapia anti-VEGF en etapas tempranas del pterigión y observación del curso clínico.
2. Aplicación subconjuntival ó tópica de terapia anti-VEGF como terapia adyuvante combinada con tratamiento quirúrgico.
3. Aplicación subconjuntival ó tópica de terapia anti-VEGF en etapas tempranas de recidiva del pterigión para inhibir el crecimiento.

De acuerdo a estos tres posibles escenarios, en la siguiente parte de este capítulo se hará una descripción de los hallazgos descritos en la literatura del uso de la terapia anti-VEGF en el pterigión.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.

Se realizó una búsqueda en internet utilizando los buscadores MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Cochrane hasta diciembre 2013. Dicha búsqueda se enfocó a las siguientes palabras clave: “bevacizumab y pterigión”, “avastin y pterigión”, “terapia antiangiogénica y pterigión”. Solo se seleccionaron artículos escritos en inglés, francés o español. No se establecieron límites en cuanto a la dosis de antiangiogénico utilizado o tiempo de seguimiento.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión.

1. Ensayos clínicos controlados.
2. Pacientes portadores de pterigión incluyendo el siguiente espectro.- pterigión primario, pterigión recidivante, pterigión recidivante inminente.
3. Empleo tópico o subconjuntival del agente anti-angiogénico, con o sin cirugía.
4. Comparación del agente anti-VEGF con control.
5. Al menos uno de las siguientes variables de desenlace: cuantificación de recurrencias y/o complicaciones. A continuación se enumeran los principales hallazgos de los artículos encontrados y que cumplieron los criterios de inclusión. Se han dividido en tres secciones: Reportes de casos, artículos que emplean bevacizumab y artículos que emplean ranibizumab y se comentan según su orden cronológico. Se clasificaron como reportes de casos, aquellos estudios con 5 o menos sujetos incluidos. En la tabla siguiente se resumen los principales hallazgos de los reportes hallados en la literatura.

	SUJETOS	VARIABLES DE RESULTADO PRINCIPALES	MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO	RESULTADOS
EXPERIENCIA CON BEVACIZUMAB				
González-Treviño et al 2008 (22)	26 ojos de 26 pacientes. Pterigiones primarios. Sin cirugía.	Estadio clínico del pterigión	Infiltración de 6.5 mg de bevacizumab al cuerpo del pterigión.	Cambio de estadio progresivo a estadio estacionario
Razeghinejad et al 2010 (23)	30 ojos. 15 ojos grupo estudio. 15 grupo control. Técnica colgajo rotacional de conjuntiva	Tasa de recurrencia, hiperemia conjuntival y defectos corneales.	Infiltración subconjuntival de 1.25 mg de bevacizumab vs placebo.	Sin diferencias en la tasa de recidiva o sintomatología entre ambos grupos.
Fallah et al 2010 (24)	54 ojos, después de la escisión de pterigión + MMC. Técnica esclera descubierta. Recurrencia inminente.	Progresión media del tejido fibrovascular durante los tres meses de seguimiento	Gotas de bevacizumab (5mg/mL) + betametasona vs betametasona	La progresión fibrovascular fue más lenta en el grupo de bevacizumab en todas las etapas del estudio (p>0.01).
Fallah Tafti et al 2011 (25)	14 ojos con pterigión primario y 3 con recidivante.	Δ de involucro corneal como % total de la superficie corneal (por fotografía digital)	Inyección intralesional de 2.5 mg/ 0.1 ml de bevacizumab	Disminución estadísticamente significativa en el tamaño, pero sin relevancia clínica.
Banifetami et al 2011 (26)	44 ojos después de cx. . Técnica Colgajo rotacional	Tamaño horizontal del defecto epitelial corneal, eritema conjuntival, edema del colgajo, hemorragia, y fotofobia.	7.5 mg de bevacizumab vs solución salina al final de la cirugía.	Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Excepto la hiperemia conjuntival que fue mayor en el grupo bevacizumab en el primer día POP. (p<0.005)
Besharati et al 2011 (27)	22 pacientes pterigión primario y recidivante	Cambio en la vascularización y grosor del pterigión	0.2 cc de bevacizumab subconjuntival.	Disminución del área de vascularización y de la intensidad del color. Refiere utilidad.
Enkvetchakul et al 2011 (28)	74 pterigiones en 66 pacientes. Sin cirugía.	Síntomas y signos en pacientes sin pterigión.	Inyección intralesional de bevacizumab mg (1mg/0.04 mL)vs antazolina HCL 0.05 y tetrahidrozolina HCL 0.04	Reducción estadísticamente significativa de los síntomas y signos comparados con los del inicio en el grupo de bevacizumab.
Shenasi et al 2011 (29)	80 ojos después de resección de pterigión primario. Dos grupos. Técnica esclera descubierta.	Complicaciones y tasa de recidiva después de la cirugía	Infiltración subconjuntival de 1.25 mg/0.1 de bevacizumab vs placebo.	Tasa de recidiva grupo estudio vs placebo 57.6 vs 45.55. bien tolerado pero ineficaz para prevenir recidiva.
Leknanont et al 2012 (30)	80 pacientes. Aleatorización en 4 grupos. Recurrencia inminente	Severidad de la lesión (control fotográfico) y desarrollo de recidiva verdadera.	Infiltración subconjuntival de 1.25, 2.5 y 3.75 mg de bevacizumab vs placebo.	Disminución transitoria de la vascularización conjuntival de una manera dosis-dependiente.
Shanin et al 2012 (31).	41 pacientes. Terapia adyuvante. Técnica: autoinjerto conjuntival	Seguridad y eficacia. Tasa de recidiva.	1.25 mg/0.05 mL de bevacizumab al final de la cirugía vs. Placebo.	Sin diferencias en cuanto a la recidiva ente ambos grupos. Pérdida de injerto en grupo bevacizumab. Potencialmente perjudicial.
Ozurhan et al 2013 (32)	44 pacientes. Pacientes postoperados de pterigión recidivante. Dos grupos de estudio	Recidiva, neovascularización corneal y complicaciones postoperatorias.	Gotas de bevacizumab (5mg/mL) c/6 hrs por 2 meses vs. Lágrimas artificiales	No complicaciones ni recidivas en el grupo de estudio. El grupo control presentó 5 recidivas. Bevacizumab efectivo para prevenir neovascularización corneal.
Bayar et al 2013 (33)	23 pacientes amenaza inminente de recurrencia. Autoinjerto conjuntival.	Tasa de recidiva verdadera. Fotografías digitales.	Infiltración repetida (promedio 2) bevacizumab subconjuntival 2.5mg/0.1mL	Sólo una recidiva del total de pacientes incluidos. Efectivo para prevenir recidivas.
Ozsuctu et al (34)	90 pacientes. Pterigión primario. Cirugía colgajo conjuntival. Cuatro grupos de estudio	Tasa de recidiva a los nueve meses de seguimiento.	Grupo A - Solo cirugía. Grupo B - MMC transax. Grupo C - 2.5mg/0.1ml bevacizumab subconj.	Menor tasa de recidiva en los grupos que recibieron terapia adyuvante con MMC o bevacizumab. Este es efectivo para prevenir recidivas.
EXPERIENCIA CON RANIBIZUMAB				
Galor et al 2010 (35)	10 pacientes, dos grupos. Técnica autoinjerto conjuntival	Seguridad, tolerabilidad.	0.5 mg/0.05 mL de ranibizumab previo a la cirugía vs aplicación al final de la cirugía	Tres recidivas en el grupo que recibió el ranibizumab antes de la cirugía. Buena tolerabilidad y seguridad.
Mandalos et al 2010 (36)	5 pacientes pterigión primario. Operados después de aplicación de ranibizumab	Seguridad.	0.3 mg subconjuntivales en la lesión de ranibizumab	Buena tolerabilidad. Sin cambios en la regresión de los vasos sanguíneos ni clínica ni por inmunohistoquímica.
Humeric et al 2013 (37)	Recurrencia etapas tempranas. 9 pacientes.	Hiperemia conjuntival y área de neovascularización corneal. Fotografías digitales.	Dosis única de 0.5/0.05 mL de ranibizumab inyectado en la zona de recidiva vs. Dosis múltiple (tres inyecciones)	Disminución de hiperemia conjuntival. El régimen de múltiples inyecciones no es superior al de inyección única.
REPORTES DE CASO				
Bahar et al (16)	Retrospectivamente 5 pacientes pterigión recidivante	Área de neovascularización corneal. Fotografía digital	Inyección doble de 2.5 mg/0.1 mL de bevacizumab intralesional	No regresión de los vasos corneales. No efectos secundarios ni sistémicos.
Wu et al (17)	Una paciente amenaza inminente recurrencia. Cx esclera descubierta.	Neovascularización corneal.	Bevacizumab tópico 25 mg/mL cuatro veces al día por tres semanas.	Regresión de neovascularización. Resolución de sintomatología. Efectivo en recurrencia inminente.
Mansour et al (18)	Tres pacientes. Antecedente de cirugía esclera descubierta	Neovascularización lecho quirúrgico	1. ml de ranibizumab (1) 2.5 mg bevacizumab (2) subconjuntivales	Regresión a la semana de la hiperemia en el lecho conjuntival. No efectos secundarios.
Teng.et al (19)	Un paciente con pterigión primario. No cirugía.	Irritación e hiperemia	Bevacizumab subconjuntival .25 mg/0.05	Regresión temporal y de corta duración de la hiperemia.
Saxena et al (20)	Un paciente con pterigión primario altamente vascularizado	Hiperemia conjuntival	Regimen de cuatro inyecciones subconjuntivales de 0.05 mL de bevacizumab (4mg/4ml)	Mejoría de agudeza visual y en la vascularización de la cabeza del pterigión. Regresión del pterigión. Buena tolerabilidad y no hubo efectos secundarios.
Nakasato et al (21)	4 pacientes pterigión primario. Ligamiento del cuello	Hiperemia conjuntival	Disminución de la irrigación. Aplicación subconjuntival 2.5mg/ mL bevacizumab.	Interrupción del flujo sanguíneo a la cabeza del pterigión. Técnica altamente efectiva.

5. REPORTE DE CASOS.

Bahar y colaboradores⁽¹⁶⁾ reportan en forma retrospectiva 5 casos de pterigiones recidivantes que recibieron dos dosis de 2.5mg/0.1 mL de bevacizumab subconjuntival con un mes de diferencia. Ellos evaluaron el área de la córnea cubierta por vasos de neovascularización por fotografía digital. No reporta efectos oculares o sistémicos después de la aplicación, sin embargo no observó regresión de los vasos corneales.

Wu y colaboradores⁽¹⁷⁾ administraron bevacizumab tópico (25 mg/mL) a una paciente de 53 años con pterigión recurrente inminente. La cirugía se había realizado dos meses antes con técnica de esclera descubierta y aplicación de mitomicina C transoperatoria. El medicamento se empleó cada 6 horas por tres semanas. Después de tres semanas de tratamiento, el medicamento produjo regresión prominente de la neovascularización limbal y conjuntival. Después de 6 meses de seguimiento, no se encontró recurrencia. Los síntomas se resolvieron en la paciente y no se presentó ningún fenómeno irritativo ni efectos sistémicos adversos. Ellos concluyen que el bevacizumab tópico a esa dosis, puede ser efectivo para prevenir la verdadera recurrencia en pacientes.

Mansour⁽¹⁸⁾ reporta el uso de bevacizumab y ranibizumab subconjuntivales en el tratamiento del pterigión. El autor reporta el uso de 0.1 mL de ranibizumab en el caso de un paciente de 65 años que persistía con hiperemia en el lecho del pterigión después de su remoción quirúrgica simple. En dos casos, reporta la aplicación subconjuntival de 0.1 mL (2.5 mg de bevacizumab). El primer caso en un paciente masculino de 72 años con escisión simple de pterigión, que presentaba hiperemia

importante en el lecho quirúrgico sin respuesta al tratamiento médico. El segundo caso, una paciente de 63 años con hiperemia en el lecho conjuntival después de la escisión simple de pterigión. En todos estos tres casos, Mansour reporta regresión a la semana de aplicación de una sola dosis subconjuntival del antiangiogénico, de los vasos conjuntivales en el lecho quirúrgico donde se encontraba el pterigión, sin encontrar efectos adversos a un tiempo máximo de seguimiento de 13 meses.

Teng ⁽¹⁹⁾ reporta un paciente que presentaba un pterigión primario nasal inflamado refractario al tratamiento tópico con nafazolina y lágrimas artificiales. Él aplicó una dosis subconjuntival de 1.25 mg/0.05 mL en la lesión. A la primera semana la irritación y la hiperemia presentaron una regresión casi total. Sin embargo a la segunda semana la lesión presentaba las mismas características antes de la aplicación del medicamento. Él concluye que este régimen de tratamiento ocasiona una regresión temporal y de corta duración en la vascularización e irritación en el pterigión primario.

Saxena y colaboradores ⁽²⁰⁾ reportan el caso de un paciente masculino de 25 años el cual se presentaba con un pterigión altamente vascularizado y con opacidades corneales. Al paciente le fue administrado un esquema de cuatro inyecciones de 0.05 ml de bevacizumab subconjuntival (4mg/mL) en el cuerpo del pterigión, con un intervalo de un mes cada una. A los seis meses de seguimiento, el paciente mostró mejoría en la agudeza visual y la vascularización de la cabeza del pterigión disminuyó 0.33 mm. Los vasos sobre la cabeza y el cuerpo del pterigión mostraron también una regresión. El medicamento fue bien tolerado y no hubo presencia de efectos colaterales.

Nakasato y colaboradores⁽²¹⁾ describen una técnica para tratar el pterigión mediante la combinación de la inyección subconjuntival de bevacizumab seguida del ligamiento de la lesión. A cuatro ojos de 4 pacientes se les inyectó 1.25 mg/0.05 mL de bevacizumab en la base del pterigión, y el cuello del pterigión fue ligado utilizando una sutura de seda 8-0. Ellos reportan que el flujo sanguíneo a la cabeza del pterigión cesó inmediatamente en todos los casos con desaparición total. En el caso del cuerpo, la vasculatura mostró regresión parcial. No se reportaron recidivas ni complicaciones durante el periodo de seguimiento. Ellos proponen esta técnica como procedimiento potencialmente efectivo para el tratamiento del pterigión.

6. EXPERIENCIA CON BEVACIZUMAB.

González-Treviño y colaboradores⁽²²⁾ reportan el uso del bevacizumab en el pterigión primario. Ellos incluyeron 26 ojos con pterigión con características de aspecto progresivo a los cuales se les inyectó en la lesión 6.5 mg de bevacizumab en el cuerpo del pterigión. El aspecto clínico del tejido fibrovascular fue analizado y comparado a las tres semanas de la aplicación. De los 26 ojos tratados, 23 respondieron al cambiar su estadio progresivo a estacionario (tasa de éxito de 88.46%). Este estudio es el primero descrito en la literatura en el que se evaluó y documentó la capacidad del anticuerpo monoclonal para modificar el estadio clínico del pterigión.

Razeghinejad y colaboradores⁽²³⁾ compararon en un estudio aleatorizado y prospectivo, las diferencias al aplicar una dosis subconjuntival de 1.25 mg de bevacizumab contra placebo (solución salina balanceada) en 30 ojos de 30 pacientes (15 ojos por grupo) al final de la cirugía de pterigión con un seguimiento posquirúrgico

de 6 meses en promedio. La técnica empleada en todos los casos fue un colgajo rotacional de conjuntiva. Los resultados demostraron que no hubieron diferencias entre la tasa de recurrencia, hiperemia conjuntival y defectos epiteliales corneales entre ambos grupos y los autores concluyen que una inyección transporeratoria de bevacizumab al final de la cirugía de pterigión empleando esta técnica de reconstrucción conjuntival, no tienen efecto en la tasa de recurrencia o en la sintomatología postoperatoria temprana.

Fallah y colaboradores⁽²⁴⁾ reportan en un ensayo clínico aleatorizado, la utilización de bevacizumab tópico (5mg/dl) dos veces al día por una semana, para el control de la recurrencia inminente del pterigión. Ellos incluyeron pacientes a los que se les había practicado cirugía de pterigión con técnica de esclera descubierta y aplicación de mitomicina C y que presentaron subsecuentemente inminencia de recurrencia del pterigión. De 54 pacientes, 26 recibieron gotas oculares con bevacizumab 5mg/ml dos veces al día y betametasona cuatro veces al día por una semana. Los otros 28 pacientes, recibieron solamente betametasona tópica cuatro veces al día por una semana. El seguimiento fue entre 3 a 6 meses. Los autores reportan falla en todos los casos, ya que el pterigión volvió a presentar crecimiento sobre la córnea, sin embargo ellos observaron que aquellos pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab tópico, mostraron una progresión más lenta de la recurrencia, comparados con aquellos que no lo recibieron. Ellos concluyen que el uso temporal de bevacizumab tópico es seguro y efectivo para retrasar la recurrencia.

Fallah Tafti y colaboradores ⁽²⁵⁾ evalúan en otro estudio el uso del bevacizumab intralesional en el pterigión primario y recurrente con el objetivo de disminuir su tamaño. Diecisiete pacientes con pterigión primario y tres con pterigión recidivante fueron incluidos. A todos se les administró una sola inyección intralesional de bevacizumab 2.5 mg/0.1 mL. Se realizaron tomas fotográficas para determinar el cambio de el involucro de de la vascularización corneal con el empleo de un software. Ellos reportan disminución en el tamaño del pterigión estadísticamente significativo entre las medidas preinyección y a la semana, al mes y a los tres meses. No reporta ninguna complicación local y/o sistémica ni cambios en la agudeza visual. A pesar de que los autores reportan cambios en el tamaño, ellos concluyen que esta disminución en el tamaño no es clínicamente importante.

Banifatemi y colaboradores ⁽²⁶⁾ analizaron y compararon en un ensayo clínico controlado, el efecto en la cicatrización después de la aplicación de bevacizumab subconjuntival en la cirugía de pterigión. Se incluyó pacientes a los que se les realizó cirugía de pterigión con colgajo rotacional conjuntival y se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió un total de 7.5 mg de bevacizumab, en dos aplicaciones, 5 mg/0.2 mL al final de la cirugía con una segunda aplicación de 2.5 mg al cuarto día posquirúrgico. La aplicación del agente anti-VEGF fue en fórnix inferior. Los resultados fueron comparados con un grupo control el cual recibió solamente 0.2 ml de solución salina balanceada. Las variables de desenlace evaluadas fueron defecto epitelial en milímetros, eritema conjuntival, edema del colgajo conjuntival, hemorragia conjuntival y fotofobia. Los resultados no mostraron ningún efecto adverso postoperatorio temprano en la cicatrización del colgajo conjuntival en el grupo que recibió bevacizumab y la

única diferencia entre los grupos fue que el grupo de bevacizumab presentó una mayor hiperemia conjuntival al primer día postoperatorio.

Besharati y colaboradores ⁽²⁷⁾ estudiaron el efecto clínico de la administración subconjuntival de bevacizumab en 22 pacientes con pterigión primario y recidivante. No es clara la dosis de bevacizumab empleada, refieren la aplicación de 0.2 cc. de bevacizumab. Ellos evaluaron el cambio en la vascularización y el grosor del pterigión con un seguimiento de 12 semanas. Sus resultados reportan disminución del área de vascularización y de la intensidad del color del pterigión concluyendo que el uso del bevacizumab subconjuntival es útil en el manejo de los pacientes con pterigión primario y recidivante.

Enkvetchakul y colaboradores ⁽²⁸⁾ en un ensayo clínico aleatorizado evaluaron y compararon la eficacia y seguridad de la inyección intralesional en pterigionos primarios de 2 mg (1mg/0.04 mL) de bevacizumab contra una combinación de antihistamínico y vasoconstrictor (antazolina HCL 0.05% y tetrahidrozoilina HCL 0.04%), teniendo como variables de respuesta los signos y síntomas. En el grupo de tratamiento, los autores observaron una reducción de síntomas y signos estadísticamente significativos entre los valores basales y hasta los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, no encontraron diferencias cuando se compararon ambos grupos en las diferentes etapas del estudio. Ellos concluyen que la aplicación de bevacizumab intralesional puede tener efectos terapéuticos en los síntomas y signos del pterigión por al menos 6 meses sin efectos oculares y/o sistémicos serios.

Shenasi y colaboradores ⁽²⁹⁾ contrastaron en un ensayo clínico aleatorizado la aplicación subconjuntival de 1.25 mg/0.1 ml de bevacizumab contra placebo (agua destilada) inmediatamente después de la escisión del pterigión primario, utilizando la técnica de esclera descubierta evaluando las complicaciones y tasa de recidiva. Ellos reportan una recidiva 57.6% y de 45.5% respectivamente para cada grupo al final del estudio y concluyen que la inyección subconjuntival del agente anti-VEGF es bien tolerada pero es ineficaz en prevenir la recidiva.

Lekhanont y colaboradores ⁽³⁰⁾ investigaron mediante un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego la eficacia y seguridad de la inyección subconjuntival en el tratamiento en la recurrencia inminente del pterigión. Se incluyeron 80 pacientes y se aleatorizaron en 4 grupos, el primer grupo recibió 1.25 mg de bevacizumab, el segundo 2.5 mg, el tercero 3.75 mg y el cuarto fue el grupo control. Los tres primeros grupos recibieron una sola dosis intralesional del medicamento y los cuatro grupos recibieron lubricantes tópicos y fluorometolona tópica al 0.1% cuatro veces al día por un mes. La gravedad de la lesión evaluada mediante control fotográfico y el desarrollo de una recidiva verdadera fueron las variables a analizar. Al tercer día, los autores reportan una disminución de la hiperemia conjuntival en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo este cambio se observó únicamente en los grupos 2 y 3 a la segunda y cuarta semana respectivamente. Una recurrencia verdadera se encontró en 62 pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos. Los autores concluyen que una sola inyección subconjuntival de bevacizumab disminuye en forma transitoria la vascularización conjuntival en pterigiones con inminencia de recidiva de una manera dosis-dependiente, sin prevenir una recidiva verdadera.

Shanin y colaboradores ⁽³¹⁾ indagaron mediante un ensayo clínico aleatorizado la seguridad y eficacia de la aplicación subconjuntival de bevacizumab intraoperatorio como terapia adyuvante. Se incluyeron 41 pacientes divididos en dos grupos: Grupo 1 (20 pacientes) recibió al final de la cirugía 1.25 mg/0.05 mL de bevacizumab subconjuntivalmente. El grupo 2 (grupo control, 21 pacientes) no recibió dosis alguna de antiangiogénico. En todos los casos se realizó escisión del pterigión con técnica de reconstrucción de autoinjero conjuntival. Al final del estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la recidiva, 4 en el grupo control y 2 en el grupo de tratamiento además de una pérdida del injerto en el grupo de tratamiento. Ellos concluyen que la inyección de bevacizumab no es de ayuda y puede ser perjudicial.

Ozgurhan y colaboradores ⁽³²⁾ a través de un estudio prospectivo evaluaron los resultados clínicos de la aplicación tópica de bevacizumab como terapia adyuvante al tratamiento quirúrgico del pterigión recidivante. Cuarenta y cuatro pacientes fueron incluidos y se dividieron en dos grupos. Grupo de estudio: 22 pacientes, recibió al mes después de la cirugía bevacizumab tópico (5mg/mL) cuatro veces al día por 2 meses; grupo control: 22 pacientes, recibió solamente lágrimas artificiales cuatro veces al día por 2 meses. El seguimiento fue por 6 meses y se evaluaron la recurrencia, la neovascularización corneal y complicaciones postoperatorias. No se encontró ninguna recurrencia ni evidencia de neovascularización corneal el grupo de estudio y se encontraron 2 recidivas en el grupo control y 5 pacientes desarrollaron neovascularización corneal. No se observaron complicaciones. Los autores concluyeron que la aplicación tópica de bevacizumab un mes después de la cirugía de

escisión en casos de pterigión recidivante es bien tolerada y efectiva para prevenir neovascularización.

Bayar y colaboradores ⁽³³⁾ evaluaron la eficacia y seguridad de la inyección subconjuntival de 2.5 mg/0.1 ml de bevacizumab en el tratamiento de la recidiva inminente del pterigión. El estudio incluyó a 23 pacientes quienes desarrollaron recidiva inminente después de cirugía de auto-injerto conjuntival. Se utilizaron fotografías digitales las cuales fueron evaluadas mediante software. Dentro de sus resultados ellos inyectaron un promedio de 2 inyecciones y solo un paciente evolucionó a recidiva verdadera. No hubo efectos secundarios locales ni sistémicos.

Ozsutcu y colaboradores ⁽³⁴⁾ compararon tres grupos de pacientes portadores de pterigión primario. A todos los pacinetes se les realizó cirugía de pterigión con colgajo conjuntival rotacional y posteriormente fueron divididos en tres grupos: Grupo A.- solamente se realizó el procedimiento quirúrgico; Grupo B.- 0.02% de mitomicina C, Grupo C- 2.5 mg/0.1 mL de bevacizumab, en el grupo B y C ambos medicamentos fueron aplicados al final de la cirugía. El periodo de evaluación fue durante 9 meses. Dentro de sus principales resultados ellos reportan una tasa significativamente más baja de recidiva en los grupos que recibieron terapia adyuvante y concluyen que la aplicación subconjuntival de bevacizumab puede disminuir la tasa de recidiva en la cirugía de pterigión cuando se emplea un colgajo rotacional.

7. EXPERIENCIA CON RANIBIZUMAB.

En un estudio fase 1, Galor y colaboradores ⁽³³⁾ evaluaron la seguridad y tolerabilidad del ranibizumab subconjuntival en pacientes con pterigión primario antes de ser intervenidos quirúrgicamente empleando la técnica de autoinjerto conjuntival. El estudio reclutó 10 pacientes y se dividieron en dos grupos. El grupo 1 (cinco pacientes) recibió 0.5 mg/0.05 mL de ranibizumab, mediante una inyección subconjuntival en el limbo, adyacente al pterigión tres días antes de la intervención quirúrgica y de la misma manera y dosis, el grupo 2 (cinco pacientes) recibió el medicamento pero al final de la cirugía. El seguimiento fue por seis meses y se valoraron la seguridad y la tolerabilidad del medicamento. El auto-injerto conjuntival permaneció intacto en 9 pacientes en los que se empleó suturas, sin embargo se encontró una dehiscencia en un paciente en el cual se empleó adhesivo tisular. Tres recidivas se presentaron en el grupo 1. Todos los demás pacientes permanecieron sin recidivas. No hubo complicaciones y el fármaco fue bien tolerado indicando que la aplicación del fármaco es bien tolerada en conjunto con el procedimiento quirúrgico.

En un estudio piloto, Mandalos y colaboradores ⁽³⁴⁾ estimaron el efecto de la aplicación subconjuntival de 0.3mg/0.03mL ranibizumab previa a la cirugía en 5 pacientes portadores de pterigión primario. La cirugía de los mismos fue realizada en distintos intervalos de tiempo: 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes y 2 meses después de la aplicación del medicamento. Cinco pacientes a los que no se les aplicó medicamento sirvieron como controles. Al tejido extirpado se le realizó además técnica de inmunohistoquímica. Los autores reportan que el fármaco fue bien tolerado sin efectos colaterales, sin embargo, no fueron observados ni la regresión de los vasos

sanguíneos en el lecho del pterigión después de la aplicación del ranibizumab ni tampoco se observaron diferencias en el número de vasos por inmunohistoquímica, concluyendo que la aplicación subconjuntival de ranibizumab a esta dosis no se asoció con ningún efecto colateral pero no tuvo efectos en la vascularización de los pterigiones.

Hurmeric y colaboradores ⁽³⁴⁾ estudiaron el efecto de una aplicación vs aplicaciones múltiples de inyecciones de ranibizumab subconjuntival en pacientes con una recurrencia de pterigión en etapas tempranas. El estudio incluyó a 9 pacientes y se dividió en dos grupos. Grupo 1, n=5, recibió 0.5mg/0.05 mL de ranibizumab inyectado adyacente a la zona de recidiva. El grupo 2, n= 4, recibió tres inyecciones a las mismas dosis y topografía (basal, 2 y 4 semanas). Las variables estudiadas incluyeron la hiperemia conjuntival y el área de neovascularización corneal. El tiempo de seguimiento fue de 6 meses. La hiperemia conjuntival mostró disminución desde el primer día post-aplicación en el grupo 1. El grupo 2, siguió un comportamiento parecido al grupo 1. En todos los pacientes la hiperemia fluctuó a lo largo del estudio. Los autores concluyen que el régimen de múltiples dosis no es superior al de una dosis única.

8. DISCUSIÓN.

Se ha visto la evolución que en un par de años que ha tenido el uso de la terapia anti-VEGF en el tratamiento del pterigión. En la tabla 1 se condensan los principales hallazgos de los estudios revisados. A continuación se analizan en forma particular las vías de administración, dosis, diagnósticos, frecuencia de aplicación y las rutas de aplicación de la aplicación de los agentes anti-VEGF como terapia adyuvante o primaria en el tratamiento del pterigión.

8.1. DIAGNÓSTICOS.

En esta búsqueda bibliográfica, pudimos encontrar tres diferentes diagnósticos: pterigión primario ^(22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 34, 35, 36), pterigión recidivante ^(25, 32, 37) e inminencia de recidiva de pterigión ^(24, 30, 33). Esta última condición es más probable que evolucione a una recidiva verdadera, y un pterigión recidivante es más problemático de enfrentar, ya que presenta un crecimiento fibrovascular más profuso y es de más difícil tratamiento quirúrgico que el pterigión primario ⁽⁴⁾.

8.2. BEVACIZUMAB COMO TERAPIA ADYUVANTE A LA CIRUGÍA.

El único factor que el cirujano puede controlar para evitar la recidiva de la lesión es el procedimiento quirúrgico. Algunos autores utilizan técnicas quirúrgica para el manejo del pterigión en las que es muy probable que la terapia adjunta con agentes anti-VEGF no tenga ningún efecto, pero esto es debido a la tasa de recidiva intrínseca al procedimiento quirúrgico ^(24, 29). En estos reportes, donde se empleó la técnica de esclera descubierta, los autores concluyen ineffectividad del fármaco para reducir la recidiva. Solo Mansour ⁽¹⁹⁾ empleando esta técnica en una serie de tres casos, reporta

éxito al disminuir la hiperemia conjuntival del lecho donde el pterigión fue escindido de forma simple. Por otra parte, en los trabajos en los que se empleó autoinjerto conjuntival como método quirúrgico^(31,35), los resultados no son consistentes. Shanin⁽³¹⁾ no encontró diferencias en cuanto a la recidiva cuando comparó con un grupo control y reporta la pérdida de un injerto. Él concluye que el empleo del bevacizumab puede ser perjudicial cuando se emplea esta técnica de reconstrucción conjuntival. Sin embargo, Galor⁽³⁵⁾ reporta buena tolerabilidad y ausencia de recidivas en el grupo que recibió el agente anti-VEGF. Siendo la técnica de autoinjerto conjuntival la que ha mostrado en la actualidad el mejor resultado quirúrgico, es necesario incrementar el número de estudios que valoren esta combinación de técnica quirúrgica con el uso de agentes anti-VEGF como terapia adyuvante para poder dar conclusiones más sólidas. Nakasato y colaboradores⁽²¹⁾ proponen una técnica quirúrgica poco convencional de ligamiento del cuello del pterigión combinada con terapia anti-VEGF con resultados favorables. De los estudios más recientes⁽³⁴⁾ en los que se comparó MMC y bevacizumab como terapia adyuvante combinada con cirugía de colgajo conjuntival contra un grupo control el bevacizumab mostró disminuir significativamente la tasa de recidiva.

8.3. USO SIN CIRUGÍA EN PTERIGIONES PRIMARIOS.

Diversos autores han aplicado ya sea tópica o intralesional, el agente anti-VEGF directamente al cuerpo del pterigión primario como medida terapéutica única con el fin de disminuir su vasculatura y tamaño^(19,22, 25, 27, 28). Sólo González-Treviño⁽²²⁾ y Saxena y colaboradores⁽²⁰⁾ reportan resultados favorables. Los demás autores mencionan cierta mejoría pero ésta es parcial y en algunos casos no es clínicamente significativa.

8.4. USO EN PTERIGIONES CON AMENAZA INMINENTE DE RECIDIVA.

Como se mencionó, este término implica un grado 3 de la escala propuesta por Tseng ⁽⁵⁾, que clínicamente se traduce en la presencia de tejido fibrovascular en el área de la escisión del pterigión, pero la córnea no se encuentra involucrada. En este escenario clínico, dos autores muestran sus resultados. Por una parte Fallah ⁽²⁴⁾ reporta que en ambos grupos, el de estudio y el control, presentaron recidivas verdaderas (grado 4), sin embargo en el grupo al que se le administró bevacizumab, la progresión fibrovascular fue significativamente más lenta. Leknanont ⁽³⁰⁾ por su parte, menciona que el bevacizumab ocasiona disminución transitoria de la vascularización conjuntival de una manera dosis-dependiente. En un reporte de caso aislado, Wu ⁽¹⁷⁾ reporta éxito al colocar en forma tópica 25 mg/mL de bevacizumab, encontrando regresión de la lesión y sin avanzar a una recidiva verdadera. Bayar ⁽³³⁾ reportó, después de aplicar una dosis de 2.5mg/mL a 23 pacientes con inminencia de recurrencia de pterigión, un solo paciente quien desarrolló una recurrencia corneal, concluyendo que la inyección del agente anti-VEGF puede ayudar a prevenir la recurrencia corneal.

8.5. USO EN PTERIGIÓN RECIDIVANTE.

La definición de un pterigión recidivante varía entre los estudios. La mayoría de los oftalmólogos, definen a un pterigión recidivante cuando hay invasión corneal (grado 4 de la escala de Tseng), lo cual incluye re-crecimiento de tejido fibrovascular semejante al pterigión que ha cruzado el limbo esclerocorneal hacia la córnea y que generalmente produce una invasión mayor o igual a un milímetro. El uso de la terapia anti-VEGF en el pterigión recidivante puede ser más efectiva cuando se empieza antes que la neovascularización esté bien establecida. Bahar y colaboradores ⁽³⁶⁾ reportan

la ausencia de regresión de la vascularización corneal en 5 pacientes con pterigión recidivante establecido. Ozurhan⁽³²⁾ por su parte reporta éxito al usarlo en tópicamente en pacientes reoperados con recidiva primaria de pterigión. Al emplear el otro agente anti-VEGF, Hurmeric⁽³⁷⁾, también reporta disminución de la hiperemia conjuntival y recomienda el uso de una sola inyección del medicamento.

8.6. DOSIS.

La dosis ideal y el régimen de tratamiento son factores importantes que influyen directamente en la acción del agente anti-VEGF en el pterigión. Los efectos del medicamento son transitorios debido a la corta vida media de la droga, y es por eso que el tratamiento debería ser administrado en varias ocasiones. Sin embargo, no se ha determinado aún una dosis mínima que sea efectiva y una dosis máxima que no tenga efectos secundarios locales y sistémicos que sea segura. En los estudios publicados se han utilizado dosis tan altas como 25 mg/ml⁽¹⁷⁾ en forma tópica en gotas oftálmicas y la mínima dosis que se utilizó fue de 1.25 mg/0.05 ml^(23, 29, 30). Al respecto Leknanont⁽³⁰⁾ comparó en su estudio varias dosis y él concluye que la disminución de la hiperemia es dosis dependiente, encontrando los mejores resultados aplicando una dosis de entre 2.5 a 3.75 mg/mL. Las dosis de ranibizumab en los reportes han sido constantes, 0.5mg/0.05 mL.

8.7. PERIODICIDAD Y FRECUENCIA DE APLICACIÓN.

La periodicidad y frecuencia de aplicación son también materia de controversia. Basados en la farmacología del medicamento y en la información ampliamente discutida en capítulo dos, los efectos de los agentes anti-VEGF son transitorios y de

corta duración, lo que obliga en muchos casos a que este tenga que ser administrado en varias ocasiones. La periodicidad y frecuencia de aplicación sin duda dependen del medio de administración del medicamento. Así, un medicamento tópico en gotas oftálmicas, es idóneo para que sea aplicado varias veces al día por varios días o semanas, sin embargo esto no ocurre en el caso de la aplicación subconjuntival, la cual conlleva la morbilidad inherente a la introducción de una aguja e infiltración del medicamento en la superficie ocular. De esta manera, sería preferible administrar en una sola ocasión el medicamento cuando se emplea esta ruta de administración. En la mayoría de los trabajos realizados donde la vía de administración fue la inyección subconjuntival ^(22, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37), se aplicó el agente anti-VEGF en una sola ocasión. Leknanont ⁽³⁹⁾ y Hurmeric ⁽³⁴⁾ mostraron que una inyección de bevacizumab o ranibizumab mejora la hiperemia hasta 6 meses, y que el uso de múltiples dosis en un mismo paciente no proporciona un mejor beneficio. Al respecto, es importante considerar los costos, ya que una dosis de 2.5 mg/mL de bevacizumab tiene un costo aproximado de \$ 50 dólares, mientras que la dosis de 0.5 mg de ranibizumab tiene un costo de \$2000.00 dólares ⁽³⁴⁾. El precio, hace considerar que el uso de multidoses en muchos casos sería poco costeable para el sistema de salud o para el paciente mismo.

8.8. RUTAS DE ADMINISTRACIÓN.

La inyección subconjuntival ^(22, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37) del agente anti-VEGF fue la vía de administración más utilizada en los estudios revisados. Al ser la lesión de fácil acceso y visualización, esta vía de administración ofrece un buen depósito y acceso del medicamento al sitio donde se requiere su acción. Es una vía

fácil, con mínima morbilidad y que puede ser aplicada por cualquier oftalmólogo. Además, no tiene la desventaja de desapego al tratamiento como cuando el medicamento se aplica mediante gotas oftálmicas.

8.9. MOMENTO DE APLICACIÓN SEGÚN LA ETAPA DEL PTERIGIÓN.

El uso de la terapia anti-VEGF en el pterigión recidivante puede ser más efectiva cuando se empieza antes que la neovascularización esté bien establecida ⁽¹⁵⁾. Es por esta razón que cuando se emplea en pterigiones primarios ^(19,22, 25, 27, 28) donde la vascularización está bien desarrollada y no hay un proceso de angiogénesis activo y por lo tanto no hay molécula de VEGF que contrarrestar con los agentes bevacizumab y/o ranibizumab, los efectos sobre la vascularización no son importantes. Del mismo modo, cuando se emplea en el momento de aparición de neovasos como en los casos de pterigiones recurrentes en etapa temprana o con amenaza de recidiva ^(15, 25, 34) los resultados son promisorios ya que la molécula de VEGF se encuentra promoviendo la angiogénesis.

8.10. TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

Este factor es importante según la variable de desenlace que se pretenda medir. La complicación más adversa después de la cirugía de pterigión es su recidiva, y ésta no tiene un tiempo de presentación promedio, sin embargo se acepta que puede ocurrir dentro de los primeros 6 meses después del evento quirúrgico pero en ocasiones ocurre después de este lapso de tiempo, de esta manera Zhong ⁽³⁹⁾ ha recomendado un periodo mínimo de seguimiento de 12 meses cuando se pretenda evaluar como variable de desenlace la recidiva. De los estudios prospectivos que incluyeron

pterrigiones primarios que fueron sometidos algún procedimiento quirúrgico y que fueron seguidos en el tiempo y que tuvieron como variable de resultado la recidiva, ninguno tuvo un seguimiento de 12 meses. En promedio el tiempo de seguimiento vario entre 12 semanas ^(25, 29) a 6 meses ^(35, 26) siendo el tiempo de seguimiento más prolongado de 9 meses ⁽³⁴⁾.

8.11. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES DE RESULTADO.

La hiperemia conjuntival es una variable clínica y objetiva. Sin embargo es difícil su graduación y traspolación a una escala numérica que permita hacer análisis estadísticos robustos. Afortunadamente en los últimos años se han incorporado tecnologías que permiten obtener escalas numéricas que nos dan una idea más objetiva y precisa de los cambios.

8.12. COMPLICACIONES.

En general no se reportan complicaciones serias en ninguno de los estudios revisados. No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los grupos que recibieron agente anti-VEGF contra el grupo control, mostrando el perfil de seguridad y tolerabilidad del medicamento. La única complicación mencionada en varios estudios cuando se empleo la ruta subconjuntival, fue la presencia de hemorragia subconjuntival, que se resolvió en la mayoría de los casos en un lapso de 2 semanas sin ninguna otra consecuencia. Esta no es un efecto adverso propio del medicamento, sino de la vía de administración.

9. CONCLUSIONES.

La función de los agentes anti-VEGF en el pterigión continúa en evolución. En unos pocos años varios autores han expuesto sus resultados al utilizarlo como terapia única o como terapia adyuvante a la cirugía para disminuir ya sea su vascularización y/o evitar su recidiva. Todo indica que la vía de administración a través de una inyección subconjuntival de estos agentes es la que ha aportado mejores resultados y considerando el perfil de seguridad reportado en la literatura, es de mucho mayor beneficio que la aplicación intralesional de corticosteroides o vasoconstrictores. Sin embargo se carece de información precisa de la dosis y periodicidad de su aplicación. Con el objeto de aportar más información al respecto, los dos últimos capítulos de esta tesis versaran en la eficacia y seguridad de la aplicación subconjuntival de bevacizumab como terapia adjunta a la cirugía de autoinjerto conjuntival y el último capítulo tratará de la eficacia y utilidad en la regresión de la vascularización en el pterigión recidivante.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ciulla TA, Rosenfeld. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(3):158-65.
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
3. Dondaldson KE, Alfonso EC. Management of Pterygium. *Contemporary Ophthalmology*. 2003; 2: 1-8.
4. Hirst LW: The treatment of pteygium. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:145-180.
5. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Scheffer C, Tseng G: Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excsision. *Ophthalmology* 1997; 104:974-985.
6. Fucht-Pery, Raiskup F, Ilsar M, Landu D, Orucov F, Solomon A: Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin c por prevention of primary pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol* 2006:141:1044-1050.
7. MacKenzie FD, Hirst LW, Kynaston B, Bain C. Recurrence rate and complications after beta irradiation for pterygia. *Ophthalmology* 1991;98:1776-1780.
8. Esquenazi S Treatment of early pterygium recurrence with topical administration of interferon alpha-2b. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:185-187.
9. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:343-46.

10. Di Girolamo N, Wakefield D et al. UVB-Mediated Induction of Cytokines and Growth Factors in Pterygium Epithelial Cells Involves Cell Surface Receptors and Intracellular Signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:2430–2437.
11. Solomon A, Li DQ, Lee SB, Tseng SC. Regulation of collagenase, tromelysin and urokinase-type plasminogen activator in primary pterygium body fibroblasts by inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41 (8): 2154-2163.
12. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakenfield D, The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999. 10(4):282-288.
13. Kaiser PK, antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 543-548.
14. Livezeanu C, Mihaela M, Manescu r, Mocanu C Craitoiu S. Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium. *Rom J Morphol Embriol* 2011; 52(3):837-844.
15. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
16. Hosseini H, Mejabat N, Reza Mi. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Medical Hypotheses* (2007) 69, 925–927.
17. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical Bevacizumab Eyedrops for Limbal–Conjunctival Neovascularization in Impending Recurrent Pterygium. *Cornea* 2009; 28:103–104.
18. Mansour AM. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93:864-5.
19. Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea.* 2009; 28(4):468-70..

20. Saxena S, Vishwkarma K, Khattri M, Kishore P. Multiple subconjunctival bevacizumab for advanced primary pterygium. *Ann Ophthalmol.* 2010; 42:28-30.
21. Nakasato H, Uemoto R, Mizuki N. Treatment of pterygium by ligation and bevacizumab injection. *Cornea.* 2012;1:1-3.
22. González-Treviño JG, García-Guerrero J, et al: Cambio del estadio progresivo a estacionario en el pterigión con la inyección intracorpórea de bevacizumab. *Rev Mex Oftalmol.* 2008; 82:75-78.
23. Razeghinejad MR, Hosseini H, Ahmadi F, Rahat F, Eghbal H: Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in pterygium excision. *Ophthalmic Res* 2010; 43:134-138.
24. Fallah MR, Khosravi k, Hashemian MN, Beheshtnezhad AH, et al. Efficacy of Topical Bevacizumab for Inhibiting Growth of Impending Recurrent Pterygium. *Curr Eye Res.* 2010; 35(1): 17–22.
25. Fallah Tafti MR, Khosravifard K, Mohammadpour M, hashemian MN et al: Efficacy of intralesional bevacizumab injection in decreasing pterygium size. *Cornea.* 2011; 30:127-129.
26. Banifatemi M, Razeghinejad MR, Hosseini H, Gholampour A: Bevacizumab and ocular wound healing after primary pterygium excision. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27:17-21.
27. Besharati MR, Manaviat MR, Souzani A. Subconjunctival bevacizumab injection in treatment of pterygium. *Acta Med Iran.* 2011; 49:179-83.

28. Enkvetchakul O, Thanathanee O, Rangsin R, et al: A randomized controlled trial of intralesional bevacizumab injection on primary pterygium: preliminary results. *Cornea* 2011; 30:1213-1218.
29. Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S, et al: Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: The first clinical trial. *Cornea* 2011; 30:1219-1222.
30. Lekhanont K, Patarakittam T, Thongphiew P, Suwan-apichon O, Hanutsaha P. Randomized controlled trial of subconjunctival bevacizumab injection in impending recurrent pterygium: a pilot study. *Cornea* 2012; 31:155-61.
31. Shanin MM, Elbendary AM, Elwan MM. Intraoperative subconjunctival bevacizumab as an adjunctive treatment in primary pterygium a preliminary report. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012; 43: 459-66.
32. Ozgurhan EB, Agca A, Kara N, Yuksel K, Demircan A, Demirok A. Topical application of bevacizumab as an adjunct to recurrent pterygium surgery. *Cornea*. 2013;32:835-838.
33. Bayar SA, Kucukerdonmez C, Oner O, Akova YA. Subconjunctival bevacizumab in the impending recurrent pterygia. *Int Ophthalmol*. 2013 Sept 12.
34. Ozsutcu M, Ayintap E, Akkan JC, Koytak A, Aras C. Repeated bevacizumab injections versus mitomycin C in rotational conjunctival flap for prevention of pterygium recurrence. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Oct 30.
35. Galor A, YooSH, Piccoli FVR, et al: Phase 1 study of subconjunctival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 926-931.

36. Mandalos A, Tsakpinis D, Karayannopoulou G, et al: The effect of subconjunctival Ranibizumab on primary pterygium: A pilot study. *Cornea* 2010; 29:1373-1379.
37. Hurmeric V, vaddavalli P, Galor A, Perez VL, Roman JS, Yoo SH. Single and multiple injections of subconjunctival ranibizumab for early, recurrent pterygium. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7:467-73.
38. Bahar, Kaiserman, McAllum, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res.* 2008; 33:23-28.
39. Zhong PHW, Jing JX. Comparison of fibrin glue versus suture for conjunctival autografting in pterygium surgery: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011; 118:1049-1054.

CUARTA PARTE.

CAPÍTULO IV. Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up. Angel Nava-Castañeda MD MSc, Osiris Olvera-Morales MD, Cynthia Ramos-Castellon MD, Lilia Garnica-Hayashi MD and Yonathan Garfias MD PhD. Clin Experiment Ophthalmol. 2014 Apr; 42(3): 235-41. Doi: 10.1111/ceo.12140. Epub 2013 Jul 5.

Original Article

Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up

Angel Nava-Castañeda MD MSc,^{1,2} Osiris Olvera-Morales MD,² Cynthia Ramos-Castellon MD,² Lilia Garnica-Hayashi MD² and Yonathan Garfias MD PhD^{1,3}

¹Research Unit, ²Oculoplastics Department, Institute of Ophthalmology Conde de Valenciana and ³Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

ABSTRACT

Background: To investigate the efficacy and safety of subconjunctival bevacizumab application as an adjuvant therapy for primary pterygium.

Design: This study was a clinical randomized trial performed at the Institute of Ophthalmology 'Conde de Valenciana'.

Participants: Forty-nine patients with primary pterygium were enrolled in the study.

Methods: Each primary pterygium patient was randomized after pterygium excision and a conjunctival autograft to receive either a single 2.5 mg/0.1 mL dose of subconjunctival bevacizumab immediately after surgery (group 1); a double 2.5 mg/0.1 mL injection of subconjunctival bevacizumab, one immediately after surgery and the second 15 days after surgery (group 2); or no injection (group 3).

Main Outcome Measures: Autoconjunctival graft presence or absence of ischaemia, necrosis, infection or detachment; surgical bed appearance; and

pterygium recurrence at 1-year follow-up period were determined.

Results: Forty-nine eyes of 49 patients were included. Sixteen patients were assigned to group 1, 17 to group 2 and 16 to group 3. Patients from groups 1 and 2 showed conjunctival autograft ischaemia at 24 h postoperative (37.5% and 58.8%, respectively, $P > 0.05$), which disappeared by the first postoperative month. No significant difference in the main outcome measures was found among single *versus* double-dose of subconjunctival bevacizumab injection patients. At the end of the study, pterygium recurrences were observed only in group 3 ($P < 0.04$).

Conclusions: A single 2.5 mg/mL subconjunctival bevacizumab injection in conjunction with primary pterygium surgery accomplishing a conjunctival autograft procedure is safe and well tolerated, and is capable of preventing pterygium recurrences when compared with a control group.

Key words: clinical trial, conjunctival allograft, pterygium, subconjunctival bevacizumab.

■ **Correspondence:** Dr Yonathan Garfias, Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, Chimalpopoca 14, 06800 Mexico City, Mexico. Email: yogarfas@institutooftalmologia.org

Received 11 November 2012; accepted 7 June 2013.

Competing interests of interest: No stated conflict of interest.

Funding sources: This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología grant numbers CONACyT-SALUD-C01-160286 and CVU: 172996.

The study was registered at Clinical Trials with number: NCT01686529.

© 2013 Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists

INTRODUCTION

Pterygium is an ocular surface disease; this condition involves invasive centripetal growth with associated inflammation and neovascularization.¹ Although several theories have been postulated for the pathogenesis of pterygium, including ultraviolet exposition, immunological mechanisms and infections,²⁻⁴ the precise cause of pterygium is still under study. It has been shown that the ultraviolet exposition induces the expression of cytokines and growth factors from pterygium cells.^{5,6} Histologically, the pterygium is composed of epithelium and a highly developed vascular neofornation network consisting of arterioles, venules and a very large number of capillaries found in the connective tissue.⁷ It has been demonstrated that angiogenesis-related factors such as CD31 and vascular endothelial growth factor (VEGF) are highly expressed in pterygium compared with normal conjunctiva.^{8,9} The VEGF induces mitosis and cell migration in endothelial cells, enhances vascular permeability, and stimulates the proteases secretion; all these actions are exerted through VEGF specific receptors.^{10,11}

Bevacizumab is a neutralizing recombinant humanized monoclonal antibody against all the VEGF isoforms; although bevacizumab was initially used in colon cancer treatment, it is used in age-related macular degeneration in ophthalmology as well.¹² Bevacizumab has not only been used to treat retinal diseases because of neoangiogenesis, but it has also been used in eye surface diseases such as corneal neovascularization resulting in most cases in vessel regression.^{13,14} Recently, bevacizumab has been used as an adjuvant therapy in combination with surgery to treat pterygium; however, there are still controversies related to the doses, frequency and timing of bevacizumab application to treat this pathology.¹⁵⁻¹⁸ The present study was designed to investigate the efficacy and safety of bevacizumab subconjunctival application as an adjuvant therapy in primary pterygium.

METHODS

Study design

The current study was a simply randomized, single-centre trial. The method of ensuring allocation concealment was sequentially numbered. We enrolled patients with primary pterygium who visited The Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana between March 2010 and February 2011. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Ethics Committee Board (Registration Number: CC-008-2010) and registered at Clinical Trials with number: NCT01686529. All patients included were from

Mexico City. The pterygia lesions included in the present study were in an active and progressive stage; all the lesions were Stocker's line-free and did not present Fuchs' patches.

The patients were included in the study and divided into three groups. In group 1, bevacizumab (2.5 mg/0.1 mL) was applied once after surgery; in group 2 the bevacizumab (2.5 mg/0.1 mL) was applied after surgery, with another same dose 15 days after surgery; and in group 3, the control group, surgery was performed without bevacizumab application. Patients with diabetes mellitus, collagenopathies, previous ocular surgeries, and pregnant or lactating patients were excluded from the study.

Pterygia measurements

The measurements of the pterygia were performed according to Welch *et al.* modified technique as following: the distance in millimetres from the limbus to the apex of the lesion on the cornea (horizontal length) and the distance in millimetres between the inferior and superior crossing points of the lesion at the limbus (vertical length) were performed using the slit-lamp beam (BQ 900, Haag-Streit, Koeniz, Switzerland). A standard magnification of 16 was used, and the variable aperture was focused from the limbus to the apex, as well as the inferior and superior crossing points of the lesion at the limbus.¹⁹

Bevacizumab subconjunctival injection and surgical technique

All the surgeries were performed on an outpatient basis at The Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. In order to reduce the intersurgeon bias, all the surgeries were performed by one surgeon (ANC). The eye was prepared and draped in the usual sterile fashion. The procedure included topical anaesthesia using 0.5% tetracaine hydrochloride (Ponti-Ofteno, Laboratorios Sophia, Jalisco, Mexico) and 0.3 mL subconjunctival 2% lidocaine, and 1/100 000 epinephrine (AstraZeneca, Mexico City, Mexico) injection under the area of pterygium. The pterygium head was lifted off the corneal surface by blunt dissection. The pterygium body was dissected from the underlying sclera and thereafter excised. A thorough removal of Tenon's capsule was performed in an area much greater than the pterygium body. Any abnormal scarred tissue on the corneal surface was polished with a corneal burr (Algerbrush II). Free conjunctival autografting after pterygium excision was performed as follows: the desired size of the conjunctiva under the upper eyelid was marked (according to the size of the bare sclera defect),

inflated with 0.5 mL of 2% lidocaine and 1/100 000 epinephrine (AstraZeneca) and excised. No limbal tissue was included in the graft. The excised tissue was placed on the bare sclera and tightly sutured to the sclera and the limbal area with 10-0 nylon stitches (Ethicon, Johnson&Johnson, Sommerville, New Jersey, USA). Finally, the autograft edges were sutured to the conjunctiva all around with 10-0 nylon stitches (Ethicon, Johnson&Johnson). The subconjunctival injection of bevacizumab (F-Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) was applied adjacent to the site of pterygium separation inside the healthy conjunctiva. The half of the dose (1.25 mg/0.05 mL) was applied in the nasal inferior quadrant, and the other half of the dose was applied in the nasal superior quadrant. Fifteen days after the pterygium surgery, a second dose was applied only to those patients enrolled in group 2. The second subconjunctival injection was applied similarly as described earlier (Fig. 1). The patients in group 3 were treated similar to the other two groups; however, they had no bevacizumab injections. Topical antibiotics and corticosteroids (Trazidex, Laboratorios Sophia, Jalisco, Mexico) were instilled and followed by eye pressure patching.

Following the surgery, each patient was treated with topical eye drops of 0.3% tobramycin and 0.1% dexamethasone (Trazidex, Laboratorios Sophia) and 0.5% carboxymethylcellulose lubricating eye drops (Refresh Tears, Allergan, Irving, California, USA) four times daily, corticosteroids and antibiotics eye drops were tapered and discontinued after 3 months. Patients were examined at days 1, 15, 30, 90, and



Figure 1. Slit-lamp group 2 patient photograph at 2 weeks follow-up showing bevacizumab injection. Half of the dose (1.25 mg/0.05 mL) was applied in the nasal inferior quadrant, and the other half of the dose was applied in the nasal superior quadrant (green arrows), within the healthy conjunctiva.

then at 6th and 12th month. The ophthalmologist (CRC) who assessed the outcomes was masked to the treatment.

Outcome measures

Demographic data, slit-lamp biomicroscopic examination and slit-lamp photography were performed at baseline and at every follow-up visit. The main outcome measurements in this study were the presence or absence of ischaemia, necrosis, infection and detachment in the autoconjunctival graft; the appearance of the operated-on site; and pterygium recurrence, as reported previously.²⁰

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS version 18.0 (Chicago, IL, USA). The demographic variables were analysed using descriptive statistics. In order to determine differences of the variables among groups, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, χ^2 and Cochran tests were used. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Forty-nine eyes of 49 patients were enrolled in this study. Thirty-three patients were treated with bevacizumab subconjunctival injection (BSI) and the surgical removal of pterygium. From those 33 patients, 16 patients received only one BSI (2.5 mg/0.1 mL) after surgery (group 1); meanwhile, 17 patients received two BSI (2.5 mg/0.1 mL), the first dose applied after surgery, and the second dose (2.5 mg/0.1 mL) applied 15 days after surgery (Group 2). Sixteen patients, who served as a control group (Group 3), had only the surgical procedure and no BSI. The demographic data of all the participants in the study are summarized in Table 1. The age of the patients ranged from 29 to 66 years with a mean age of 48.8 ± 15.5 years. There were 11 men and 38 women with similar distribution in the three groups. Data on preoperative pterygium morphology were also reviewed; all the pterygia were located nasally. The horizontal pterygia length, which was measured as the greatest distance from the limbus to the apex of the lesion, varied from 1.98 to 4.63 mm with a mean size of 3.34 ± 1.14 mm. The vertical length of the pterygia varied from 3.22 to 5.97 mm with a mean size of 4.56 ± 1.39 mm. All patients were followed for 12 months. In the present study, there was no loss of patients during the experimental time.

The graft ischaemia was observed in the groups where bevacizumab was subconjunctivally applied; in contrast, ischaemic events in the group without bevacizumab treatment were not observed. As

Table 1. Demographic data of the patients and pterygia

	Group 1	Group 2	Group 3	P
Number of patients	16	17	16	
Sex (male/female)	4/12	4/13	3/13	0.30
Age (years)	51.8 ± 14.5	45.7 ± 16.3	47.8 ± 15.6	0.36
Horizontal length (mm)	3.21 ± 1.23	3.38 ± 1.02	3.45 ± 1.18	0.36
Vertical length (mm)	4.58 ± 1.39	4.55 ± 1.40	4.56 ± 1.34	0.41

Table 2. Ischaemic postoperative evolution

Ischaemia	Group 1		Group 2		P
	+	-	+	-	
24 h	6 (37.5%)	10 (62.5%)	10 (58.8%)	7 (41.2%)	0.72
15 days	7 (43.8%)	9 (56.3%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	0.65
1 month	0	16 (100%)	0	17 (100%)	

Table 3. Results of final appearance grading

Grading	Group 1	Group 2	Group 3	P
1	8 (50%)	9 (52.9%)	6 (37.5%)	0.17
2	6 (37.5%)	5 (29.4%)	5 (31.25%)	0.11
3	2 (12.5%)	3 (17.6%)	3 (18.75%)	0.44
4	0	0	2 (12.5%)	0.04

Grade 1: normal appearance of the operative site; grade 2: presence of some fine episcleral vessels, without any fibrous tissue in the excised area extending up to but beyond the limbus; grade 3: presence of additional fibrous tissues in the excised area without invading the cornea; grade 4: true recurrence with a fibrovascular tissue invading the cornea.²⁰

described in Table 2, both groups that received bevacizumab treatment presented a similar percentage of ischaemic events at 24 h postoperative; likewise, there were no statistical differences when comparing both groups at 15 days postoperative ($P > 0.05$). Moreover, there was not red eye appearance after BSI. The normal conjunctiva in the nasal region did not present any ischaemia changes. Interestingly, the second subconjunctival application in group 2 did not increase the percentage of ischaemia. The graft ischaemia was totally resolved in both groups at 1 month postoperative. The absence of the ischaemic events was clinically corroborated with the disappearance of the graft, white coloration and the presence of blood vessels all over the conjunctival graft. Ischaemic events did not influence in the conjunctival cicatrization; moreover, there were not suture dehiscence after bevacizumab injection.

The appearance of the operated-on site was measured at 12 months after surgery, according to a previously reported scale.²⁰ As shown in Table 3, the majority of the cases in the three groups at the end of

the study (group 1, 87.5%; group 2, 83%; group 3, 69%) scored low (grades I and II) on the scale. Interestingly, when the recurrence rate was analysed among groups, there was a recurrence in two control group patients, whereas the patients treated with either one or two doses of bevacizumab presented no recurrence; this difference was statistically significant ($P = 0.04$) (Fig. 2).

DISCUSSION

Our results have shown that the recurrence rate is diminished when pterygia are treated with either one or two doses of bevacizumab in comparison with the control group treated with autograft alone without bevacizumab injection. Although both bevacizumab treatments caused ischaemic events, these were transient and self-resolved incidents at 1 month postoperative. These findings support in part the hypothesis in which angiogenic factors such as VEGF is increased in pterygium. Hosseini *et al.* has proposed the use of an antiangiogenic as an adjunct therapy in the management of pterygia.²¹ According to this proposal, the bevacizumab has been used as an adjuvant to treat pterygium.

It has been documented that a single intraoperative subconjunctival bevacizumab injection in combination with a rotational conjunctival flap had no effect on recurrence rate or early postoperative conjunctival erythema following pterygium excision.²² Moreover, Banifatemi *et al.* reported that the use of two consecutive bevacizumab doses had no adverse effects on early postoperative wound healing of excised primary pterygium.²³ In addition, Shenasi *et al.* stated that subconjunctival injection of bevacizumab immediately after surgical excision of primary pterygium is well tolerated, but it did not significantly prevent the recurrence of this condition.¹⁸

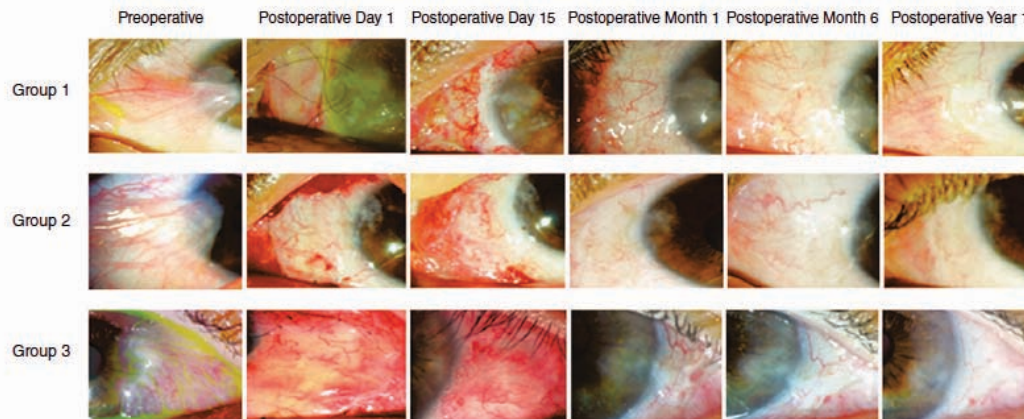


Figure 2. Slit-lamp photographs of representative patients of all groups before and after treatment. The study started with patients with similar pterygium characteristics. There is a remarkably well-defined white ischaemic region adjacent to the site of subconjunctival bevacizumab injection that is more evident at 15th postoperative day in both groups 1 and 2. In both groups, the ischaemia was fading over time and had completely disappeared at first-month postoperative, and the entire graft appeared covered with vessels. More pronounced quiescence of the surgical bed was seen in bevacizumab patients. In contrast, proper irrigation is observed in group 3 in all periods.

Unlike these studies, our results showed that the injections are well tolerated and have positive effects on the treatment of primary pterygium, reducing the recurrence rate. The bevacizumab dose used by Shenasi *et al.*, as well as the surgical technique they have reported are possible factors to be considered to explain the different outcomes reported in the present manuscript compared with the reported by them.¹⁸

By the other hand, our results are in accordance to those reported by Galor *et al.* in which a single dose of 0.5 mg/0.05 mL of ranibizumab was administered subconjunctivally, either prior to the pterygium surgery or at the end of the pterygium excision surgery.²⁴ Although the antiangiogenic molecule differs from the one used in our study, the surgical technique employed was similar to that performed and documented by Galor *et al.* in which they did not report any case of necrosis, infection or ischaemia in the surgical bed area. In the present study, we observed that conjunctival autograft ischaemia was a major finding present in almost 50% of the bevacizumab-treated patients. This ischaemia event was topographically situated adjacent to the site of bevacizumab injection, involving nearly 30% of the area of the conjunctival autograft. Interestingly, the ischaemia gradually disappeared over time and was totally absent in the first follow-up month in all bevacizumab-treated patients. It has been described that subconjunctival bevacizumab injection induces ischaemia at the site of injection after penetrating

keratoplasty;²⁵ however, the revascularization process could be determined by the vessels from the surrounding healthy conjunctiva as well as from the non-ischaemic portion of the graft,²⁶ avoiding graft necrosis. In contrast with our original hypothesis, the second bevacizumab injection at day 15 did not generate any additional positive or negative effects on either ischaemia or recurrence rate. This result suggests that single intraoperative subconjunctival bevacizumab injection is sufficient as an adjuvant to treat primary pterygium. The possibility that the first bevacizumab injection diminished the vessels in an active growth phase cannot be ruled out. To this respect, it has been hypothesized that the use of anti-VEGF agents is effective only in cases in which there are vessels in an active growth phase, which are dependent on the action of VEGF.²⁷ Similar to the results reported by Galor *et al.*, most of the bevacizumab-treated patients showed a more pronounced quiescence on the conjunctival autograft bed.²⁴

For the present study, we chose a 2.5 mg/0.1 mL BSI because several studies have shown that bevacizumab dosages lower than 2.5 mg/0.1 do not produce any significant changes in ocular surface neovascularization regression when injected in affected eye areas.²⁸ In addition, this particular bevacizumab dose has been proven to be well-tolerated without local or systemic side-effects.²⁹

It is believed that early anti-VEGF therapy can prevent limbal-conjunctival neovascularization by

blocking access to the nutrients necessary for fibroblast proliferation and fibrous tissue growth.³⁰ As pterygium excision is often combined with various adjunctive measures to prevent recurrence of the disease, we evaluated the anti-VEGF properties of bevacizumab as a novel adjunctive therapy. In this randomized clinical study, there were no statistically significant differences in the patients' demographic data, and the beneficial effects between a single *versus* double dose of BSI were similar. The outcomes of our study are encouraging. First, we observed a good tolerability and safety between the combination of a single or double 2.5 mg/0.1 mL BSI at the end of a conjunctival autograft procedure, meaning that the conjunctival graft's survival and integration to the surgical bed is not compromised by the antiangiogenic properties of bevacizumab. Second, only the bevacizumab-treated patients remained pterygium-recurrence-free at the end of the study. Recurrence-free surgery for pterygium continues to present a challenge. A number of surgical techniques have been described as methods for pterygium treatment, including bare sclera resection,³¹ bare sclera resection followed by mitomycin C application at different time points, doses and concentrations,³²⁻³⁴ and pterygium excision plus conjunctival autograft placement.^{35,36} Recurrence rates are influenced by several factors, being the surgical technique employed, the only factor that can be fully controlled by the ophthalmic surgeon. For pterygium resection with conjunctival graft placement, the surgical technique used in the present study, the recurrence rate ranges from 2% and 39%.^{35,37,38} Among pterygium surgical techniques, conjunctival autografting is more technically demanding and more time-consuming to perform. Intersurgeon variability in terms of surgical technique, skill and experience contributes to the wide variation in recurrence rates that have been reported.³⁹ Devereaux *et al.* pointed out that a surgical expertise based randomized, controlled trial must ensure satisfactory competence among the surgeons doing each procedure.⁴⁰ In the present study, all the surgeries were performed by a single qualified surgeon who has attained proper post-training experience in pterygium surgery, particularly in conjunctival autografting (ANC). The similarities between the lowest 2% recurrence rate reported in the literature and the recurrence rate achieved in the present study's control group make us think that choosing this strategy, the intersurgeon bias has been reduced. The strength of our study is based on its long follow-up period. Nevertheless, we strongly suggest increasing the sample size for further studies. As outcomes of pterygium surgery depend on several factors, mainly ultraviolet light exposure, we must consider including patients from different latitudes, as well as high-risk patients

(young patients, those with recurrent pterygia). However, to our knowledge, this is the first clinical trial evaluating the role of a single *versus* double BSI as an adjunct therapy to surgical removal of pterygia with conjunctival autograft compared with a control group. The understanding of the role of anti-VEGF agents in the treatment of pterygium is evolving. Whether bevacizumab must be considered as an adjunctive therapy in order to prevent pterygium recurrence in pterygium patients deserves more studies.

In conclusion, the findings of the present study suggest that one single 2.5 mg/mL BSI in conjunction with pterygium surgery using conjunctival autograft procedure is safe and well tolerated, and was able to prevent pterygium recurrence when compared with a control group.

REFERENCES

- Bradley JC, Yang W, Bradley RH *et al.* The science of pterygia. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 815-20.
- Gallagher MJ, Giannoudis A, Herrington CS, Hiscott P. Human papillomavirus in pterygium. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 782-4.
- Garfias Y, Bautista-De Lucio VM, Garcia C *et al.* Study of the expression of CD30 in pterygia compared to healthy conjunctivas. *Mol Vis* 2009; 15: 2068-73.
- Nolan TM, DiGirolamo N, Sachdev NH *et al.* The role of ultraviolet irradiation and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the pathogenesis of pterygium. *Am J Pathol* 2003; 162: 567-74.
- Jin J, Guan M, Sima J *et al.* Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003; 22: 473-7.
- Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2430-7.
- Golu T, Mogoanta L, Streba CT *et al.* Pterygium: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52: 153-8.
- Aspliotis M, Tsanou E, Gorezis S *et al.* Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye* 2007; 21: 1095-101.
- Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J *et al.* Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2002; 25: 17-22.
- Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 444-55.
- Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, Amento EP. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells. *J Cell Physiol* 1992; 153: 557-62.

12. Magdelaine-Beuzelin C, Pinault C, Paintaud G, Watier H. Therapeutic antibodies in ophthalmology: old is new again. *MAbs* 2010; 2: 176–80.
13. Gueudry J, Richez F, Tougeron-Brousseau B *et al.* Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33: 630–6.
14. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N *et al.* Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 381–9.
15. Besharati MR, Manaviat MR, Souzani A. Subconjunctival bevacizumab injection in treatment of pterygium. *Acta Med Iran* 2011; 49: 179–83.
16. Enkvetchakul O, Thanathane O, Rangsin R *et al.* A randomized controlled trial of intralesional bevacizumab injection on primary pterygium: preliminary results. *Cornea* 2011; 30: 1213–8.
17. Lekhanont K, Patarakittam T, Thongphiew P *et al.* Randomized controlled trial of subconjunctival bevacizumab injection in impending recurrent pterygium: a pilot study. *Cornea* 2012; 2: 155–61.
18. Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S *et al.* Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial. *Cornea* 2011; 30: 1219–22.
19. Welch MN, Reilly CD, Kalwerisky K *et al.* Pterygia measurements are more accurate with anterior segment optical coherence tomography – a pilot study. *Nepal J Ophthalmol* 2011; 3: 9–12.
20. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997; 104: 974–85.
21. Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med Hypotheses* 2007; 69: 925–7.
22. Razeghinejad MR, Hosseini H, Ahmadi F *et al.* Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision. *Ophthalmic Res* 2010; 43: 134–8.
23. Banifatemi M, Razeghinejad MR, Hosseini H, Gholampour A. Bevacizumab and ocular wound healing after primary pterygium excision. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27: 17–21.
24. Galor A, Yoo SH, Piccoli FV *et al.* Phase I study of subconjunctival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 926–31 e922.
25. Bhasin P, Gujar P. A case of recipient bed melt and wound dehiscence after penetrating keratoplasty and subconjunctival injection of bevacizumab. *Cornea* 2012; 31: 1342–3.
26. Calcagni M, Althaus MK, Knapik AD *et al.* In vivo visualization of the origination of skin graft vasculature in a wild-type/GFP crossover model. *Microvasc Res* 2011; 82: 237–45.
27. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P *et al.* Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res* 2008; 33: 23–8.
28. You IC, Kang IS, Lee SH, Yoon KC. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 653–8.
29. Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008; 27: 992–5.
30. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea* 2009; 28: 103–4.
31. D’Ombra A. The surgical treatment of pterygium. *Br J Ophthalmol* 1948; 32: 65–71.
32. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 715–8.
33. Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 433–5.
34. Singh G. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 570–1.
35. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985; 92: 1461–70.
36. Said A, Fouad AR, Mostafa MS, Abbas S. Surgical management of recurrent pterygium by an operation of transposition. *Bull Ophthalmol Soc Egypt* 1975; 68: 81–4.
37. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989; 96: 1612–4.
38. Sebban A, Hirst LW. Treatment of pterygia in Queensland. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991; 19: 123–7.
39. Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 308–13.
40. Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M *et al.* Need for expertise based randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 88–91.

QUINTA PARTE.

CAPÍTULO V. Triple Subconjunctival Bevacizumab Injection for Early Corneal Recurrent Pterygium: 1-Year Follow-Up. Angel Nava-Castañeda, Isabel Ulloa-Orozco, Lilia Garnica-Hayashi, Joaquín Hernández-Orgaz and Yonathan Garfias.

JOP-2014-0060-ver9-Nava-Castaneda_1P.3d 10/18/14 1:21pm Page 1

JOP-2014-0060-ver9-Nava-Castaneda_1P
Type: research-article

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
Volume 00, Number 00, 2014
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jop.2014.0060

ORIGINAL ARTICLE

Triple Subconjunctival Bevacizumab Injection for Early Corneal Recurrent Pterygium: 1-Year Follow-Up

Angel Nava-Castañeda,^{1,2} Isabel Ulloa-Orozco,¹ Lilia Garnica-Hayashi,² Joaquín Hernández-Orgaz,² and Yonathan Garfias^{1,3}

AU1 ▶

Abstract

Purpose: The aim of the study was to evaluate the effect of 3 subconjunctival bevacizumab injections in patients with an early corneal pterygium recurrence.

Methods: This study was a nonrandomized single center trial. Patients with an early corneal pterygium recurrence were selected. All patients received 3 subconjunctival bevacizumab (2.5 mg/0.1 mL) injections (basal, 2 and 4 weeks) in the recurrence area of the pterygium. The corneal and corneal-conjunctival neovascularization areas and the corneal opacification area of each pterygium were determined using digital slit lamp pictures.

Results: Thirty-eight patients were enrolled into the study; all patients were injected within 3 months of the diagnosed pterygium recurrence. Interestingly, the bevacizumab injections had a significant effect ($P < 0.05$) on the reduction of corneal, corneal-conjunctival area of neovascularization determined as pixels and on the corneal opacification area determined as mm^2 , when comparing the basal values, to the values obtained after 15 days, 1 month, 3 months, 6 months, and 12 months after injection.

Conclusions: The vascularized area in all recurrent pterygia and the corneal opacification area with this triple regimen of subconjunctival bevacizumab injections were reduced, which remained until the end of the study. These results suggest that bevacizumab subconjunctival injections could be useful to treat recurrent pterygium.

Introduction

PTERYGIUM IS AN OVERGROWTH of fibrovascular tissue, with a wing-like appearance, from the conjunctiva over the cornea; histologically, the pterygium is composed of epithelium and a highly developed vascular neof ormation network consisting of arterioles, venules and a very large number of capillaries found in the connective tissue.¹ Although several theories have been postulated for the pathogenesis of pterygium, including immunological mechanisms, infections, ultraviolet expositions, and oxidative stress imbalance, among others,²⁻⁶ the precise basis by which this disease is caused still remains under study. However, it has been reported that the density of microvessels in pterygia is significantly higher than that in normal conjunctivas. Moreover, it has been demonstrated that vascular endothelial growth factor (VEGF) is overexpressed in pterygia, which is considered one of the most potent angiogenic factors in this

disease.⁷ Additionally, the VEGF secreted by infiltrating mast cells has an important function in neovascularization of pterygium.⁸ Cumulative evidence has demonstrated that selective VEGF blockade using specific antibodies such as bevacizumab and ranibizumab is able to suppress neovascularization that occurs in pterygium.⁹⁻¹³ To prevent pterygium recurrences, conjunctival autograft surgery is generally regarded as the procedure of choice for the treatment of primary and recurrent pterygium, because of its efficacy and long-term safety.¹⁴⁻¹⁶ Pterygium excision is occasionally combined with some adjunctive measures such as mitomycin-C or β -irradiation. β -irradiation is becoming a less popular procedure because the long-term risk of serious sight-threatening complications.^{17,18} Regardless of the surgical technique or the adjunctive measures, the recurrence rate of pterygium range from 10% to 80%.^{14,19,20}

Other risk factors for recurrence include young age, dark race, and incomplete pterygium removal.¹⁴ It has recently

◀ AU2

¹Research Unit and ²Oculoplastics Department, Institute of Ophthalmology Conde de Valenciana, Colonia Obrera, Mexico City, Mexico. ³Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico.

been reported that VEGF could be responsible for pterygium recurrence.²¹ Additionally, it has been documented that the expression of VEGFR-2 may have a predictive value in the recurrence of pterygium.²² The aim of this study was to prospectively evaluate the effect of 3 subconjunctival bevacizumab injections in patients with an early corneal pterygium recurrence.

Methods

Study design

This study was a nonrandomized single center trial. The method of ensuring allocation concealment was sequentially numbered. Patients with an early pterygium recurrence between January 2011 and January 2013 were selected and invited to participate in the study. Recurrence was defined as the presence of corneal vessels with concomitant conjunctival hyperemia within the first trimester after primary pterygium removal, and only patients with primary pterygium recurrence were included. In all cases, a conjunctival-autograft surgical technique had been performed as method of pterygium removal. Patients of both sexes older than 18 years were selected. Pregnant women, women seeking to become pregnant, and lactating women were excluded from the study. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Ethics Committee Board (Registration No. CC-002-2011) and registered at Clinical Trials with the number: NCT02007174. In all cases informed consent was obtained. To obtain an adequate size sample, power analysis was performed to justify the number of patients enrolled in the study. Briefly, a proportion-based analysis using the prevalence of pterygium recurrence of 8%²³ was performed.

Injection information

All patients received 3 subconjunctival bevacizumab (2.5 mg/0.1 mL) injections (basal, 2 and 4 weeks), in the recurrence area of the pterygium. Neovascularization and corneal opacification evaluations were performed at basal time before the first bevacizumab injection; then, neovascularization and corneal opacification evaluations were performed 15 days after the first bevacizumab injection, which coincided with the second bevacizumab injection; afterward, the neovascularization and corneal opacification evaluations were done 1 month after the first bevacizumab injection, which overlapped with the last bevacizumab injection; thereafter, the follow-up period continued 3, 6, and 12 months after the first bevacizumab injection. Only one surgeon (I.U.O.) applied the bevacizumab injections and all the patients received each injection at the slit lamp using an eye lid speculum as follows: the eye was anesthetized using 0.5% tetracaine hydrochloride (Ponti-Ofteno; Laboratorios Sophia, Jalisco, México) eye drops, then a 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab (Avastin®; F-Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland) dose was subconjunctivally injected adjacent to the abnormal growing vessels at the limbus. Following the bevacizumab injection, each patient was treated with topical eye drops of 0.3% tobramycin and 0.1% dexamethasone (Trazidex; Laboratorios Sophia) and 0.5% carboxymethylcellulose lubricating eye drops (Refresh Tears; Allergan, Irving, CA) 4 times daily; corticosteroids and antibiotic eye drops were tapered and discontinued after 3

months. To reduce bevacizumab cost, we used a vial of 100 mg Avastin to prepare ~fifty 2.5 mg/0.1 mL individual doses. To prevent microbial contamination, we used the approach proposed by Gonzalez et al.,²⁴ to aseptically prepare a batch of syringes containing the aforementioned bevacizumab dose. These syringes were properly stored and were available when needed.^{9, 13}

Data collection

All data were prospectively obtained. The collected data included demographic characteristics, clinical inspection findings prior to and after bevacizumab injections and clinical photographs. Photographs were taken prior to each bevacizumab injection, and then, they were taken at the second week and fourth weeks visits prior to bevacizumab injection. After accomplishment of the 3-bevacizumab injections regimen, all patients were followed up and photographed through 1 year as mentioned above.

Outcome measures

The main outcome measurements in this study were the changes in the neovascularization area measured in pixels and the corneal opacification measured in mm². The vessel area was assessed using the methodology previously described¹² with slight modifications. In each recurrent pterygium we performed 3 area measurements: The first measurement included only the vessels area in the corneal surface (Fig. 1), the second measurement included both conjunctival and corneal vessels area (corneal-conjunctival area of neovascularization) (Fig. 2), and a third measure was made over the area of corneal opacification (Fig. 3). Briefly, digital slit lamp pictures were taken by a canon EOS 20D digital camera (Canon, Inc., Tokyo, Japan) mounted on a BX900 Haag-Streit slit lamp (Haag-Streit AG, Koenig, Switzerland). All images were taken at the same magnification and the patients were asked to fixate at the same

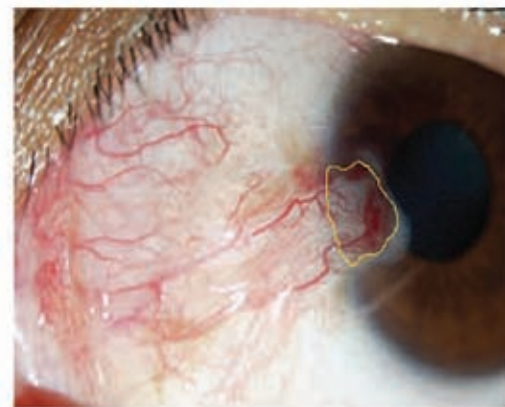


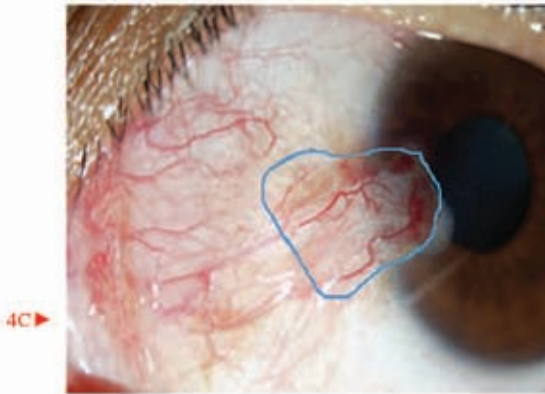
FIG. 1. Slit lamp photograph of a representative patient before the subconjunctival bevacizumab injections. The marked zone with the yellow line was considered as the corneal neovascularized area and was converted into pixels for further analyses. It can be observed that the marked zone covers only the corneal neovascularized area.

◀ F1

◀ F2

◀ F3

◀ F3



4C ▶

FIG. 2. Slit lamp photograph of a representative patient before the subconjunctival bevacizumab injections. The marked zone with the blue line was considered as the corneo-conjunctival neovascularized area and was converted into pixels for further analyses. It can be observed that the marked zone covers only the corneo-conjunctival neovascularized area.

target. The digital images were captured with a resolution of at least 2544 × 1696 pixels. The OIS WinStation Slit Lamp software (Ophthalmic Imaging Systems, Sacramento, CA) was used to archive the images. Digital slit lamp pictures were analyzed using Photoshop CS4 (Adobe Systems, Inc., Berkeley, CA). The same graphical editing procedure was used for all images. Corneal and conjunctival blood vessels were enhanced using the channel mixer and filter functions of the program. The first measurement (corneal neovascularization) was achieved by outlining the limbus and the area of corneal neovascularization on the baseline images,



4C ▶

FIG. 3. Slit lamp photograph of a representative patient before the subconjunctival bevacizumab injections. The marked zone with the green line was considered as the corneal opacification area and was measured as proposed by VanRoekel.²⁵ It can be observed that the marked zone encompasses the corneal opacification in front of the neovascularized corneal area.

the size of the neovascularized area was then measured in terms of pixels as described in a previous publication. For the second measurement (corneo-conjunctival vascularization), we included the total neovascularization area of the recurrent pterygium that included both corneal and conjunctival area of neovascularization. The size of the neovascularized area was then measured in terms of pixels as described in a previous publication.²⁵ The third measurement encompassed the corneal opacification area in front of the neovascularized area of recurrent pterygium and its area determined in mm² was calculated using the method proposed by VanRoekel et al.²⁵

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS version 18 (Chicago, IL). The demographic variables were analyzed using descriptive statistics. To determine differences among neovascularization area during the different time points in the period of the study, we performed repeated measures analysis and comparison was performed using 1-way ANOVA test with Dunn's correction; meanwhile, paired Student's *t* tests were performed to analyze the effect of bevacizumab on corneal opacification; in all cases *P* < 0.05 was taken as statistically significant.

Results

Thirty-eight patients were enrolled into the study. The median age at presentation was 47 years (range 27–67 years). Twenty-four patients were women and 14 patients were men. All recurrent pterygia were situated in the nasal region. 20 pterygia were found in the right eye, while 18 were located in the left eye. All patients were injected within 3 months of the diagnosed pterygium recurrence (range 20 days–2.5 months).

The measurements of the corneal vascularization determined in pixels were as follows: 148.1 × 10³ ± 11.5 × 10³ at the basal time point; 128.1 × 10³ ± 10.7 × 10³ at 15 days postinjection (PI); 116.9 × 10³ ± 4.8 × 10³ at 1st month PI; 102.9 × 10³ ± 13.9 × 10³ at the 3rd month PI; 96.8 × 10³ ± 13.5 × 10³ at the 6th month PI; and 91.1 × 10³ ± 18.9 × 10³ at the 12th month PI (Fig. 4).

◀ F4

The preinjection values in corneal-conjunctival area measured in pixels were as follows: 186 × 10³ ± 20.8 × 10³ at the basal time point; 163.1 × 10³ ± 24.5 × 10³ at 15 days PI; 156.1 × 10³ ± 26.7 × 10³ at 1st month PI; 135.8 × 10³ ± 21 × 10³ at the 3rd month PI; 129.3 × 10³ ± 18.3 × 10³ at the 6th month PI; and 131.5 × 10³ ± 27.9 × 10³ at the 12th month PI (Fig. 5).

◀ F5

To support the hypothesis that decreased vascularity does correlate with decreased progression of the disease, we measured the opacified area in only those patients who presented clinically significant corneal opacification. Only 10, out of all the patients included in this study presented a clinically significant corneal opacification. In all the cases, a reduction in corneal opacification area was seen as soon as the neovascularization started to show regression. To calculate whether these reductions on the opacification area were statistically significant paired Student's *t*-tests were performed.

The measurements of the corneal opacification determined in mm² as previously described²⁵ were as follows:

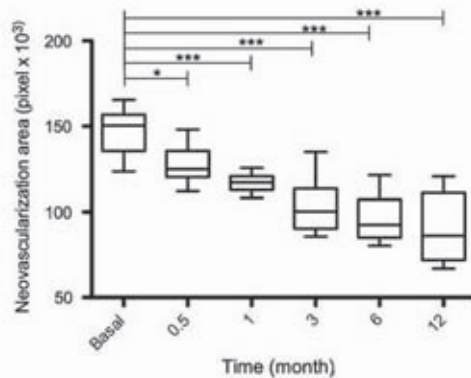


FIG. 4. Effect of the bevacizumab injections on the corneal neovascularization area on recurrent pterygia. Corneal neovascularization evaluation was performed at basal time before the first bevacizumab injection. Then, corneal neovascularization evaluation was performed 15 days after the first bevacizumab injection, which coincided with the second bevacizumab injection. Afterward, the corneal neovascularization evaluation time was done 1 month after the first bevacizumab injection, which overlapped with the last bevacizumab injection. Thereafter, the follow-up period continued 3, 6, and 12 months after the first bevacizumab injection. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$.

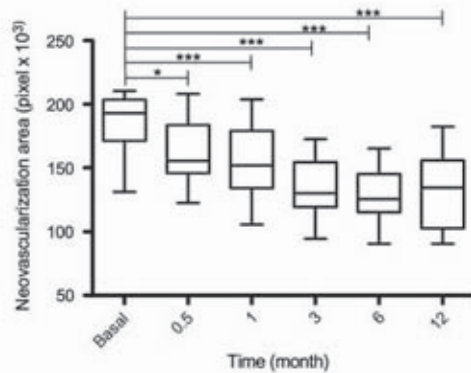


FIG. 5. Effect of the bevacizumab injections on the corneo-conjunctival neovascularization area on recurrent pterygia. Neovascularization evaluation was performed at basal time before the first bevacizumab injection. Then, neovascularization evaluation was performed 15 days after the first bevacizumab injection, which coincided with the second bevacizumab injection. Afterward, the neovascularization evaluation time was done 1 month after the first bevacizumab injection, which overlapped with the last bevacizumab injection. Thereafter, the follow-up period continued 3, 6, and 12 months after the first bevacizumab injection. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$.

$2.1 \pm 1.2 \text{ mm}^2$ at the basal time point; $1.6 \pm 0.94 \text{ mm}^2$ at 15 days PI; $1.4 \pm 0.8 \text{ mm}^2$ at 1st month PI; $1.1 \pm 0.7 \text{ mm}^2$ at the 3rd month PI; $1.0 \pm 0.6 \text{ mm}^2$ the 6th month PI; and $0.9 \pm 0.6 \text{ mm}^2$ at the 12th month PI. The changes in the opacification area are shown in Fig. 6, the analyses of the results indicate that there was a reduction of the opacification area in all patients, throughout the time of the study.

Interestingly, the bevacizumab effects on the reduction of corneal and corneal-conjunctival neovascularization and on the reduction of corneal opacification were observed as early as 15 days after the first injection, and these effects persisted at the end of the study. These changes can be corroborated in the clinical photographs of a representative patient observed in the Fig. 7. Interestingly, the basal values (pre-injection values) were in all cases significantly ($P < 0.05$) greater than all the PI values.

There were no systemic or local complications associated to the subconjunctival administration of bevacizumab. All patients reported a subjective improvement in conjunctival hyperemia starting at day 1 PI. No patients had undergone surgery during the study period and 22 patients ended the study.

Discussion

Our findings suggest that a three 2.5 mg/0.1 mL subconjunctival bevacizumab dose regimen can diminish the corneal and conjunctival neovascularization growth and the corneal opacification process in corneal recurrent pterygia.

Although a number of strategies have been used to prevent recurrence of pterygium after excision, recurrent pterygium is still the most common undesirable treatment sequel. The rate of recurrences differs depending on the method of pterygium excision and the method of dealing with the defect created. Since conjunctival autograft procedure has shown the best results in reducing pterygium recurrence, it is the surgical technique most performed in our institution for surgical pterygium treatment. Nevertheless, a pterygium recurrence rate between 2% and 39% has been reported when using this procedure.²⁶ The recurrence rate greatly varies not only among different surgical procedures, but also between different groups performing the same procedure, which is also affected by surgeon skills and dexterity. Additionally, demographic and ethnic differences can influence in the final outcome. There is a worldwide distribution of pterygia, but ultraviolet light exposure and warm and dry climates have been attributed as a major cause of pterygia. Patients with augmented UV exposure such as those living close to the equator have an increased risk of pterygia formation; consequently, the common factor appears to be the latitude, since pterygia primarily occur within the peri-equatorial "pterygium belt," which is located within latitudes 37° north and south of the equator.³ Mexico is a country situated within this "pterygium belt." Pterygium prevalence in our institution is 18% and the recurrence rate when using conjunctival autograft technique is 10.5%. The outcome of pterygium can be classified into 4 grades: grade 1, the conjunctiva has a normal appearance with no signs of recurrence; grade 2, only fine episcleral vessels are present at the surgical site without any fibrous tissue; grade 3, fibrovascular tissue is present in the excised area, reaching to the limbus but not invading the cornea (conjunctival recurrence); and grade 4,

◀F6

◀F7

BEVACIZUMAB FOR RECURRENT PTERYGIUM TREATMENT

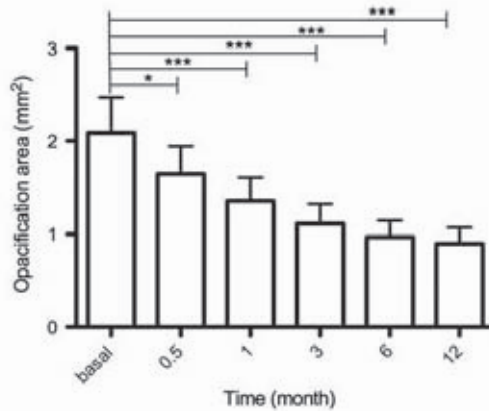


FIG. 6. Effect of the bevacizumab injections on the corneal opacification area on recurrent pterygia. The corneal opacification was exclusively performed on those patients who clinically exhibited corneal opacification. Corneal opacification evaluation was performed at basal time before the first bevacizumab injection. Then, corneal opacification evaluation was performed 15 days after the first bevacizumab injection, which coincided to the second bevacizumab injection. Afterward, the corneal opacification evaluation time was done 1 month after the first bevacizumab injection, which overlapped with the last bevacizumab injection. Thereafter, the follow-up period continued 3, 6, and 12 months after the first bevacizumab injection. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$.

true corneal recurrence with fibrovascular tissue covering the excision area and invading the cornea.¹² Because the development of true corneal recurrence is often more troublesome, in which it tends to have a more exuberant fibrovascular growth response and causes more surgical difficulty than the primary pterygium, several intraoperative and postoperative adjunctive treatment modalities, such as mytomicin C, topical and subconjunctival corticosteroids, 5-fluorouracil in addition to β -irradiation, have been variably recommended to either prevent the recurrence or inhibit the progression of recurrence.²⁶⁻²⁸ However, these adjunctive therapies are not free of ocular morbidity and the side effects could be serious.

Recently, there have been several studies conducted to evaluate the effect of local therapy of bevacizumab in both primary and recurrent pterygium.^{9,13,29-36}

Bevacizumab has been used at various doses, at variable times, and by different routes of administration. Ideal dose and treatments regimen should be important factors for the effects of bevacizumab on pterygium treatment. The effects of anti-VEGF agents are often transient owing to the short half-life of the drug, and treatment often needs to be repeated, therefore, how to achieve a minimal effective dose and a maximum safe dose turned out to be the key and difficult problem.³⁷

Our study evaluated the effect of multiple subconjunctival bevacizumab injections in patients with an early true or corneal pterygium recurrence. As multiple injections are often required for a sustained effect in age-related macular degeneration, we decided to apply a triple dose regimen.^{38,39}

Anti-VEGF therapy in recurrent pterygium may be more effective, especially when the treatment started before neovascularization is well established.⁴⁰ Lekhanont et al., investigated the efficacy and safety of subconjunctival bevacizumab injection for the treatment of impending recurrent pterygium. A prospective, randomized, single-masked controlled trial was conducted in 80 patients. A single subconjunctival bevacizumab injection seemed to only partially and transiently decrease conjunctival vascularization in a dose-dependent manner and the recurrence rate was not affected by this treatment.³⁷ Fallah et al. investigated the use of topical bevacizumab alone or in combination with betamethasone in patients with impending recurrent pterygium, in his study patients in both groups failed and pterygia eventually recurred. However, the mean progression of fibrovascular tissue was reduced in the bevacizumab group.²⁹ A different observation was reported by Wu et al., in a case of impending recurrent pterygium that regressed following administration of topical bevacizumab for 3 weeks.³⁴ More recently, Bayar et al. has suggested that repeated injections of bevacizumab may help to prevent the high recurrence rate of residual impending pterygium, due to its adjuvant role in decreasing lesion size, especially in the first year after surgery.⁴¹ All of these authors have employed the subconjunctival bevacizumab injections in impending or conjunctival pterygium recurrence to stop its development to a corneal or true pterygium recurrence. Just a few authors have employed this anti-VEGF therapy in true pterygium recurrence, defined as the presence of corneal vessels and/or fibrous tissue. Bahar et al., in a small case of 5 patients with established recurrent pterygium, corneal neovascularization did not regress after the application of 2 subconjunctival bevacizumab injections.⁹ Hormeric et al., included patients with pterygium recurrence defined as the presence of corneal vessels, to which they compared single vs. multiple injections of 0.5 mg/0.05 mL subconjunctival



FIG. 7. Representative slit lamp photographs of a patient who significantly improved in the clinical neovascularization and corneal opacification after the 3-subconjunctival injections. (A) Preinjection photograph; (B) 15 days after the first injection; (C) 1 month after the first injection; (D) 3 months after the first injection; (E) 6 months after the first injection; (F) 1 year after the first injection. Note that bevacizumab treatment induced reduction on neovascularization and on corneal opacification processes.

ranibizumab. They reported that conjunctival hyperemia is reduced after treatment, finding no advantages when using the multiple injections schedule.¹²

AU3▶

In this study, we decided to initiate the anti-VEGF therapy as soon as abnormal neovascularization vessels were recognized over the corneal surface and in a 3-month period after pterygium excision. We selected this 3-months period of inclusion because within this time, the patients use to assist more constantly to ophthalmic consultation and any surgery complications, such as pterygium recurrence could be hastily detected and immediate actions taken. Likewise, the anti-VEGF agents are more effective in regressing new blood vessels that are in a growth phase as opposed to more mature vessels; hence, the early recognition of neovascularization vessels and rapid injection of these agents are crucial. In accordance to Lekhanont et al., we included patients with high recurrence risk: large and vascularized preoperative pterygia and surgery performed by trainees.³⁷ They described a recurrence developing in ~2.5 months after excision, when regrowth of fibrovascular tissue had already occurred. They have pointed out that this event might be the cause of the lack of the effect of the anti-VEGF therapy on controlling the recurrence rate.³⁷ In our study, new vessels regrowth were seen in 1 patient as soon as 20 days after surgery, finding most of the recurrences in 1.5 months period after surgery.

Although it has been described that the use of topical steroids does not have any protective effect on pterygium treatment,^{13,29,37} the possible synergistic effects of topical steroids for 3 months in combination with the triple 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab regimen on reducing vascularized area of recurrent pterygium cannot be ruled out. A randomized controlled trial will be useful to clarify this question.

The interpretation of the areas of neovascularization in pterygium recurrence has been difficult to evaluate. To get more objective values of neovascularization area, a numeric pixel scale was used as previously described with slight modifications. Hurmeric et al., only assessed the corneal blood vessel area, but in the present study we assessed both the corneal and conjunctival blood vessel area.^{12,25} In this study, we have found that the reduction in new vessels after anti-VEGF injection occurred in the whole pterygium recurrence area: conjunctival and corneal areas. We think that the changes found in corneal neovascularization area provide more clinically relevant information as that is the area of most concern. Furthermore, when the whole pterygium recurrence area is evaluated, it is difficult to demarcate and distinguish the actual neovascularization pterygium recurrence extension in conjunctival area as it can be confounded with an area of hyperemia or inflammation not concerned with the true conjunctival recurrence. Besides, we were able to measure the evolution of corneal opacification due to corneal edema existing in some patients. Corneal neovascularization often causes tissue scarring, lipid deposition, and corneal edema.⁴² Changes in corneal opacification area were evaluated through the study period, and we could corroborate corneal opacification reduction in conjunction with corneal neovascularization decrease. This finding supports that the decreased vascularity does correlate with decreased progression of the disease showing clinical stabilization of the disease.

As mentioned, no suitable anti-VEGF posology for pterygium treatment in time and dose has been collectively chosen. In this study, we decided to apply a three 2.5 mg/0.1

mL bevacizumab dose regimen. Hurmeric et al., assessed the effect of a single versus multiple subconjunctival ranibizumab injection in patients with an early pterygium recurrence. They concluded with respect to corneal blood vessels after ranibizumab treatment that some patients in both groups had a decrease in vessel area over time, with the effect being greater in the multiple injection groups. Similar to Hurmeric et al., who have used ranibizumab, we found comparable findings with the other anti-VEGF agent, bevacizumab. We only included 1 group who received multiple doses of subconjunctival bevacizumab. As shown in our results, the reduction in neovascularization area, measured in a pixel scale, was seen after the first injection, this was corroborated by patient satisfaction (not measured in this study), and the neovascularization reduction was slightly improved after the next 2-bevacizumab injections. After 1-year follow-up, all the patients remained stable. We found a little increase of neovascularization scale at the end of the study, which we think could be mostly attributed to environmental/working factors and the absence of a particular eye drops treatment. Nevertheless, this neovascularization grade was inferior to preoperative values and was still statistically different. The strength of our study is based on its long follow-up period, the use of an objective numeric scale for neovascularization, and corneal opacification grading, which allows a more robust statistical analysis and a relatively high sample of patients. Unexpectedly, 14 patients did not show up for the final 1-year evaluation. Nine of the 14 patients who abandoned the study were contacted by telephone call and declined ophthalmologic consultation because they referred themselves as been satisfied with the treatment.

As previously exposed, no effective treatment is available for treating pterygium recurrence. Based on the literature reports, it seems that the use of subconjunctival bevacizumab for pterygium recurrence treatment has a favorable side effect profile and it appears to be a better first-line option than a sub-conjunctival injection of corticosteroid or a vasoconstrictor agent. As mentioned by Hurmeric et al., patients must be warned that the effect may be mild and the fluctuations in hyperemia will be expected.¹² Also, better results will be obtained when employing a multiple injections treatment.¹² Fortunately, the bevacizumab dose cost is affordable for most patients, and this will allow performing a multiple treatment schedule in most cases.

Based on the results of our study, we can recommend a three 2.5 mg/0.1 mL subconjunctival bevacizumab dose regimen, which is safe, with no systemic or local complications, and we must highlight that an early application of this anti-VEGF treatment will result in better a corneal-conjunctival neovascularization vessels regression associated to a reduction in corneal opacification; thus, the detection of early areas of neovascularization in pterygium recurrence cases is crucial. The use of bevacizumab for pterygium treatment is still evolving, so future studies are needed to confirm the present results, add new indications, dosing and frequency of anti-VEGF agents for the treatment of this ocular surface disease.

Acknowledgments

This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología grant numbers CONACyT-SALUD-C01-160286;

BEVACIZUMAB FOR RECURRENT PTERYGIUM TREATMENT

7

CONACYT-SEP 167438 and CVU: 172996; and PAPIIT DGAPA-UNAM IA203514.

Author Disclosure Statement

All the authors declare that there are no competing interests.

References

- Goltz, T., Mogoanta, L., Streba, C.T., et al. Pterygium: histological and immunohistochemical aspects. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 52:153–158, 2011.
- Bautista-de Lucio, V.M., Lopez-Espinosa, N.L., Robles-Contreras, A., et al. Overexpression of peroxiredoxin 2 in pterygium. A proteomic approach. *Exp. Eye Res.* 110:70–75, 2013.
- Chui, J., Coroneo, M.T., Tat, L.T., et al. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am. J. Pathol.* 178:817–827, 2011.
- Gallagher, M.J., Giannoudis, A., Herrington, C.S., and Hiscott, P. Human papillomavirus in pterygium. *Br. J. Ophthalmol.* 85:782–784, 2001.
- Garfias, Y., Bautista-De Lucio, V.M., Garcia, C., et al. Study of the expression of CD30 in pterygia compared to healthy conjunctivas. *Mol. Vis.* 15:2068–2073, 2009.
- Nolan, T.M., DiGirolamo, N., Sachdev, N.H., et al. The role of ultraviolet irradiation and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the pathogenesis of pterygium. *Am. J. Pathol.* 162:567–574, 2003.
- Aspiotis, M., Tsanou, E., Gorezis, S., et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 21:1095–1101, 2007.
- Liang, K., Jiang, Z., Zhao, B., et al. The expression of vascular endothelial growth factor in mast cells promotes the neovascularisation of human pterygia. *Br. J. Ophthalmol.* 96:1246–1251, 2012.
- Bahar, I., Kaiserman, I., McAllum, P., et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr. Eye Res.* 33:23–28, 2008.
- Galor, A., Yoo, S.H., Piccoli, F.V., et al. Phase I study of subconjunctival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 149:926–931 e922, 2010.
- Hosseini, H., Nejabat, M., and Khalili, M.R. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med. Hypotheses.* 69:925–927, 2007.
- Hurmeric, V., Vaddavalli, P., Galor, A., et al. Single and multiple injections of subconjunctival ranibizumab for early, recurrent pterygium. *Clin. Ophthalmol.* 7:467–473, 2013.
- Nava-Castaneda, A., Olvera-Morales, O., Ramos-Castellon, C., et al. Randomized controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: one year follow-up. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 42:235–241, 2014.
- Tan, D.T., Chee, S.P., Dear, K.B., and Lim, A.S. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch. Ophthalmol.* 115:1235–1240, 1997.
- Ang, L.P., Chua, J.L., and Tan, D.T. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 18:308–313, 2007.
- Frau, E., Labetoulle, M., Lautier-Frau, M., et al. Corneoconjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol. Scand.* 82:59–63, 2004.
- Amano, S., Motoyama, Y., Oshika, T., et al. Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 84:618–621, 2000.
- Hayasaka, S., Iwasa, Y., Nagaki, Y., et al. Late complications after pterygium excision with high dose mitomycin C instillation. *Br. J. Ophthalmol.* 84:1081–1082, 2000.
- Hirst, L.W. The treatment of pterygium. *Surv. Ophthalmol.* 48:145–180, 2003.
- Riordan-Eva, P., Kielhorn, I., Ficker, L.A., et al. Conjunctival autografting in the surgical management of pterygium. *Eye (Lond)*. 7:634–638, 1993.
- Ling, S., Li, Q., Lin, H., et al. Comparative evaluation of lymphatic vessels in primary versus recurrent pterygium. *Eye (Lond)*. 26:1451–1458, 2012.
- Gumus, K., Karakucuk, S., Mirza, G.E., et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor receptor 2 in pterygia may have a predictive value for a higher postoperative recurrence rate. *Br. J. Ophthalmol.* 98:796–800, 2014.
- Kocamis, O., and Bilgeç, M. Evaluation of the recurrence rate for pterygium treated with conjunctival autograft. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 252:817–820, 2014.
- Gonzalez, S., Rosenfeld, P.J., Stewart, M.W., et al. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am. J. Ophthalmol.* 153:196–203 e191, 2012.
- VanRoekel, R.C., Bower, K.S., Burka, J.M., and Howard, R.S. Anterior segment measurements using digital photography: a simple technique. *Optom. Vis. Sci.* 83:391–395, 2006.
- Prabhasawat, P., Barton, K., Burkett, G., and Tseng, S.C. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology.* 104:974–985, 1997.
- Paris Fdos, S., de Farias, C.C., Melo, G.B., et al. Postoperative subconjunctival corticosteroid injection to prevent pterygium recurrence. *Cornea.* 27:406–410, 2008.
- Pikkel, J., Porges, Y., and Ophir, A. Halting pterygium recurrence by postoperative 5-fluorouracil. *Cornea.* 20:168–171, 2001.
- Fallah, M.R., Khosravi, K., Hashemian, M.N., et al. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr. Eye Res.* 35:17–22, 2010.
- Leitpfi, S., Grehn, F., and Geerling, G. [Antiangiogenic therapy for pterygium recurrence]. *Ophthalmologe.* 106:413–419, 2009.
- Mansour, A.M. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *Br. J. Ophthalmol.* 93:864–865, 2009.
- Razeghinejad, M.R., Hosseini, H., Ahmadi, F., et al. Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision. *Ophthalmic Res.* 43:134–138, 2010.
- Teng, C.C., Patel, N.N., and Jacobson, L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea.* 28:468–470, 2009.
- Wu, P.C., Kuo, H.K., Tai, M.H., and Shin, S.J. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea.* 28:103–104, 2009.
- You, I.C., Kang, I.S., Lee, S.H., and Yoon, K.C. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 87:653–658, 2009.

36. Gunther, J.B., and Altaweel, M.M. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv. Ophthalmol.* 54:372-400, 2009.
37. Lekhanont, K., Patarakittam, T., Thongphiew, P., et al. Randomized controlled trial of subconjunctival bevacizumab injection in impending recurrent pterygium: a pilot study. *Cornea.* 31:155-161, 2012.
38. Martin, D.F., Maguire, M.G., Fine, S.L., et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 119:1388-1398, 2012.
39. Regillo, C.D., Brown, D.M., Abraham, P., et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am. J. Ophthalmol.* 145:239-248, 2008.
40. Bahar, I., Yeung, S.N., Sella, R., and Slomovic, A. Anterior segment uses of bevacizumab. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 23:303-316, 2012.
41. Bayar, S.A., Kucukerdonmez, C., Oner, O., and Akova, Y.A. Subconjunctival bevacizumab in the impending recurrent pterygia. *Int. Ophthalmol.* 34:541-547, 2014.
42. Lee, P., Wang, C.C., and Adamis, A.P. Ocular neovascularization: an epidemiologic review. *Surv. Ophthalmol.* 43:245-269, 1998.

Received: May 23, 2014

Accepted: September 23, 2014

Address correspondence to:

Dr. Yonathan Garfias

Department of Biochemistry

Faculty of Medicine

Universidad Nacional Autónoma de México

Mexico City 04510

Mexico

E-mail: yogarfias@institutodeoftalmologia.org

AUTHOR QUERY FOR JOP-2014-0060-VER9-NAVA-CASTANEDA_1P

AU1: Please review all authors' surnames for accurate indexing citations. Please confirm all double surnames.

AU2: Please review your article for extremely long paragraphs and divide them where appropriate.

AU3: Meaning not clear in the sentence "the patients use to assist more constantly...." Please rephrase.

CONCLUSIONES.

El pterigión es una patología frecuente de la superficie ocular, que se presenta como una lesión de forma triangular compuesto de tejido fibro-vascular que crece desde la conjuntiva bulbar hacia la superficie corneal. A pesar de que su causa no es comprendida en su totalidad, ésta está asociada a numerosos factores de riesgo como la exposición crónica a la luz ultravioleta, trauma e irritación local. El pterigión puede ocasionar baja visual si no recibe tratamiento.

Histopatológicamente en el pterigión encontramos degeneración elastótica de la colágena y proliferación fibrovascular. Se ha postulado que la pérdida de la anatomía de la barrera limbal entre la córnea y conjuntiva permite una “conjuntivalización” de la córnea, en la cual participan la proliferación celular, la inflamación y la angiogénesis. Recientemente, la participación del proceso inflamatorio y de proliferación fibrovascular han sido señaladas como factores importantes en la patogénesis del pterigión. Muchos factores de crecimiento, dentro de ellos el VEGF, estimulan químicamente la angiogénesis y han sido observados en células inflamatorias y fibroblastos del pterigión. Se ha postulado que además de la sobre-expresión de la molécula del VEGF, la inhibición de factores de la angiogénesis se encuentran implicados en la génesis del pterigión⁽¹⁾.

El esquema de tratamiento del pterigión puede ser abordado en forma médica o quirúrgica. La administración tópica de lágrimas artificiales así como gotas de medicamentos esteroideos y no esteroideos pueden reducir el componente inflamatorio y disminuir la sintomatología del paciente. A pesar de la gran variedad de técnicas quirúrgicas descritas y de las terapias adyuvantes como el 5-Fluoracilo y la Mitomicina C, las tasas de recurrencia varían de 50-80%

cuando se utiliza la técnica de esclera descubierta hasta el 5-15% cuando se emplean técnicas más avanzadas como el autoinjerto conjuntival⁽²⁾.

La sobreexpresión del VEGF en el pterigión generó la hipótesis que la aplicación, subconjuntival o tópica, de un agente anti-VEGF podría inducir regresión al aplicarlo en pterigiones primarios en etapas tempranas, para prevenir su recidiva al usarlo como terapia adyuvante combinada con la cirugía o para detener su avance en el caso del pterigión recidivante.

La investigación en el área de la angiogénesis ha llevado al desarrollo de medicamentos anti-angiogénicos que se utilizan en la actualidad en las especialidades de oncología y oftalmología. El principal objetivo se centra en la terapia antiangiogénica dirigida contra el VEGF. La molécula de VEGF interviene en el proceso de la angiogénesis promoviendo, entre otras, actividades proteolíticas y proliferación y migración de células endoteliales⁽³⁾.

Los agentes anti-VEGF como el pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept son las terapias antiangiogénicas que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. El bevacizumab ha sido aprobado para su uso en oncología y ha sido ampliamente utilizado en forma "off-label" para el tratamiento de el edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina, retinopatía diabética proliferativa y patología del segmento anterior. En el segmento anterior el bevacizumab se ha aplicado para el tratamiento de la neovascularización corneal, en la *rubeosis iridis* en el glaucoma neovascular y en el pterigión. El efecto de la terapia antiangiogénica para el tratamiento del pterigión primario y recidivante es todavía motivo de discusión. En algunos casos la regresión del tejido vascular es parcial y al

momento de interrumpir la terapia anti-VEGF, los vasos sanguíneos pueden volver a proliferar. La respuesta al tratamiento anti-VEGF depende de la cronicidad de los vasos sanguíneos, su extensión y la ruta de administración del medicamento. La regresión de los vasos sanguíneos es superior cuando se utiliza la aplicación subconjuntival de los agentes anti-VEGF comparada con la aplicación tópica. A pesar de que en muchos de los estudios analizados se ha reportado regresión estadísticamente significativa de los vasos sanguíneos, el significado clínico de esta regresión vascular requiere más estudio. El uso de bevacizumab para el tratamiento del pterigión se encuentra en evolución. Futuros estudios, a través de ensayos clínicos controlados, son necesarios para confirmar y establecer guías apropiadas del uso de la terapia anti-VEGF en esta patología de la superficie ocular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Mauro J, Foster CS: Pterygia: pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment. *Semin Ophthalmol* 2009; 24:130-134.
2. Bahar I, Kaisermann I, Weisbrod M, et al: Extensive versus limited pterygium excision with conjunctival autograft: outcomes and recurrences rates. *Curr Eye Res* 2008;33:435-440.
3. Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al: Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12:242-249.
4. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.