



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
“DR ERNESTO RAMOS BOURS”

T E S I S

**HALLAZGOS DEL USO DE ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA Y BEVACIZUMAB
SUBCONJUNTIVALES COMO TRATAMIENTO DE PTERIGIÓN PRIMARIO Y
RECIDIVANTE**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
GIBRÁN PAÚL GUTIÉRREZ CAMPOS

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: BIÓL. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS

Universidad de Sonora
Hospital General del Estado de Sonora

CODIRECTOR DE TESIS: DR. JESÚS OSCAR MOYA ROMERO

Hospital Infantil del Estado de Sonora

COMITÉ TUTOR: DR. LEOPOLDO MORFÍN AVILÉS

Hospital General del Estado de Sonora

DRA. ALMA YOLANDA CAMACHO VILLA

Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo Sonora; julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes han revisado el trabajo del médico residente de tercer año Gibrán Paúl Gutiérrez Campos y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Oftalmología.



Nohelia G. Pacheco Hoyos

Tutor principal

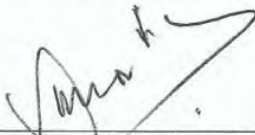
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora
Hospital General del Estado de Sonora



Jesús Oscar Moya Romero

Codirector de tesis

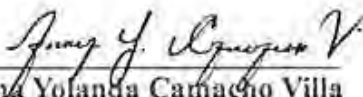
Hospital Infantil del Estado de Sonora



Leopoldo Morfín Avilés

Miembro del comité tutorial

Hospital General del Estado



Alma Yolanda Camacho Villa

Miembro del comité tutorial

Hospital General del Estado de Sonora



Hospital General del Estado
"Dr. Ernesto Ramos Bours"
División de Enseñanza e Investigación
No. de Oficio: SSS/HGE/EM/658/16
Hermosillo, Sonora a 27 de julio de 2016

2016: "Año del Diálogo y la Reconstrucción"

OFICIO DE LIBERACIÓN DE TESIS

La división de enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: *Gutiérrez Campos Gibrán Paul*; cuyo título es:

HALLAZGOS DEL USO DE ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA Y BEVACIZUMAB SUBCONJUNTIVALES COMO TRATAMIENTO DE PTERIGIÓN PRIMARIO Y RECIDIVANTE

Se considera que la tesis reúne los requisitos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México y se acepta para ser presentada en el examen de grado.

**ATENTAMENTE
SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.
EL SUBJEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN**

DR. ELEAZAR VALLE ARMENTA

C.p. Archivo
NGPH



AGRADECIMIENTOS

Antes que nada, extiendo un agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de cursar este posgrado de especialidad médica en una de las instituciones avaladas por su plan académico y sentirme parte de la mejor universidad del país.

De igual forma agradezco a la Secretaría de Salud por hacer su labor en la educación y formación médica, quien, a través del Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours”, me permitió obtener el conocimiento y destrezas para llegar a éste logro.

A mi comité de tesis no me queda más que reconocer su gran preparación académica y vocación de docencia, quienes dieron orientación a mi proceso de formación, impulsando el desarrollo de habilidades como médico oftalmólogo y como parte de la comunidad científica. Gracias infinitas por tomarse la molestia y el tiempo para dejar en mi persona mucho de lo que ustedes son, mereciendo mi respeto y admiración.

Siempre atesoraré el apoyo de las personas que me impulsaron en éste proceso: -A Minerva Esquivel, mi compañera de vida, quien a pesar de todas las adversidades, estando lejos de su familia natural, permaneció a mi lado durante esta travesía, alimentando mis aspiraciones hasta lograr conseguirlas.

-A mi familia, quienes a pesar de encontrarse a cientos de kilómetros de distancia, me hicieron sentir su calor y buenos deseos para llegar hasta aquí.

-A Jessica Gómez, amiga y compañera de misma jerarquía en la especialidad médica, una gran persona, noble, quien siempre mostró apoyo incondicional en diversas situaciones.

-A los médicos adscritos y enfermeras del Servicio de Oftalmología que toleraron mi forma de ser, de los cuales recibí un trato cordial y muestras de aprecio, en especial a María Jesús Lizárraga, Francisca Miranda y María del Socorro Sánchez, mis enfermeras.

-A la humanidad doliente que me ofreció un amplio acervo de conocimientos y habilidades en el diagnóstico y manejo de sus patologías oculares, dando a ellos lo mejor de mí con la única intención de mejorar sus condiciones, con la esperanza de

no haber producido algún daño. A cada uno de ellos, mi más sincero agradecimiento.

Dedicado a mis padres y a Minerva Esquivel, esperando que se sientan orgullosos de mí, como yo lo estoy de ustedes.

En ocasiones no se obtienen los resultados esperados, obligándote a buscar nuevas directrices para salir adelante.

Gibrán Paúl Gutiérrez Campos

Contenido

INTRODUCCIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVO GENERAL:	15
RESULTADOS	20
Definición de Pterigión	20
Morfología del Pterigión	20
Factores etiológicos para el desarrollo de Pterigión	20
Aspectos epidemiológicos de Pterigión	21
Histología del Pterigión	22
Evolución natural del Pterigión	22
Fisiopatología del Pterigión	22
Clasificación del Pterigión	26
Manifestaciones clínicas de Pterigión	27
Manejo de Pterigión	27
Agentes coadyuvantes al manejo quirúrgico de Pterigión	28
Efectos indeseados del uso de agentes coadyuvantes en el manejo quirúrgico	28
Nuevas propuestas para el manejo de Pterigión	29
PRESENTACIÓN DE CASOS	32
Caso 1:	33
Caso 2:	34
Caso 3:	35
Caso 4:	37
Caso 5:	40
DISCUSIÓN	46
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
LITERATURA CITADA	52
ANEXOS	61

ANEXO 1: METODOLOGÍA PARA LA VALORACIÓN DE PTERIGIÓN PRIMARIO Y RECIDIVANTE PARA USO DE ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA CON Y SIN BEVACIZUMAB COMO TRATAMIENTO	61
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.	65

RESUMEN

Este trabajo se presenta como una revisión de literatura acerca de una patología de superficie ocular que se presenta comúnmente en nuestra población, el Pterigión. Consta de una degeneración elastótica de la conjuntiva interpalpebral expuesta al medio ambiente, tiene forma de triángulo con vértice en la córnea. Su desarrollo se encuentra fuertemente relacionado con la exposición a rayos UV-B del sol y otros elementos ambientales. Generalmente es precedido por la pingüecula, una lesión de mismas características histológicas, difiriendo del pterigión por la ausencia de involucro corneal. Existen diferentes clasificaciones, utilizando comúnmente la de Tan et al., que se basa en la translucencia del pterigión en relación con la visibilidad de los vasos episclerales de su lecho, aplicado para cualquier pterigión, a diferencia de la clasificación de Prabhasawat et al, una clasificación para la recidiva del pterigión que se basa en la reaparición del componente fibrovascular y la presencia o ausencia de invasión corneal.

Sus manifestaciones clínicas van desde el prurito y sensación de cuerpo extraño hasta la afeción de la visión por la inducción significativa de astigmatismo o incluso por invasión del eje visual.

El manejo de ésta patología se basa en la reducción de elementos irritativos de la conjuntiva, para evitar su progresión y exacerbación sintomatológica. La cirugía se considera el tratamiento de elección y se reserva para pacientes con sintomatología importante, afeción visual considerable e incluso el aspecto estético. Las tasas de recidiva van desde el 2 al 89% según la técnica utilizada, y, de forma general un 2.6 al 10.7% para pterigión primario, llegando hasta 37.5% para pterigión recidivante. Lo cual demuestra que incluso podría no ser un tratamiento definitivo, dando pie a generar investigación acerca de elementos coadyuvantes a la cirugía, como la mitomicina C que se ha utilizado desde hace muchos años teniendo como uno de sus principales efectos adversos la escleromalasia.

Las nuevas tendencias en el tratamiento del pterigión se basan en utilizar medicamentos en el pre, trans y postoperatorio con la intención de modular la cicatrización y la inflamación en el lecho quirúrgico e inhibir su recidiva, utilizando corticoesteroides de depósito, como el acetónido de triamcinolona, y antiangiogénicos, como el bevacizumab. También hay investigación en terapia de mínima invasión que alivie la sintomatología y evite el procedimiento quirúrgico como lo proponen Anthony et al. (2009), Enkvetchakul et

al. (2011), Besharati et al. (2011) y Alhammami et al. (2013) con el uso de bevacizumab intralesional, algunos reportando efectos benéficos no concluyentes por la falta de muestra, pero generando recomendaciones para la práctica clínica e investigaciones futuras.

Se describen los hallazgos de seis pacientes con pterigión, tres de ellos de forma bilateral, cuatro primarios y cinco recidivantes, tratados con 10mg de acetónido de triamcinolona libre de conservadores (ATLC) en 25UI de solución salina balanceada, alternada o no con 2.5mg de bevacizumab (Avastin), depositados vía subconjuntival. Siendo valorados a criterio de un solo investigador en cada visita se encontró una disminución en la invasión corneal en 7 de 9 pterigiones, variaciones en las queratometrías tomadas al principio y el final de su seguimiento (4 semanas) con tendencia a la aplanación de las queratometrías promedio, salvo dos de los nueve ojos analizados, todos ellos difiriendo en el eje astigmático inicial y final. Dos pacientes desarrollaron conjuntivitis alérgica diagnosticada en su última visita de seguimiento, sin descartar un posible desencadenante ambiental como su etiología.

ABSTRACT

This is a review paper about a ocular surface pathology commonly present in our population, the Pterygia. Consists in a elastotic degeneration of interpalpebral conjunctiva exposed to the environment, it has a triangle form with vertex in the cornea. His development are strongly related to UV-B rays exposition and other environmental elements. It is usually preceded by pinguecula, a same histological features lesión without corneal involve.

There are different classifications, commonly used Tan et al., which is based on the translucency of pterygium regarding visibility episcleral vessels in the body of the lesion. It applied to any pterygium, unlike classification Prabhasawat et al, a classification for recurrent pterygia, based on the appearance of fibrovascular component, and the presence or absence of corneal invasion.

Its clinical manifestations range from itching and foreign body sensation to the visual impaired due for significant astigmatism induction or even invasion of the visual axis.

The management of this condition is based on the reduction of irritative elements of the conjunctiva, to prevent its progression and symptomatic exacerbation. Surgery is considered the treatment of choice and is reserved for patients with significant symptoms, visual impairment and even aesthetics aspect. Relapse rates range from 2 to 89% depending on the technique used, and, generally 2.6 to 10.7% for primary pterygium, reaching 37.5% for recurrent pterygium. This shows that even might not be a definitive treatment, giving rise to generate research on adjuvant to surgery, such as mitomycin C that has been used for many years having as one of its main adverse effects the scleromalasia.

New trends in the treatment of pterygium are based on using drugs in the pre, trans and postoperative intended to modulate scarring and inflammation in the surgical bed and inhibiting its recurrence, using corticosteroids deposit, such as triamcinolone acetonide, and antiangiogenic, such as bevacizumab. There is also research in minimally invasive therapy to relieve symptoms and avoid the surgical procedure as proposed by Anthony et al. (2009), Enkvetchakul et al. (2011), Besharati et al. (2011) and Alhammami et al. (2013) with the use of intralesional bevacizumab, some inconclusive reporting beneficial effects by the lack of sample, but generating recommendations for clinical practice and future research.

We describe the findings of six patients with pterygium, three of them bilaterally, four primary and five recurrent, treated with 10mg. of triamcinolone acetonide free of preservatives (ATLC) in 25UI balanced saline solution, alone or alternate to 2.5mg of bevacizumab (Avastin), deposited subconjunctivaly. Being valued in the opinion of only one researcher at each visit a decrease in the corneal invasion was found on 7 of 9 pterygia, variations in keratomeries taken at the beginning and end of follow-up (4 weeks) with a tendency to aplanación of keratomeries average, except two of nine eyes analyzed. All they differing in the initial and final astigmatic axis. Two patients developed allergic conjunctivitis diagnosed in their last follow-up, without ruling out a possible environmental trigger as its etiology.

INTRODUCCIÓN

La palabra *pterigión* hace referencia al tejido conjuntival y fibrovascular con forma de ala que ha invadido la superficie corneal y que se origina en la conjuntiva expuesta situada en la apertura palpebral. Su aparición se relaciona fuertemente con la exposición solar, teniendo como posibles factores la sequedad ocular e inflamación en conjunto con la exposición al viento y polvo, entre otros elementos irritantes (The Eye M.D. Assosiation, 2007-2008). Además, se ha encontrado relación con diferentes péptidos reguladores de la inflamación, angiogénesis, ciclo de reproducción celular, remodelación de matriz extracelular e incluso infecciones virales (Ochoa, 2010).

En la mayoría de las ocasiones, la aparición del pterigión es precedida por una pingüécula, que consiste en una degeneración elastoide de la conjuntiva similar a la del pterigión, difiriendo de éste en la ausencia de invasión corneal. Aumenta su prevalencia cuanto más cercano habite el individuo con respecto al ecuador. (The Eye M.D. Assosiation, 2007-2008).

La presencia de pterigión puede ocasionar manifestaciones diversas, siendo frecuentes los síntomas irritativos tales como: prurito ocular, ojo rojo, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. En algunos casos, la extensión sobre la córnea puede ser de gran tamaño alterando la curvatura de la misma, ocasionando un astigmatismo o involucrando el eje visual; lo cual, trae como consecuencia una disminución de la visión del individuo. En casos severos, se produce un simblefarón, que limita la movilidad ocular, produciendo diplopía al restringir los movimientos oculares (Ochoa, 2010).

El manejo de esta patología se ha centrado en el control de los factores predisponentes basándose en el uso de medios físicos para la protección ocular de los rayos ultravioleta, lubricante ocular y evitar condiciones ambientales que representan un estímulo

irritativo para la conjuntiva. De igual forma, se utilizan los esteroides y antimetabolitos como la ciclosporina A de forma tópica para disminuir la inflamación y minimizar la sintomatología sin ser éste, un manejo definitivo (GPC, 2010).

El manejo resolutivo del pterigión se considera quirúrgico en casos de afección de eje visual, astigmatismo significativo o de irritación ocular importante. Consiste en la escisión de la lesión con diferentes tasas de recidiva dependiendo de la técnica (Aminlari, 2010) y agentes coadyuvantes utilizados (Rubinfeld, 1992), siendo éste incluso un tratamiento que puede no ser definitivo en algunos casos (The Eye M.D. Assosiation, 2007-2008).

En este proyecto se realizará una revisión bibliográfica sobre Pterigión, morfología, clasificación, factores desencadenantes, manifestaciones clínicas, aspectos fisiopatológicos, descripción histológica y manejo, donde se propone el uso de acetónido de triamcinolona libre de conservadores (ATLC), un esteroide de depósito, de forma aislada y en alternancia con bevacizumab (Avastin), un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando la acción del factor de crecimiento endotelial vascular implicado en angiogénesis del pterigión, ambos administrados de forma subconjuntival. Se presentan nueve pterigiones nasales, cuatro primarios y cinco recidivantes, en seis pacientes del Servicio de Oftalmología del Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours”, obteniendo variación en el grado de invasión corneal, queratometrías y, en uno de los casos, la desaparición de islas de Fuchs. Los resultados anteriores datos fueron obtenidos a criterio un solo investigador con una lámpara de hendidura Haag Streit, tonómetro de Goldman, y queratómetro de Helmholtz. Se presentan imágenes de las lesiones, sin tomarlas como base para las variables recabadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para el desarrollo del estudio de revisión y los casos presentados se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

Preguntas para estudio de revisión.

¿Qué es el Pterigión y cuáles son los factores que influyen en su desarrollo?

¿Cuáles son las clasificaciones utilizadas comúnmente para la descripción del Pterigión?

¿Cuáles son las opciones de tratamiento para el Pterigión?

¿Qué propuestas de tratamiento han surgido en los últimos años?

Preguntas para revisión de casos.

Bloquear el factor vascular y la inflamación crónica en pacientes con pterigión mediante la aplicación subconjuntival de acetónido de triamcinolona y bevacizumab ¿produce regresión morfológica de la lesión además de disminuir su sintomatología?

JUSTIFICACIÓN

Debido a las características morfológicas del pterigión donde destaca su composición fibroblástica y vascular, así como los ensayos clínicos efectuados con anterioridad describiendo el uso de acetónido de triamcinolona y bevacizumab aplicados de forma subconjuntival e independientes entre sí; se puede llegar a inferir que el uso de éstos de forma intralesional podrían llegar a tener algún efecto benéfico en la historia natural del pterigión primario y recidivante.

Se propone que al bloquear ambos componentes con el fin de inhibir su progresión, siendo éste un proyecto único, ya que se han realizado ensayos clínicos experimentales con antiangiogénicos y corticoesteroides de forma independiente en el pre, trans y postoperatorio de escisión de pterigión primario y recidivante. Sin embargo, no se han probado ambos medicamentos de forma aislada o alternada con el fin de evitar el procedimiento quirúrgico.

En la actualidad, no existe un tratamiento óptimo que evite la cirugía e impida la recurrencia definitiva del problema. Por tal motivo, se considera que este proyecto podría tener relevancia científica, sirviendo como base para el desarrollo de un ensayo clínico controlado y con las condiciones tecnológicas que amerita, pudiendo resultar en una reducción en el costo del manejo del pterigión, posiblemente evitando el trauma y las molestias de la cirugía, con pocas complicaciones locales, originando un alto impacto social y médico. De esta forma se constituirá una de las directrices para el manejo de esta condición y reproducible de forma sencilla.

OBJETIVO GENERAL:

Describir y presentar un trabajo de revisión sobre Pterigión: morfología, factores epidemiológicos, clasificación, manifestaciones clínicas, aspectos fisiopatológicos, histológicos y manejo, donde se propone el uso de acetónido de triamcinolona con y sin bevacizumab administrados de forma aislada o alternada por vía subconjuntival como una opción de tratamiento.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo de revisión. Esta clasificación se soporta con base en siguiente postulado:

Estudio de revisión: Los estudios de revisión bibliográfica es un tipo de investigación que sin ser original recopila la información más relevante sobre un tema específico. Esta investigación es importante para generar la descripción de los posibles factores de riesgo en una enfermedad, tratamiento o problema médico (Kelsey et al., 1986; Hennekens y Buring, 1987; Hernández Sampieri et al., 2007).

Período de estudio

Se presenta un estudio de revisión donde el período de evaluación de referencias y elaboración del escrito final comprendió de abril a julio de 2016. Los casos reportados para el Hospital General del Estado de Sonora corresponden a casos de nueve pterigiones valorados durante los meses de junio y julio de 2016.

Criterios de selección de artículos revisados

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Literatura científica Nacional e Internacional que respondan a las preguntas formuladas para la búsqueda de información científica con base en el sistema PICO (Paciente, intervención/comparación y resultados “outcomes”).	- Literatura que no responda a la “pregunta de búsqueda” de acuerdo a los criterios del sistema PICO (Ver descripción metodológica).

Recursos empleados para la realización del estudio de revisión

Recursos humanos	Recursos físicos	Recursos financieros
<ul style="list-style-type: none">- Médico residente de oftalmología.- Médico especialista en oftalmología.- Asesor médico.- Asesor metodológico.- Pacientes del Servicio de Oftalmología del Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours” con dx de pterigión	<ul style="list-style-type: none">- Equipo para la búsqueda electrónica de información para la revisión de artículos.- Software para el análisis, procesamiento de datos y elaboración del escrito.- Proyector de optotipos, pantalla estenopéica, Lámpara de hendidura Haag Streit, tonómetro de Goldman, queratómetro de Helmoltz y teléfono celular con cámara digital integrada.	<ul style="list-style-type: none">- El material para análisis de datos y manejo de información fueron proporcionados por el médico investigador.

Descripción de la metodología para la elaboración del estudio de revisión

Etapa 1:

Durante la primera etapa se realizó una búsqueda de información científica útil para la realización del análisis de revisión. La selección de los artículos se basó en una serie de preguntas clínicas sobre el problema a estudiar (Cuadro 4) elaborada con fundamento en el sistema PICO (paciente, intervención, comparación y resultados “*outcomes*”). Además, se involucró al personal médico, de enfermería y de trabajo social del Servicio de Oftalmología del Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours” para correlacionar la información científica obtenida relacionada al manejo del pterigión primario y recidivante.

Cuadro 4. Pregunta clínica para la búsqueda de evidencia científica

¿Qué es el Pterigión y cuáles son los factores que influyen en su desarrollo?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultados
Individuos con Pterigión primario o recidivante	Descripción y detallado de factores epidemiológicos y fisiopatológicos que intervienen en la historia natural de la enfermedad	Narrativa de los elementos involucrados en la aparición y progresión del pterigión.
<hr/>		
¿Cuáles son las opciones de tratamiento para el Pterigión?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultados
Individuos con Pterigión primario o recidivante	Descripción de los diferentes manejos y resultados clínicos de los mismos.	Narrativa del manejo conservador y quirúrgico del pterigión con una estimación de tasa de recidiva según la técnica y elementos coadyuvantes empleados.
<hr/>		
¿Qué propuestas de tratamiento han surgido en los últimos años?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultados
Individuos con Pterigión primario o recidivante	Descripción de los diferentes estudios en que se propone el uso de acetónido de triamcinolona intralesional en el pre, trans y postoperatorio con el fin de disminuir la recidiva de la patología posterior a la escisión quirúrgica del mismo. Presentación de ensayos clínicos mediante la aplicación subconjuntival de bevacizumab como tratamiento y coadyuvante al procedimiento quirúrgico.	Compilación de artículos que, a pesar de tener poca muestra, recomiendan y apoyan el uso de éstos medicamentos para la disminución de la inflamación crónica de la lesión y su regresión usándolos como coadyuvantes a la cirugía. Además de argumentar una mejoría sintomática de la condición utilizando bevacizumab de forma subconjuntival. Todos ellos requiriendo proyectos con una muestra mayor para apoyar

sus postulados.

Bloquear el factor vascular y la inflamación crónica en pacientes con pterigión mediante la aplicación subconjuntival de acetónido de triamcinolona y bevacizumab ¿produce regresión morfológica de la lesión además de disminuir su sintomatología?

Paciente	Intervención/comparación	Resultados
Individuos con Pterigión primario o recidivante	Descripción de los diferentes estudios en que se propone el uso de acetónido de triamcinolona y bevacizumab intralesional como tratamiento para pterigión primario y recidivante.	No existen ensayos clínicos controlados con el uso de ambos medicamentos para el manejo de ésta patología, solamente una recomendación para realizar ensayos clínicos con ambos.

Etapa 2:

Una vez evaluada la evidencia científica y la opinión basada en la experiencia profesional, se llevó a cabo la elaboración del trabajo de revisión considerando sólo la evidencia científica que cumple con los criterios del sistema PICO para la selección de artículos.

Etapa 3:

Se realizó un reporte de hallazgos de nueve pterigiones, cuatro primarios y cinco recidivantes que fueron tratados mediante el uso de acetónido de triamcinolona con y sin bevacizumab aplicados de forma subconjuntival como tratamiento (Anexo 1). Esta metodología se realizó como un estudio exploratorio para mostrar las diferencias y los cambios que presentaron los pacientes tras la implementación de acetónido de triamcinolona con y sin bevacizumab.

RESULTADOS

Definición de Pterigión

La palabra pterigión tiene su raíz en el griego “*ptery*” que significa “ala”. En Oftalmología este término hace referencia a una tumoración conjuntival benigna de forma triangular con base en la periferia y vértice sobre la córnea. Se compone por tejido fibrovascular que se extiende de la conjuntiva hacia la córnea afectando la superficie del globo ocular (Heindl, 2010).

Morfología del Pterigión

Se distinguen tres partes diferentes en un pterigión: el borde anterior, la cabeza y el cuerpo/tallo.

El borde anterior es una zona plana en la córnea que consiste principalmente en fibroblastos que invaden y destruyen la membrana de Bowman.

La cabeza es un área vascular que se encuentra detrás del borde anterior y se encuentra firmemente adherido a la córnea.

El cuerpo/tallo es el área móvil de la conjuntiva bulbar, la cual puede ser fácilmente disecada del tejido subyacente. La línea de Stocker consiste en depósito de hierro en la capa basal del epitelio corneal, anterior a la cresta del pterigión, indica cronicidad. Otro hallazgo son las islas de Fuchs, que corresponden a pequeñas opacidades grisáceas en la membrana de Bowman que se antepone a la cabeza del pterigión, correspondiendo a un signo de actividad (Aminlari, 2010)

Factores etiológicos para el desarrollo de Pterigión

A lo largo del tiempo, se han considerado factores epidemiológicos, genéticos, patológicos y de biología molecular para entender la fisiopatología de esta enfermedad con lo que se

han diseñado diferentes tratamientos que modifiquen la aparición o progresión del mismo. (Hirst, 2004; Frau, 2001; Avisar, 2001; Frucht-Pery, 1997)

La etiología del pterigión es multifactorial, constituyendo un problema de salud pública por su prevalencia y los costos derivados de su atención en personas que habitan en zonas con climas cálidos y secos. (Harrison, 2002) Este aspecto es de vital importancia debido a que uno de los principales factores de riesgo para que se produzca esta afección es la exposición a la radiación ultravioleta del sol y otras fuentes, ya que provoca estrés oxidativo y mutaciones genéticas que estimulan procesos inflamatorios hiperproliferativos. (Moran, 1984; Di Girolamo 2004) Por otro lado, su longitud de onda corta y energía alta desencadena reacciones fotoquímicas que conllevan cambios tisulares que predisponen a la formación de esta anomalía. (Coroneo, 1999) Además, es importante mencionar que existen otros factores causales entre los que podemos mencionar los diferentes mecanismos antiapoptóticos, inmunológicos, citocinas, moduladores de matriz extracelular, factores genéticos e infecciones virales. (Bradley, 2010)

Aspectos epidemiológicos de Pterigión

El pterigión es un problema que se presenta en todo el mundo, aumentando su prevalencia cuanto más cercano habite el individuo con respecto al ecuador. (The Eye M.D. Association, 2007-2008), siendo ésta de 22% en las zonas ecuatoriales y menos del 2% en las latitudes cercanas a los 40°C. (Saw, 1999) El riesgo es mayor en climas cálidos y secos, y once veces mayor para personas con actividades en un lugar arenoso al exterior. (Ebana Mvogo, 1995; Gazzard, 2002) Es nueve veces mayor para personas que no usan lentes con filtro ultravioleta (UV) y dos veces mayor para quienes nunca han usado sombrero.

La mayor incidencia es entre los 20 y 49 años, en el 90% de los casos se encuentran en la conjuntiva nasal. (McCarty, 2000) Además, pueden encontrarse de forma bilateral presentando una evolución asimétrica.

Histología del Pterigión

El pterigión consiste en una degeneración elastótica subepitelial de tejido conjuntival que consiste en fibras de colágena degeneradas y posee un sobrecrecimiento de fibroblastos y vasos sanguíneos, lo cual se acompaña de infiltrados de células inflamatorias y acumulación de matriz extracelular anormal. (Cameron, 1983)

Evolución natural del Pterigión

La mayoría de las ocasiones, la aparición del pterigión es precedida por una pingüécula, que consiste en una degeneración elastoide de la conjuntiva similar a la del pterigión, difiriendo de éste en la ausencia de invasión corneal.

En estadios tempranos el pterigión se aprecia en el área interpalpebral en la región adyacente al limbo como una masa elevada; luego aparecen vasos en forma radial con su eje en la cabeza del pterigión y la conjuntiva se vuelve tensa en la medida que el pterigión crece más allá del limbo. (The Eye M.D. Assosiation, 2007-2008)

Fisiopatología del Pterigión

El pterigión es un proceso inflamatorio crónico y degenerativo, cuya característica es la alteración focal del limbo, lo cual conlleva a una proliferación de tejido conectivo subconjuntival y la presencia de angiogénesis provocando un crecimiento de tejido elastótico y de conjuntiva anormal sobre la córnea. (Coroneo, 1999)

En cuanto a su fisiopatogenia, se ha establecido firmemente que la radiación UV tipo B es uno de los factores etiológicos. (Dushku, 2001) El óxido nítrico está implicado en funciones biológicas como la neurotransmisión, vasodilatación, modulador de la

permeabilidad y crecimiento capilar. Además de participar en la inflamación; los niveles de óxido nítrico aumentan por actividad de óxido nítrico sintetasa debido a la exposición por radiación UV. (Lee, 2001) De igual forma se han estudiado diversos factores que pudieran ocasionar esta patología, encontrándose alteraciones en la apoptosis celular por mutaciones en el gen p53 y una expresión anormal de éste último. (Dushku, 1997)

En el desarrollo y progresión del pterigión se han involucrado factores de crecimiento, como el fibroblástico, derivado de plaquetas, transformante beta (TGF β) y tumoral alfa (TGF α). Estos factores, junto con la presencia de citocinas inflamatorias, contribuyen a la inflamación, proliferación celular, remodelamiento de tejido conectivo y angiogénesis observadas en esta patología. (Yang, 2009; Li, 2001; Solomon, 2000; Schellini, 2003)

Los fibroblastos juegan un papel preponderante en la recurrencia del pterigión. Se han identificado el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (FGFB1) en capilares intraepiteliales, mastocitos y epitelio del pterigión. (Seifert, 1998) El desecamiento local de la córnea y conjuntiva en la fisura interpalpebral, originada por alteraciones de la película lagrimal, puede causar un aumento en los niveles del factor de crecimiento fibroblástico. El incremento en la incidencia del pterigión en climas ventosos y secos es consistente con esta hipótesis. (Archila, 1995; Eban Mvogo, 1995)

Existe evidencia de la existencia de miofibroblastos en el tejido fibrovascular alrededor y en el cuerpo de pterigiones primarios y recurrentes. Es posible que los miofibroblastos se originen de fibroblastos residentes activados por estímulos fibrogénicos como factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento de tejido conectivo y factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Por otro lado, se ha observado que la interacción entre fibroblastos y células T, mediada a su vez por $\text{INF-}\beta$, que tiene efectos antiproliferativos y antiapoptóticos, contribuye al desarrollo de inflamación crónica y promueve la cicatrización conjuntival persistente. (Touhami, 2005) Basados en cultivos celulares, los fibroblastos juegan un papel preponderante en la recurrencia de pterigión, puesto que el tejido conectivo perivascular y defectos asociados en la membrana basal epitelial proveen una vía para la migración de fibroblastos. (Seifert, 1998)

El rol de las citocinas en la patogénesis del pterigión está por establecerse; varios estudios han documentado la expresión de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-B) y el factor transformante del crecimiento beta 2 ($\text{TGF}\beta 2$) en este proceso degenerativo. (Seifert, 1998)

La interleucina 8 (IL-8) es un producto de monocitos activados, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales. Es una citosina proinflamatoria con actividad angiogénica, de quimiotaxis de neutrófilos y de actividad proliferativa de queratocitos. (Di Girolamo, 2002; Chui, 2005; Kennedy, 1997) La interleucina 6 (IL-6) es una citosina pleiotrópica proinflamatoria sintetizada por fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos en respuesta al estímulo de varias citocinas ($\text{TNF}\alpha$ e IL-1), ambas inducen la producción de metaloproteasas. (Dushku, 2001; Solomon, 2000) Existen evidencias de que la producción de citocinas puede ser inducida por radiación UV, la cual está implicada en la génesis del pterigión. (Kennedy, 1997; Song, 2002)

Las Matriz Metaloproteasas (MMPs), son una clase de enzimas proteolíticas activas contra todos los componentes de la matriz extracelular que degradan los componentes de la membrana basal, como el colágeno tipo IV y colágeno fibrilar del estroma corneal.

(Dushku, 2001) Recientemente se reportó que los fibroblastos del pterigión exhiben una expresión incrementada de esta familia de proteasas, (Solomon, 2000) las cuales ocasionan una degradación de la membrana basal (como la membrana de Bowman) facilitando la invasión corneal. (Dushku, 2001) De igual forma, en diversos estudios han sido detectados niveles elevados de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), en pacientes con pterigión comparados con pacientes con conjuntivas normales. (Lee, 2001; Marcovich, 2002; Gebhardt, 2005; Jin, 2003) Además, se considera que la neovascularización es un elemento importante en la formación y progresión de esta patología. (Jin, 2003)

Integrando las teorías propuestas en la patogénesis del pterigión, se propone que la radiación UV puede ser el disparador inicial que active las células epiteliales basales (no superficiales) del limbo para producir citocinas como la IL-6 y 8; así como factores de crecimiento. Estas proteínas multifuncionales activan una cascada de eventos que incluyen la inflamación con aumento de infiltración leucocitaria, proliferación de linfocitos T, fibroblastos y miofibroblastos, angiogénesis y la aparición de capilares en el tejido epitelial, además de la antiapoptosis por acción del INF- β .

Estas citocinas inducen la expresión de metaloproteasas y sus inhibidores tisulares (TIMPs) afectando indirectamente el índice de remodelamiento tisular. De esta forma se promueve que un segmento del epitelio del limbo invada la córnea de forma centripeta, seguido por el epitelio conjuntival y acompañado de vascularización que ocurre en la conjuntiva adyacente al pterigión. Esto provoca la destrucción de la membrana de Bowman por acción de colagenasas (MMPs) y la invasión del pterigión por acción del factor de crecimiento fibroblástico beta (FGT β) y factor de crecimiento transformante beta (TGF β).

La expresión abundante de IL-8 y de la infiltración leucocitaria es consistente con su actividad quimiotáctica y una acumulación de neutrófilos en el pterigión. (Ochoa, 2010). Por otro lado, la radiación UV produce una acumulación anormal de elastina en el pterigión. Del mismo modo, la radiación UV produce mutaciones en el gen p53, el cual promueve la aparición de “células de pterigión”, y la interacción anormal entre fibroblastos y células T, mediada a su vez por $\text{INF}\beta$ que tiene efectos antiproliferativos y antiapoptóticos. Lo anterior, contribuye al desarrollo de inflamación crónica y a la promoción de cicatrización conjuntival persistente (Touhami, 2005).

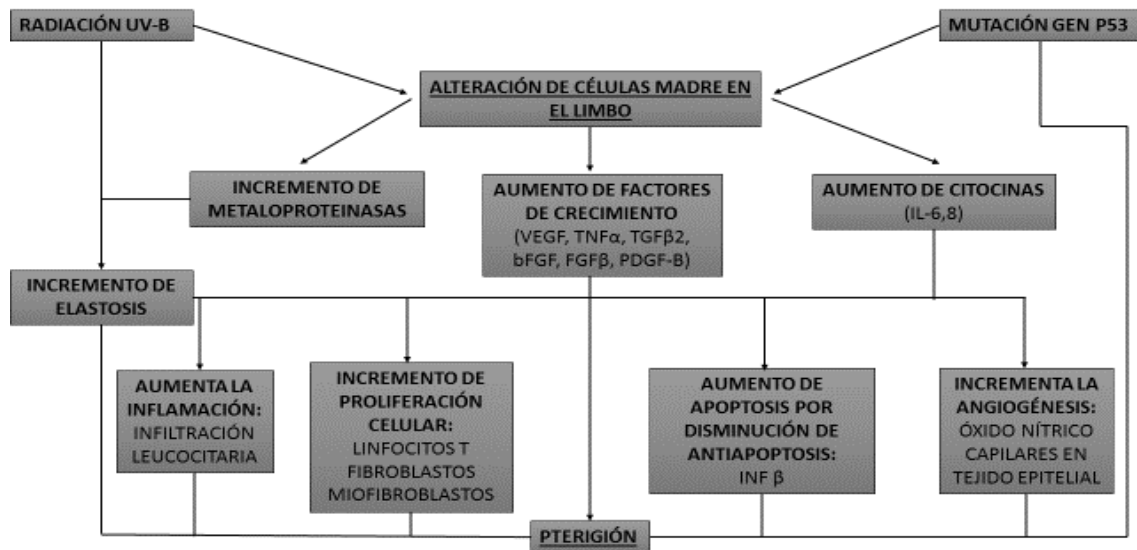


Figura 1. Fisiopatología del Pterigión. Modificado de Ochoa, 2010.

Clasificación del Pterigión

Tan et al. (1997) propusieron una clasificación de acuerdo a la translucencia del pterigión que lo divide en tres grupos:

1. Atrófico: permite observar perfectamente los vasos episclerales subyacentes.
2. Intermedio: los vasos episclerales se observan con moderada nitidez.
3. Carnoso: no permite observar los vasos episclerales.

Prabhasawat et al. (1997) clasifican la recidiva de pterigión posterior a tratamiento quirúrgico en cuatro estadios:

Grado 0: Apariencia normal, sin datos de recidiva

Grado 1: Presencia de vasos episclerales finos en el área de escisión, extendiéndose hacia el limbo pero sin tejido fibroso.

Grado 2: Tejido fibrovascular en el área de escisión, alcanzando limbo pero no la córnea clara; significa recurrencia conjuntival.

Grado 3: Recurrencia corneal verdadera con tejido fibrovascular en la córnea.

Manifestaciones clínicas de Pterigión

La degeneración de tejido elástico conjuntival, característica del pterigión, ocasiona sintomatología muy diversa; siendo frecuentes los síntomas irritativos tales como: prurito ocular, ojo rojo, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. En algunos casos, la extensión corneal puede ser de gran tamaño llegando a alterar la curvatura de la misma causando un astigmatismo o involucrando el eje visual, disminuyendo de esta forma la visión del individuo. En casos severos, se produce un simblefarón, que limita la movilidad y produce diplopía al restringir los movimientos oculares. (Ochoa, 2010)

Manejo de Pterigión

En general, el pterigión se puede abordar en un contacto ambiental en estadios iniciales, donde el tratamiento suele ser conservador a base de lubricantes, además de medidas preventivas como el uso de lentes con protección solar y evitar la exposición a ambientes con polvo o al humo. El uso de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos tópicos brinda una buena respuesta sintomatológica en la fase aguda de la inflamación. (Ochoa, 2010)

Un pterigión >3mm puede inducir astigmatismo significativo, el cual es una indicación quirúrgica, al igual que el involucro del eje visual, síntomas irritativos severos y el elemento cosmético. (Aminlari, 2010) En fases tardías es necesaria la corrección quirúrgica con diferentes técnicas que tienen como finalidad la escisión de la tumoración, lo cual implica un mayor costo para el paciente e instituciones de salud. No existe un acuerdo sobre cuál técnica quirúrgica produce la menor tasa de recurrencia y complicaciones, entre estas se encuentran: esclera desnuda, colocación de membrana amniótica e injerto conjuntival (Ochoa, 2010) Las tasas de recidiva reportadas son de 24-89% para esclera desnuda, 2-40% en cirugía con autoinjerto, siendo ésta de un 2.6 al 10.7% para pterigión primario y hasta 37.5% para pterigión recidivante. (Aminlari, 2010)

Algunos productos como los adhesivos tisulares se han empleado para una integración rápida de la conjuntiva y membrana amniótica en a cirugía de pterigión al simular la formación de fibrina. (Karalezli, 2008; Srinivasan, 2009; Koranyi, 2004; Kucukerdonmez, 2009)

Agentes coadyuvantes al manejo quirúrgico de Pterigión

La mitomicina C es un antibiótico aislado del *Streptomyces caespitosus* que nulifica la replicación celular y la mitosis en células con actividad fibrolástica y que forma enlaces irreversibles entre las dos cadenas de ADN. Se ha empleado con el fin de impedir la recidiva del pterigión. Otra alternativa en el manejo es la betaterapia, proceso en el que se produce obliteración arteriolar y bloqueo de la proliferación de tejido conectivo y fibroblastos. (Tong, 1969; Kimura, 1963; Ozarda, 1977)

Efectos indeseados del uso de agentes coadyuvantes en el manejo quirúrgico

El uso de mitomicina C conlleva potenciales efectos adversos a largo plazo como escleritis infecciosa, escleromalacia, edema corneal, iritis y perforaciones oculares. (Rubinfeld, 1992)

Al igual que la mitomicina C, la betaterapia puede llegar a tener complicaciones graves como escleromalacia, defectos epiteliales persistentes, necrosis esclerocorneal, escleritis granuloma, dolor y endoftalmitis. (Alsagoff, 2000)

Nuevas propuestas para el manejo de Pterigión

El acetónido de triamcinolona y bevacizumab se han propuesto como coadyuvantes al manejo quirúrgico de pterigión disminuyendo la tasa de recidiva en diferentes estudios sin llegar a ser concluyentes de forma significativa por la muestra utilizada.

Existen dos tipos de corticoesteroides inyectables para aplicación subconjuntival: de corta duración, como la dexametasona, y de larga duración (de depósito) como la triamcinolona e hidrocortisona. (Singh, 2001)

Corticoesteroides como la prednisolona, dexametasona y fluorometolona han sido empleados de forma tópica, como manejo sintomático, y de forma subconjuntival en el manejo postoperatorio del pterigión con el objetivo de evitar su recurrencia. Estos medicamentos se han utilizado debido a que se ha demostrado que la inflamación conjuntival persistente se encuentra en un alto porcentaje de los casos postoperados con membrana amniótica (31-84%) y en 15% con autoinjerto conjuntival. (Kheirkhah, 2008; Solomon 2001; Kheirkhah, 2011)

El acetónido de triamcinolona es un corticoesteroide cuya potencia inflamatoria a nivel ocular es ocho veces superior a la prednisolona y es prácticamente insoluble en agua. En vítreo tiene una vida media de 93 días. Modula la transcripción de ARN mensajero y tiene efectos moduladores sobre TNF alfa, IL-1, IL-6 y VEGF. Se ha utilizado para detener la progresión del pterigión, un mes antes de la cirugía, durante el transquirúrgico y 3-4 semanas posteriores. (Paris, 2008) Se ha propuesto la aplicación de acetónido de

triamcinolona libre de preservadores, después de suturar el autoinjerto en cirugía de pterigión, con una jeringa de insulina de calibre 27gauge, una dosis de 0.2-0.3ml a una concentración de 4mg/ml a 3mm del borde de la conjuntiva receptora, distribuida en el sector superior, inferior y por debajo de la carúncula. Lo anterior, permite modular la cicatrización logrando un efecto cosmético impecable. (Ochoa, 2010) El uso de acetónido de triamcinolona intra y postoperatorio en escisión de pterigión con esclera desnuda y aplicación de mitomicina C, no resultó en una disminución significativa en la inflamación a un mes del evento quirúrgico, al igual que no fue significativa la disminución de la recidiva. Sin embargo, tuvo efecto inhibiendo la progresión de recidiva conjuntival en cuatro casos administrándola posterior al mes de la cirugía según lo reportado por Kheirkhah et al. (2013).

Se ha establecido que el uso de fármacos activos contra el VEGF puede ser útil para la regresión de la vasculatura intralesional, previniendo su recurrencia de ésta patología. Se han llevado a cabo diferentes estudios administrando antiangiogénicos, como el bevacizumab vía subconjuntival, tanto en pterigiones primarios como en recurrentes posterior a la escisión quirúrgica. Se han encontrado resultados satisfactorios disminuyendo la tasa de reincidencia de la lesión sin la presencia de efectos adversos locales o sistémicos notables, aunque su evidencia es escasa. (Fallah, 2011; Alhammami, 2013; Besharati, 2011; Garza-Cantú, 2013; Nava-Castañeda, 2014)

El Bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal, humanizado y de larga duración que se une con gran afinidad a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de éste con sus receptores biológicos (VEGFR1 y VEGFR2) impidiendo su interacción con las células endoteliales vasculares. (Hurwits, 2004; Ferrara, 2004; Ferrara, 2005) Este antiangiogénico se ha utilizado para tratar la neovascularización coroidea presente en la

degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético, al igual que en vascularización corneal de diferentes etiologías. (Michel, 2005; Rosenfeld, 2005; Avery, 2006)

Anthony et al. (2009) publicaron un ensayo en el cual fueron administrados 1.25mg de bevacizumab cada dos semanas por un periodo de 10 semanas, encontrando que no existe un cambio significativo en el tamaño del pterigión, sin efectos adversos oculares y sistémicos reportados. Por otro lado, Enkvetchakul et al. (2011) presentó un estudio de 74 pacientes con pterigión primario donde se administró una sola inyección de 2mg de bevacizumab intralesional para tratar el pterigión primario, frente al uso de antihistamínico tópico (antazolina HXI 0,05%) y vasoconstrictor (tetrahidrozolina HCl 0,04%); concluyendo que el bevacizumab redujo el porcentaje del área de pterigión sobre la córnea y la inflamación. Además, los pacientes informaron subjetivamente la reducción de síntomas por al menos seis meses después de la inyección, sin efectos adversos locales o sistémicos. No obstante la elevación del pterigión no se modificó.

Besharati, et al. (2011) reportan una reducción significativa en el tamaño de pterigión posterior a la aplicación de 0.2cc de bevacizumab (0.5mg) en el cuerpo del pterigión, dosis única, en pacientes mayores de 45 años después de tres meses de seguimiento, sin diferencia significativa a los seis meses.

Alhammami et al. (2013) realizaron un ensayo en 20 pacientes con pterigión estadio 2 y 3, excluyendo aquellos con >3mm de invasión corneal, en los cuales se aplicó 5mg de bevacizumab en el cuerpo del pterigión, repitiendo la misma dosis a las dos semanas, con un seguimiento de seis meses. Se reportó una disminución del tamaño e intensidad del color estadísticamente significativo, donde de 11 pacientes con grado 2, involucionaron a grado 1, y 7 de 9 de grado 3 involucionaron a grado 2.

En otro proyecto con 76 pacientes de muestra, Cantú et al., (2013) utilizaron 1.25mg de bevacizumab posterior a la cirugía de pterigión primario independientemente de la técnica utilizada (cierre primario o injerto conjuntival) frente a un grupo control con sólo el evento quirúrgico. Siendo reportada una recidiva de 4.7% a los cuatro meses de seguimiento en los que se utilizó el biológico contra 95.3% que no mostraron recidiva. Sin embargo, el grupo en el que no se utilizó el medicamento tuvo una recidiva de 76.9% al mismo tiempo de seguimiento. En los pacientes con pterigión recidivante que recibieron el medicamento se presentó una recidiva del 7.7% frente al 71.4% en los que no se utilizó bevacizumab, destacando una diferencia significativa mayor en pacientes con pterigión progresivo.

Nava-Castañeda et al. (2014) utilizaron una inyección subconjuntival de 2.5mg/ml de bevacizumab en conjunto con cirugía de pterigión primario en 49 pacientes, acompañada por autoinjerto conjuntival, la cual es bien tolerada y sin efectos adversos, además de ser capaz de prevenir las recurrencias cuando es comparado con un grupo control sometido a cirugía sin la aplicación del biológico, además de denotar la nula diferencia entre la monodosis y la bidosis para éste efecto. Basado en la experiencia positiva utilizando terapia anti-VEFG en neovascularización macular, considerando la etiología multifactorial del pterigión, Güell (2012) sugiere que futuros estudios deben evaluar la combinación de un antiangiogénico junto a terapia antiinflamatoria con corticoesteroide.

PRESENTACIÓN DE CASOS

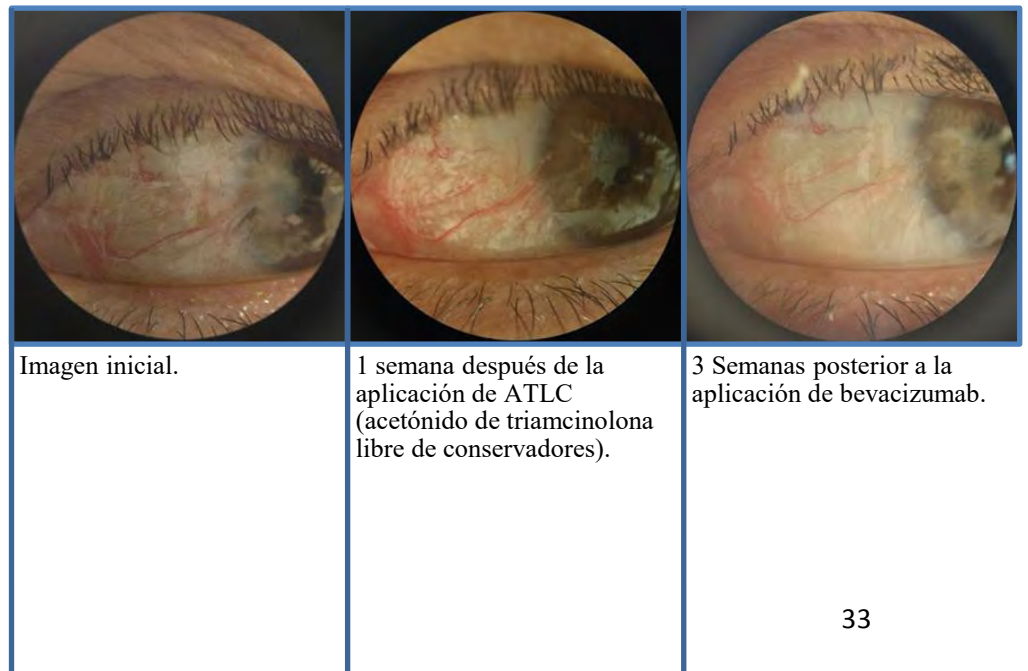
A continuación se describen los hallazgos obtenidos con el uso de acetónido de triamcinolona con y sin bevacizumab de forma subconjuntival como tratamiento en nueve pterigiones, cuatro primarios y cinco recidivantes, en seis pacientes:

Caso 1:

Femenino de 61 años de edad, dedicada al hogar, quien refiere un promedio de 3 horas diarias de exposición solar con uso habitual de gafas con protección ultravioleta, la cual refiere sensación de cuerpo extraño de 3 meses de evolución en ojo izquierdo. A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual de 20/30 que mejora con el uso de estenopéico a 20/20, una presión intraocular (PIO) de 12mmHg, se encuentra un pterigión nasal recidivante de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.35mm. stocker e islas de fuchs negativos. Queratometría promedio de 43.475D. (k1 43.95D, k2 43.00D a 66°). Se aplicaron 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona en solución salina balanceada vía subconjuntival en el cuello del pterigión, adyacente al limbo esclerocorneal, sin presentar efectos adversos locales.

En su siguiente visita, una semana después, se manifiesta asintomática, con una PIO de 14mmHg, se aplican 2.5mg de Bevacizumab subconjuntival, en la misma zona del medicamento anterior, sin presentar complicaciones locales.

En su cita de seguimiento, tres semanas posteriores a la última aplicación, la



paciente se refiere asintomática y clínicamente se obtiene una agudeza visual sin cambios, una PIO de 14mmHg, un pterigión nasal recidivante atrófico con invasión corneal de 1.25mm. y una queratometría promedio de 44.20D (k1 44.50D, k2 43.90D a 58°).

Caso 2:

Femenino de 38 años de edad, dedicada al hogar, quien refiere un promedio de dos horas diarias de exposición solar sin uso habitual de gafas con protección ultravioleta, la cual refiere prurito ocular ocasional de nueve meses de evolución en ojo derecho. A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual de 20/20, una PIO de 12mmHg, un pterigión nasal recidivante de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.5mm., stocker e islas de Fuchs negativos. Queratometría promedio de 41.55D. (K1 40.95D, K2 42.15D a 124°). Se aplicaron 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona en solución salina balanceada vía subconjuntival en el cuello del pterigión adyacente al limbo esclerocorneal, teniendo una leve hemorragia conjuntival como efecto adverso.

Se cita en una semana, en la cual manifiesta ojo rojo al día siguiente de la aplicación del ATLC, prurito en sitio de punción y blefaroedema inferior ipsilateral, con una PIO de 12mmHg. Se aplican 2.5mg de Bevacizumab subconjuntival en la misma zona del medicamento anterior sin presentar complicaciones locales.

En su cita de seguimiento, 3 semanas posteriores a la última aplicación, la paciente se refiere con edema palpebral de predominio inferior ipsilateral, legaña blanquecina adherente por las mañanas desde 1 semana posterior a la aplicación de bevacizumab, además de prurito ocular leve. Clínicamente se obtiene una agudeza visual de 20/15, una PIO de 13mmHg, un pterigión nasal recidivante atrófico con invasión corneal de 1.2mm. y una queratometría promedio de 40.95D (K1 40.45D, K2 41.45D 128°). Bajo una anamnesis

más acusada la paciente comenta tener antecedente de cuadros similares sin edema palpebral, sin asociación a estímulo ambiental reconocido. Se identifica reacción papilar

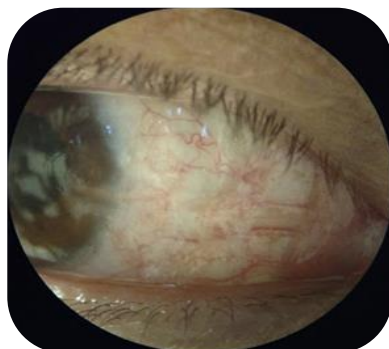
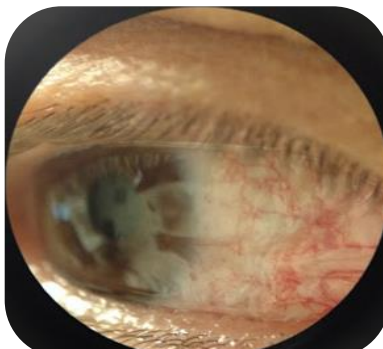
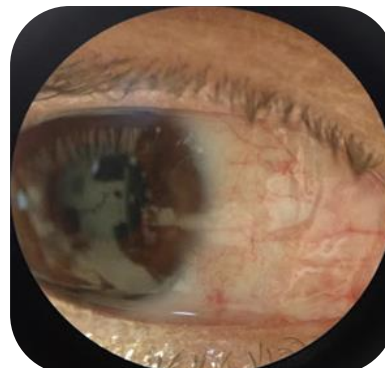


Imagen inicial.



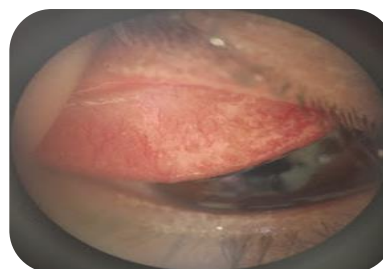
1 semana posterior a la aplicación de ATLC.



3 semanas posterior a la aplicación de Bevacizumab.



Blefaroidema discreto de predominio inferior en ojo derecho.



Hiperemia conjuntival tarsal con reacción papilar discreta.

Caso 2. Imágenes descriptivas.

leve de predominio tarsal superior, restos de secreción ocular mucoide en fondos de saco, diagnosticando conjuntivitis alérgica. Se deja tratamiento con alcaftadina (Lastacaf) gotas oftálmicas, lubricante ocular cada 8 hrs. (Optive advanced) y compresas frías cada 8hrs.

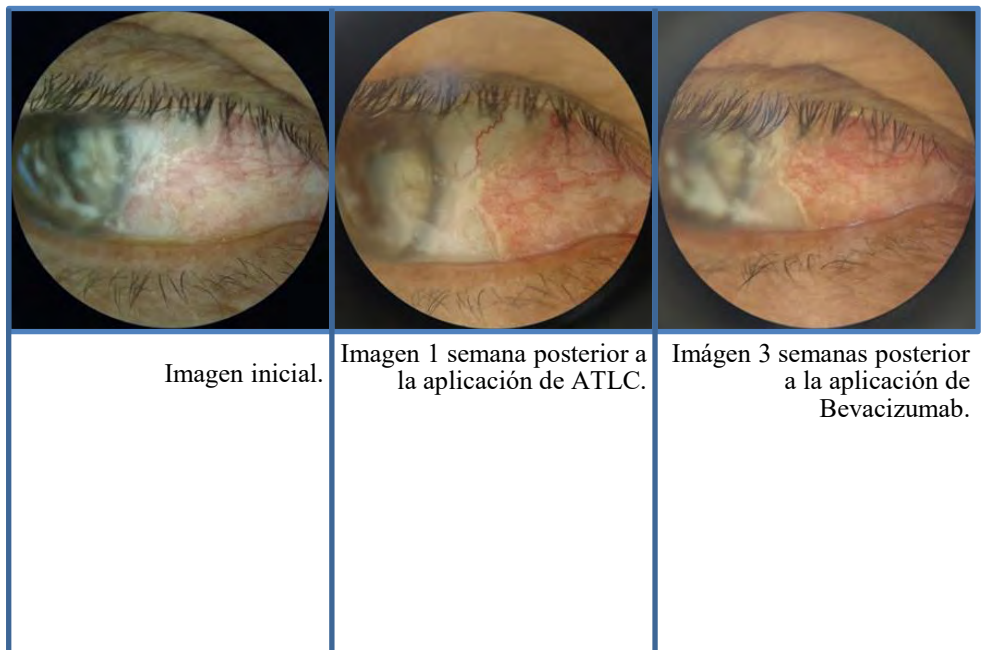
Caso 3:

Femenino de 66 años de edad, dedicada al hogar, quien refiere un promedio de 9 horas diarias de exposición solar sin uso ocasional de gafas con protección ultravioleta ni

sombrilla, la cual manifiesta prurito de 1 mes de evolución en ojo derecho. A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual de 20/100 que mejora con el uso de estenopéico a 20/30, una PIO de 16mmHg, se encuentra un pterigión nasal recidivante (clasificación 2 según la escala de Prabhasawat et al.) de características intermedias (T2 en la clasificación de Tan et al.) sin invasión corneal. Queratometría promedio de 43.975D. (K1 43.20D, K2 44.75D a 80°). Se aplicaron 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona en solución salina balanceada vía subconjuntival en el cuello del pterigión manifestando una molestia ocular leve y transitoria como efecto adverso.

Se cita en 1 semana durante la cual se refiere asintomática hasta el día de su visita donde presentó una leve sensación de cuerpo extraño de forma transitoria. Se encuentra una PIO de 13mmHg, se aplican 2.5mg de Bevacizumab subconjuntival en la misma zona del medicamento anterior, sin presentar complicaciones locales.

En su cita de seguimiento, 3 semanas posteriores a la última aplicación, la paciente se refiere con prurito en área adyacente a canto interno ipsilateral de forma leve que se presentó casi a diario desde su última visita. Clínicamente se obtiene



Caso 3. Imágenes descriptivas.

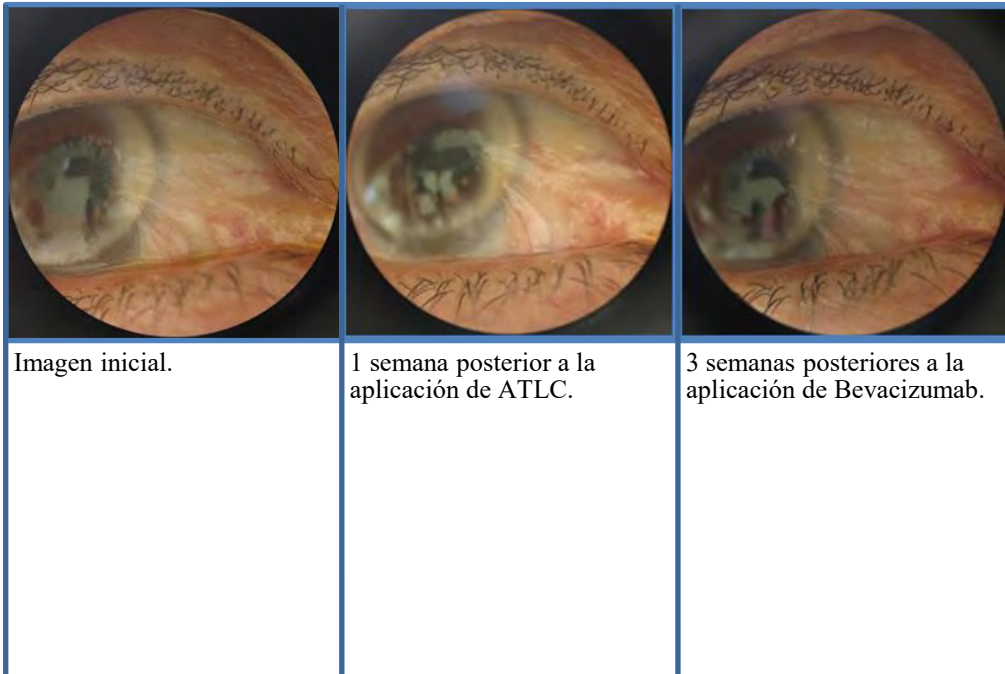
una agudeza visual de 20/40 que mejora con el uso de estenopéico a 20/30, una PIO de 12mmHg, un pterigión nasal recidivante (clasificación 2 según la escala de Prabhasawat et al.) de características intermedias (T2 en la clasificación de Tan et al.) sin invasión corneal. Una queratometría promedio de 43.775D (K1 44.05D, K2 43.50D a 144°).

Caso 4:

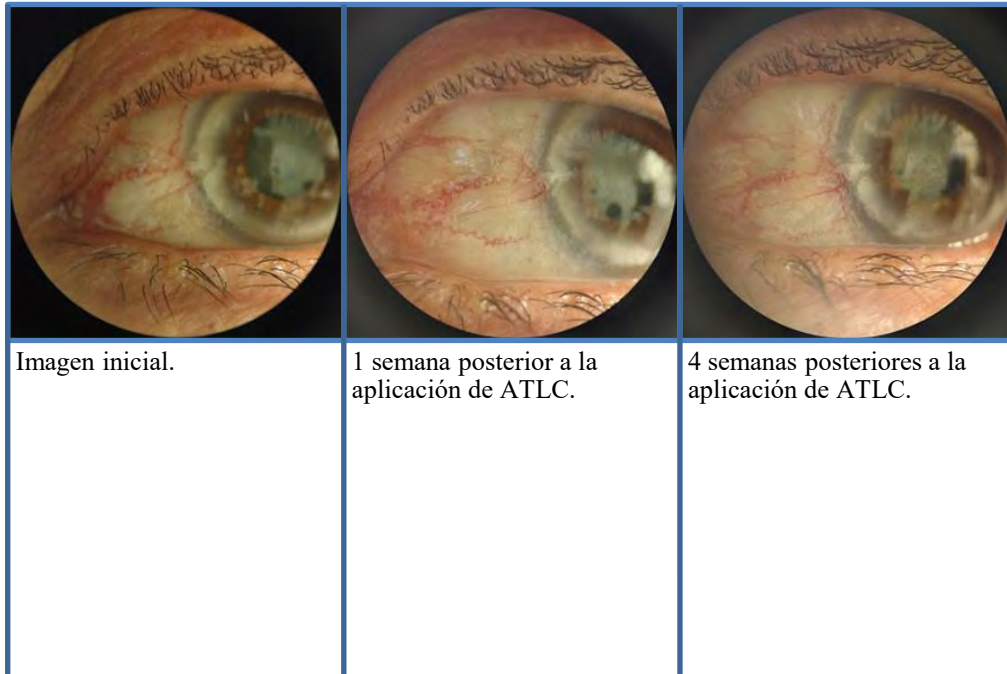
Femenino de 76 años de edad, antecedente oftalmológico de hipertensión ocular en tratamiento con timolol gotas oftálmicas cada 12 horas. en ambos ojos, dedicada al hogar, quien refiere un promedio de dos horas diarias de exposición solar sin uso ocasional de gafas con protección ultravioleta ni uso habitual de sombrilla, la cual manifiesta prurito ocasional de dos meses de evolución en ambos ojos. A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual en ojo derecho de 20/100 que mejora con el uso de estenopéico a 20/30 y en ojo izquierdo 20/80 que no mejora con el uso de estenopéico. Una PIO de 12mmHg en ojo derecho y 15mmHg en ojo izquierdo, se encuentra un pterigión nasal recidivante (clasificación 3 según la escala de Prabhasawat et al.) de características carnosas (T3 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 2.75mm en ojo derecho con stocker negativo e islas de fuchs positivas. De igual forma se identifica un pterigión nasal primario de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.0mm. stocker e islas de fuchs negativos. Queratometría promedio de ojo derecho de 41.875D. (K1 42.50D, K2 41.25D a 85°), queratometría promedio de ojo izquierdo 41.925D (K1 41.55D, K2 42.30D a 10°). Se aplicaron 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona en solución salina balanceada vía subconjuntival en el cuello del pterigión de ambos ojos, sin presentar efectos adversos.

Se cita en una semana, en cuya visita refiere ojo rojo durante dos días después de la aplicación, posteriormente asintomática en ojo derecho y completamente asintomática en ojo izquierdo. Se encuentra una PIO de 12mmHg en ojo derecho y 15mmHg en ojo izquierdo, se aplican 2.5mg de Bevacizumab subconjuntival en ojo derecho en la misma zona del medicamento anterior sin presentar complicaciones locales. En su cita de seguimiento, 3 semanas posteriores a la última aplicación, la paciente se refiere asintomática de ambos ojos. Clínicamente se obtiene una agudeza visual de 20/70 que mejora con el uso de estenopéico a 20/30 en ojo derecho, y 20/80 que mejora 20/40 en ojo izquierdo, una PIO de 10mmHg en ojo derecho y 14mmHg en ojo izquierdo, un pterigión nasal recidivante (clasificación 3 según la escala de Prabhasawat et al.) de características carnosas (T3 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 2.8mm. en ojo derecho con stocker e islas de fuchs negativos. De igual forma se identifica un pterigión nasal primario de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión

corneal de 1.3mm. stocker e islas de fuchs negativos. Queratometría promedio de ojo derecho de 40.875D. (K1 40.95D, K2 40.80D a 28°), queratometría promedio de ojo izquierdo 41.725D (K1 42.50D, K2 40.95D a 60°).



Caso 4. Imágenes descriptivas de ojo derecho.




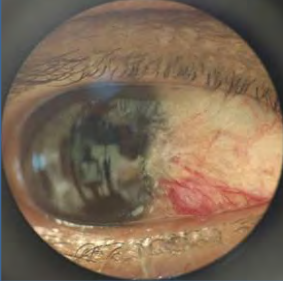
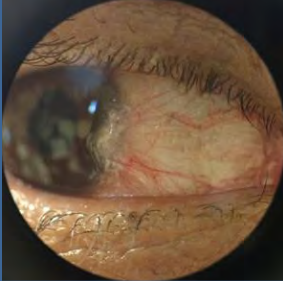
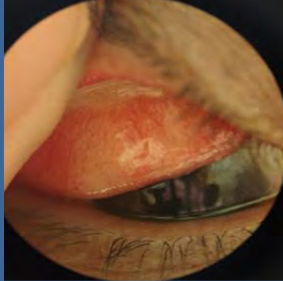
Caso 3. Imágenes descriptivas de ojo izquierdo.

Caso 5:


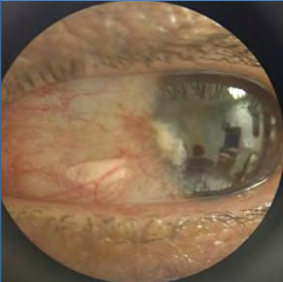

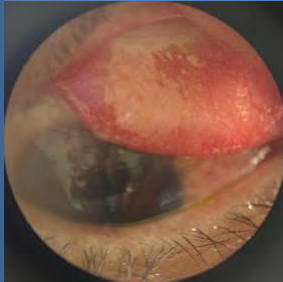
Femenino de 45 años de edad, dedicada al hogar, quien refiere un promedio de cuatro horas diarias de exposición solar con uso habitual de gafas con protección ultravioleta, la cual manifiesta dolor ocular leve y ocasional de carácter punzante de cuatro meses de evolución en ambos ojos. A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual de 20/30 que no mejora con el uso de estenopéico en ambos ojos. Una PIO de 12mmHg en ambos ojos, se encuentra un pterigión nasal primario de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.8mm en ambos ojos con stocker e islas de Fuchs negativos. Queratometría promedio de ojo derecho de 43.55D (K1 43.10D K2 44.00D a 90°) y queratometría promedio de ojo izquierdo de 43.625D (K1 42.75D K2 44.50D a 111°). Se aplicaron 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona en solución salina

balanceada vía subconjuntival en el cuello del pterigión de ambos ojos, presentando como único efecto adverso hemorragia subconjuntival en ojo derecho.

Acude a cita de seguimiento en una semana refiriendo ojo rojo en ojo derecho y sensación de cuerpo extraño leve en ojo izquierdo. Se encuentra una hemorragia subconjuntival discreta en el área de punción de ojo derecho, una PIO de 9mmHg en ojo derecho y 11mmHg en ojo izquierdo. Se aplican 2.5mg de bevacizumab en ojo derecho en la misma zona del medicamento anterior presentando sangrado conjuntival mínimo. En su cita de seguimiento, tres semanas posteriores a la última aplicación, la paciente se refiere con prurito ocular y sensación de cuerpo extraño ocasional de predominio en ojo izquierdo. Clínicamente se obtiene una agudeza visual de 20/30 que mejora con el uso de estenopéico a 20/20 en ojo derecho, y 20/25 que mejora 20/20 en ojo izquierdo, una PIO de 10mmHg en ojo derecho y 11mmHg en ojo izquierdo, un pterigión nasal primario de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.65mm. en ojo derecho y 1.75mm. en ojo izquierdo con stocker e islas de Fuchs negativos. Queratometría promedio de ojo derecho de 43.35D. (K1 43.00D, K2 43.70D a 119°), queratometría promedio de ojo izquierdo 43.4D (K1 43.80D, K2 43.00D a 120°). Se identifica reacción papilar leve de predominio tarsal superior en ambos ojos, diagnosticando conjuntivitis alérgica. Se indica tratamiento con alcaftadina (Lastacaf) gotas oftálmicas y lubricante ocular (Optive advanced) cada 8hrs.

			
Imagen inicial.	1 semana posterior a la aplicación de ATLC.	3 semanas posterior a la aplicación de Bevacizumab.	Reacción papilar leve.

Caso 5. Imágenes descriptivas de ojo derecho.

			
Imagen inicial en ojo izquierdo.	1 semana posterior a la aplicación de ATLC.	4 semanas posteriores a la aplicación de ATLC.	Reacción papilar leve e hiperemia conjuntival tarsal superior.

Caso 5. Imágenes descriptivas de ojo izquierdo.

Caso 6:

Femenino de 62 años de edad, dedicada al hogar, quien refiere un promedio de tres horas diarias de exposición solar con uso habitual de gafas con protección ultravioleta, la cual

manifiesta prurito ocular ocasional de un mes de evolución en ambos ojos. A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual de 20/25 que no mejora con el uso de estenopéico en ambos ojos. Una PIO de 16mmHg en ojo derecho y 14mmHg en ojo izquierdo, se encuentra un pterigión nasal primario de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.75mm. stocker e islas de Fuchs negativos en ojo derecho, y, un pterigión nasal recidivante (clasificación 3 según la escala de Prabhasawat et al.) de características intermedias (T2 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 0.3mm. stocker e islas de fuchs negativos en ojo izquierdo. Queratometría promedio de ojo derecho de 45.575D (K1 45.15D, K2 46.00D a 86°) y queratometría promedio de ojo izquierdo 45.575D (K1 45.15D, K2 46.00D a 90°). Se aplicaron 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona en solución salina balanceada vía subconjuntival en el cuello del pterigión de ambos ojos sin efectos adversos.

Acude a cita de seguimiento en una semana refiriendo ojo rojo en ojo derecho durante un día posterior a la aplicación, posteriormente asintomática, ojo izquierdo asintomático. Se encuentra una PIO de 15mmHg en ojo derecho y 17mmHg en ojo izquierdo. Se aplican 2.5mg de bevacizumab en ojo derecho en la misma zona del medicamento anterior sin presentar efectos adversos.

En su cita de seguimiento, tres semanas posteriores a la última aplicación, la paciente se refiere asintomática hasta un día antes de su visita manifestando prurito ocular bilateral leve. Clínicamente se obtiene una agudeza visual de 20/20 en ambos ojos, una PIO de 15mmHg en ambos ojos, un pterigión nasal primario de características atróficas (T1 en la clasificación de Tan et al.) con invasión corneal de 1.2mm. stocker e islas de Fuchs negativos en ojo derecho, y, un pterigión nasal recidivante (clasificación 3 según la escala

de Prabhasawat et al.) de características intermedias (T2 en la clasificación de Tan et al.) limitado a limbo esclerocorneal. stocker e islas de fuchs negativos en ojo izquierdo. Queratometría promedio de ojo derecho de 45.475D (K1 45.60D, K2 45.35D 138°) y queratometría promedio de ojo izquierdo 45.925D (K1 45.75D, K2 46.10D a 118°).

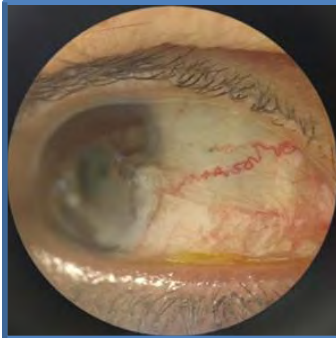
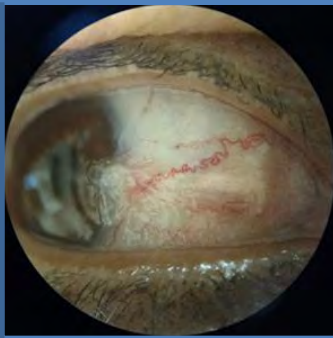
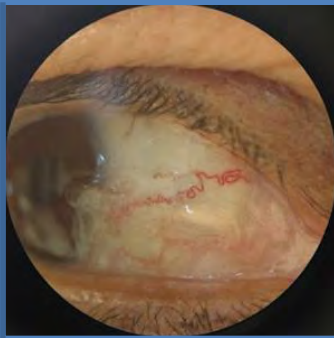


Imagen inicial.



Una semana posterior a la aplicacion de ATLC.



Tres semanas posterior a la aplicacion de Bevacizumab.

Caso 6. Imágenes descriptivas de ojo derecho.

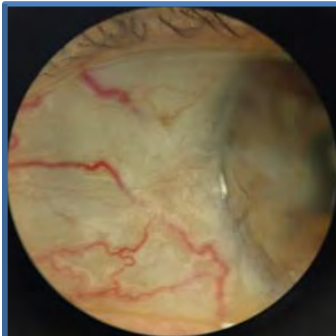
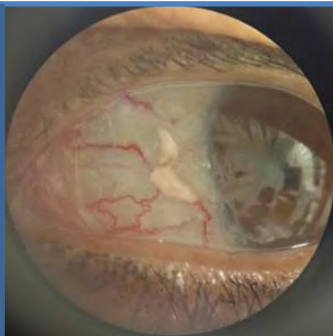
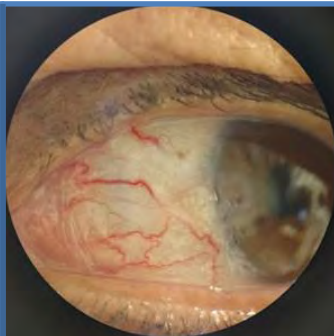


Imagen inicial.



Una semana posterior a la aplicaci3n de ATLC representadas por las placas subconjuntivales blanquecinas.



Cuatro semanas posteriores a la aplicaci3n de ATLC.

Caso 6. Imágenes descriptivas de ojo izquierdo.

DISCUSIÓN

El acetónido de triamcinolona y bevacizumab se han propuesto como coadyuvantes al manejo quirúrgico de pterigión disminuyendo la tasa de recidiva en diferentes estudios sin llegar a ser concluyentes de forma significativa por la muestra utilizada.

Se ha propuesto la aplicación de acetónido de triamcinolona libre de preservadores, después de suturar el autoinjerto en cirugía de pterigión, con una jeringa de insulina de calibre 27 gauge, una dosis de 0.2-0.3ml a una concentración de 4mg/ml a 3mm del borde de la conjuntiva receptora, distribuida en el sector superior, inferior y por debajo de la carúncula. Lo anterior, permite modular la cicatrización logrando un efecto cosmético impecable (Ochoa, 2010).

El uso de acetónido de triamcinolona intra y postoperatorio en escisión de pterigión con esclera desnuda y aplicación de mitomicina C, no resultó en una disminución significativa en la inflamación a un mes del evento quirúrgico, al igual que no fue significativa la disminución de la recidiva. Sin embargo, tuvo efecto inhibiendo la progresión de recidiva conjuntival en cuatro casos administrándola posterior al mes de la cirugía según lo reportado por Kheirkhah1 et al. (2013).

Anthony et al. (2009) publicaron un ensayo en el cual fueron administrados 1.25mg de bevacizumab cada dos semanas por un periodo de 10 semanas, encontrando que no existe un cambio significativo en el tamaño del pterigión, sin efectos adversos oculares y sistémicos reportados. Por otro lado, Enkvetchakul et al. (2011) presentaron un estudio de 74 pacientes con pterigión primario donde se administró una sola inyección de 2mg de bevacizumab intralesional para tratar el pterigión primario, frente al uso de antihistamínico tópico (antazolina HXI 0,05%) y vasoconstrictor (tetrahidrozolina HCl 0,04%); concluyendo que el bevacizumab redujo el porcentaje del área de pterigión sobre la córnea

y la inflamación. Además, los pacientes informaron subjetivamente la reducción de síntomas por al menos seis meses después de la inyección, sin efectos adversos locales o sistémicos. No obstante la elevación del pterigión no se modificó.

Besharati, et al. (2011) reportan una reducción significativa en el tamaño de pterigión posterior a la aplicación de 0.2cc de bevacizumab (0.5mg) en el cuerpo del pterigión, dosis única, en pacientes mayores de 45 años después de tres meses de seguimiento, sin diferencia significativa a los seis meses. Además, Alhamami et al. (2013) realizaron un ensayo en 20 pacientes con pterigión estadio 2 y 3, excluyendo aquellos con >3mm de invasión corneal, en los cuales se aplicó 5mg de bevacizumab en el cuerpo del pterigión, repitiendo la misma dosis a las dos semanas, con un seguimiento de seis meses. Se reportó una disminución del tamaño e intensidad del color estadísticamente significativo, donde de 11 pacientes con grado 2, involucraron a grado 1, y 7 de 9 de grado 3 involucraron a grado 2.

En otro proyecto con 76 pacientes de muestra, Cantú et al., (2013) utilizaron 1.25mg de bevacizumab posterior a la cirugía de pterigión primario independientemente de la técnica utilizada (cierre primario o injerto conjuntival) frente a un grupo control con sólo el evento quirúrgico. Siendo reportada una recidiva de 4.7% a los cuatro meses de seguimiento en los que se utilizó el biológico contra 95.3% que no mostraron recidiva. Sin embargo, el grupo en el que no se utilizó el medicamento tuvo una recidiva de 76.9% al mismo tiempo de seguimiento. En los pacientes con pterigión recidivante que recibieron el medicamento se presentó una recidiva del 7.7% frente al 71.4% en los que no se utilizó bevacizumab, destacando una diferencia significativa mayor en pacientes con pterigión progresivo.

Nava-Castañeda et al. (2014) utilizaron una inyección subconjuntival de 2.5mg/ml de bevacizumab en conjunto con cirugía de pterigión primario en 49 pacientes, acompañada por autoinjerto conjuntival, la cual es bien tolerada y sin efectos adversos, además de ser capaz de prevenir las recurrencias cuando es comparado con un grupo control sometido a cirugía sin la aplicación del biológico. También se denotó la nula diferencia entre la monodosis y la bidosis para éste efecto.

En nuestra investigación con los nueve pterigiones descritos previamente, se utilizó solamente ATLC en tres casos, dos primarios y uno recidivante, y ATLC con bevacizumab en seis casos, dos primarios y cuatro recidivantes. En pterigion siete se encontró una disminución en la invasión corneal según el criterio del investigador, salvo en dos de ellos que corresponden a un pterigión recidivante y uno primario (caso 4), donde se utilizó bevacizumab sólo en la lesión recidivante. Lo que posiblemente tenga relación con lo publicado por Besharati, et al. (2011).

Sólo uno de los pterigiones intervenidos en nuestro reporte presentó islas de Fuchs positivas, correspondientes al pterigión recidivante (caso 4), en el cual desaparecieron éstas, una característica no mencionada en los ensayos clínicos consultados. También se encontró una diferencia en las queratometrías promedio de todos los pterigiones, una variable no tomada en cuenta en los artículos revisados previamente, siete de ellos disminuyendo las mismas y dos de ellos aumentándolas (pterigiones recidivantes de caso 1 y caso 6), sin guardar relación con el uso de bevacizumab, ya que en el caso 1 sí se aplicó y en caso 6 no. En todos ellos varió el ángulo, lo que nos lleva a pensar que el uso de ambos medicamentos probablemente tuvo efecto en la fuerza tensil del pterigion modificando la curvatura de la córnea.

En nuestros pacientes, la agudeza visual no corregida y/o con uso de estenopéico, otra variable no cuantificada en los estudios revisados, también se modificó mejorando una o ambas en algunos casos. Además, no se encontró disminución en la estatificación de los pterigiones como reportan Alhammami et al. (2013) con el uso de bevacizumab. Clínicamente hubo variedad en la sintomatología referida por los pacientes, desarrollándose conjuntivitis alérgica en dos pacientes (caso 2 y caso 5), la cual pudo deberse a los efectos de los medicamentos, en el caso 2 se utilizaron ambos medicamentos al igual que en el ojo derecho del caso 5, sin descartar un posible origen ambiental.

Como efectos adversos debidos a la aplicación del/los medicamentos se encontró hemorragia conjuntival mínima en dos ocasiones, molestia ocular leve y transitoria en una ocasión y hemorragia subconjuntival discreta en otra.

CONCLUSIONES

El pterigión es una patología con variabilidad en la presentación clínica dependiente de los factores implicados en su desarrollo y progresión, cuyo manejo va de lo conservador a lo intervencionista sin ser completamente resolutorio en algunos casos, que mucho dependen de la educación de los individuos para los cuidados oculares diarios.

La investigación de nuevas formas de manejo tomando en cuenta los elementos involucrados en su fisiopatología, ofrecen un amplio campo para desarrollar nuevos ensayos clínicos, con el fin de integrar un tratamiento verdaderamente definitivo.

Nuestra propuesta de manejo mostró cambios, aunque dada la baja muestra, no pudo realizarse un análisis estadístico de las variables obtenidas. Esto abre las vías para el desarrollo de un protocolo experimental con muestra significativamente mayor, comprobando y reproduciendo objetivamente, mediante el análisis de las características de la lesión con herramientas e instrumentos de vanguardia, los datos descritos en este trabajo.

RECOMENDACIONES

Con base en los elementos encontrados en los casos clínicos presentados con el uso de acetónido de triamcinolona con y sin bevacizumab, se recomienda realizar un ensayo clínico controlado con una muestra significativa para establecer realmente los efectos del uso de éstos medicamentos vía subconjuntival como tratamiento de pterigiión. Además, se recomienda tomar en cuenta la utilización de una lámpara de hendidura con cámara digital integrada para el posterior procesamiento de las imágenes con software. De esta manera se podrá obtener un porcentaje de superficie corneal afectado confiable, o en efecto utilizar la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior con los mismos fines.

La pobre solubilidad del ATLC también representa un problema, ya que en las imágenes obtenidas una y cuatro semanas posterior a la aplicación del mismo, no se observa francamente el depósito del medicamento en el espacio subconjuntival en la mayoría de los casos. Por lo tanto, se recomienda conseguir acetónido de triamcinolona en una presentación ya diluida para asegurar la homogeneidad de la solución.

De ser posible, obtener muestra histológica del pterigiión para el análisis de los elementos que fisiopatológicamente se relacionan con el desarrollo de la lesión, para así dilucidar en qué elementos actúan estos medicamentos y valorar si existe una sinergia, estableciendo una asociación positiva o negativa entre ambos.

LITERATURA CITADA

Alhammami H, Farhood Q, Shuber H (2013) Subconjunctival Bevacizumab Injection in Treatment of Recurrent Pterygium. *J Clin Exp Ophthalmol* 4:267.

Alsagoff Z, Tan DTH, Chee SP. Necrotising scleritis after bare sclera excision of pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1050-2

Aminlari A, MD, Ravi Singh, MD, and David Liang, MD. Management of Pterygium. *Ophthalmic Pearls: Nov-Dec 2010. Eynet.* 2010:37-38.

Anthony F, Ruben Lim Bon S, Harvey S. Subconjunctival injection of bevacizumab for treatment of pterygium 2009;34(1): 44-50.

Archila EA, Arenas MC. Etiopathology of pinguecula and pterigium. *Cornea* 1995;14:543-4.

Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113: 363-372

Avisar R, Arnon A, Avisar E, Weinberger D. Primary pterygium recurrence time. *Isr Med Assoc J* 2001;3:836-7.

Besharati, et al. Subconjunctival Bevacizumab Injection in Treatment of Pterygium. *Acta Medica Iranica* 2011; 49(3): 179-183.

Bradley JC, Yang W, Bradley RH, et al. The science of pterygia. *Br J Ophthalmol* 2010;94(7):815-820.

- Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol* 1983;67:604-8
- Cheryl Guttman Krader. PTERYGIA Anti-angiogenic therapy supported by scientific rationale, but not by trial results. *EUROTIMES* (17/18) 2012. CORNEA update 13
- Chui JJY, Hampartzoumian T, Di Girolamo N, *et al.* Substance P Induction of Pro-Inflammatory Cytokines in Pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:961.
- Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:282-8.
- Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, *et al.* Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res* 2004;23(2):195-228.
- Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D. UVB Mediated Induction of Interleukin-6 and -8 in Pterygia and Cultured Human Pterygium Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3430-7.
- Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia Pathogenesis: Corneal Invasion by Matrix Metalloproteinase Expressing Altered Limbal Epithelial Basal Cells. *Arch Ophthalmol* 2001;119:695-706
- Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 1997;16:1179-92.

- Ebana Mvogo C, Bella-Hiag A, Ngosso A, Ellong A. Pterygium: epidemiological, clinical and therapeutical aspects at the Douala General Hospital. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique* 1995;72:151-61.
- Enkvetchakul O, Thanathanee O, Rangsin R, Lekhanont K, Suwan-Apichon O. A randomized controlled trial of intralesional bevacizumab injection on primary pterygium: preliminary results. *Cornea* 2011;30:1213–1218.
- Fallah Tafti et al. Efficacy of Intralesional Bevacizumab Injection in Decreasing Pterygium Size. *Cornea* 2011; 30: 127-129.
- Ferrara N, Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25: 581-611.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:328-335
- Frau E, Labetoulle M, Lautier-Frau M, *et al.* Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:59-63.
- Frucht-Pery J, Solomon A, Siganos CS, *et al.* Treatment of inflamed pterygium and pinguecula with topical indomethacin 0.1% solution. *Cornea* 1997;16:42-7.
- Garza-Cantú D., *et al.* Uso de bevacizumab para reducir la recurrencia de pterigión posterior a tratamiento quirúrgico. *Rev. Mex. Oftalmol.* Vol. 87, N°2, 2013: 113-118.

- Gazzard G, Saw SM, Farook M, *et al.* Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:1341-6
- Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, Pufe T, Recker K, Nölle B, Al-Samir K, Geerling G, Paulsen FP. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies limbal origin of pterygia. *Ophthalmology* 2005; 112: 1023-30.
- Güell José L. MD. PTERYGIA. Eurotimes Stories, september 2012.
<http://www.eurotimes.org/node/202>
- Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Pterigi6n Primario y Recurrente, México: Secretaria de Salud; 2010. (GPC, 2010).
- Harrison M. Cost of pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2002;30:312
- Heindl LM, Cursiefen C. Pterygium. Etiology, clinical aspects and novel adjuvant therapies. *Ophthalmologe* 2010;107(6):517-520.
- Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol*2003;48:145-80./ Jurgentliemk S, Hartman LJ, Roesink JM, *et al.* Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose betairradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1138-47.
- Hurwits H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, *et al.* (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342.

Jin J, Guan M, Sima J, Gao G, Zhang M, Liu Z, Fant J, Ma JX. Decreased pigment epithelium derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003; 22: 473-7

Karalezli A, Kucukerdonmez C, Akova YA, *et al.* Fibrin glue versus sutures for conjunctival autografting in pterygium surgery: a prospective comparative study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1206-10.

Kennedy M, Kim KH, Harten B, *et al.* Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2483-91

Kheirkhah A, Casas V, Sheha H, Raju VK, Tseng SCG. Role of conjunctival inflammation in surgical outcome after amniotic membrane transplantation with or without fibrin glue for pterygium. *Cornea* 2008; 27: 56–63.

Kheirkhah A, Nazari R, Nikdel M, Ghassemi H, Hashemi H, Behrouz MJ. Postoperative conjunctival inflammation after pterygium surgery with amniotic membrane transplantation versus conjunctival autograft. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 733–738.

Kheirkhah A, R Nazari, H Safi1, H Ghassemi, M J Behrouz and V K Raju. Effects of intraoperative steroid injection on the outcome of pterygium surgery. *Eye* (2013) 27, 906–914

Kimura Y, Yamamoto T, Usui M. [Effect of Sr90 irradiation of pterygium.]. *Nippon Ganka Kiyo* 1963;14:116-8.

- Koranyi G, Seregard S, Kopp ED. Cut and paste: a no suture, small incision approach to pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 2004;88:911-4.
- Kucukerdonmez C, Karalezli A, Akova YA, Borazan M. Amniotic membrane transplantation using fibrin glue in pterygium surgery: a comparative randomised clinical trial. *Eye (Lond)* 2009
- Lee DH, Cho HJ, Kim JT, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001;20:738-42
- Li DQ, Lee SB, Gunja-Smith Z, *et al.* Overexpression of Collagenase (MMP-1) and Stromelysin (MMP-3) by Pterygium Head Fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 2001;119:71-80.
- Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, Herbert M, Bar-Dayyan Y. Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2002; 25: 17-22.
- McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000;84:289-92
- Michel S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman S(2005). Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112: 1035-1047.
- Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984;68(5):343-346.

- Nava-Castañeda A, et al. Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014 Apr; 42(3):235-241.
- Ochoa Tabares Juan Carlos. Oftalmología en la opinión de los expertos. *Córnea y enfermedades externas*. Garaitia Editores. 2010;1: 28-43.
- Ozarda AT. Evaluation of postexcisional strontium 90 beta ray therapy for pterygium. *South Med J*. 1977 Nov;70(11):1304.
- Paris FS, de Farias CC, Melo GB, et al. Postoperative sub-conjunctival corticosteroid injection to prevent pterygium recurrence. *Cornea* 2008;27:406-10.
- Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997; 104:974–85.
- 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 Laser Imaging* 2005. 36: 331-335.
- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-54.
- Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6(3):219-228.
- Schellini SA, Hoyama E, Bacchi CE, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Expression in Pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1328

- Seifert P, Sekundo W. Capillaries in the epithelium of pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998;82:77-81
- Singh S, Pal V, Dhull CS. Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol*. 2001; 49:241-245
- Solomon A, Li DQ, Lee SB, Tseng SCG. Regulation of Collagenase, Stromelysin, and Urokinase-Type Plasminogen Activator in Primary Pterygium Body Fibroblasts by Inflammatory Cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2154-63.
- Solomon A, Pires RTF, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001; 108: 449–460.
- Song PI, Abraham TA, Park YM, *et al*. Ultraviolet Irradiation Induces Human Corneal Epithelial Cell EGF Receptor Phosphorylation, NF- κ B Activation and Proinflammatory Cytokine Production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2959.
- Srinivasan S, Dollin M, McAllum P, *et al*. Fibrin glue versus sutures for attaching the conjunctival autograft in pterygium surgery: a prospective observer masked clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93:215-8.
- Tan DTH, Chee S-P, Dear KBG, Lim ASM. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(10):1235-1240.
- The Eye M.D. Assosiation. Clinical Approach to Depositions and Degenerations of de Conjunctiva, Cornea, and Sclera. American Academy of Ophthalmology., 2007-2008. Section 8: Cornea. Chapter 17, pag. 355-366.

Tong Eck, Zret MM, Rubenfeld Sidn. Cellular changes in the conjunctiva after strontium 90 treatment for pterygium. *Am J Roentgenol* 1969;106:848-53.

Touhami A, Di Pascuale MA, Kawatika T, *et al.* Characterisation of myofibroblasts in fibrovascular tissues of primary and recurrent pterygia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:269-74

Yang SF, Lin CY, Yang PY, *et al.* Increased Expression of Gelatinase (MMP-2 and MMP-9) in Pterygia and Pterygium Fibroblasts with Disease Progression and Activation of Protein Kinase C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4588-96.

ANEXOS

ANEXO 1: METODOLOGÍA PARA LA VALORACIÓN DE PTERIGIÓN PRIMARIO Y RECIDIVANTE PARA USO DE ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA CON Y SIN BEVACIZUMAB COMO TRATAMIENTO

Población evaluada

La población de estudio estuvo constituida por seis pacientes que presentaron casos de pterigión primario o recidivante atendidos en el Hospital General “Dr. Ernesto Ramos Bours”. La muestra se tomó considerando un muestreo no probabilístico de un mes.

Periodo de estudio

El periodo de estudio comprendió de junio a julio de 2016.

Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none">- Pacientes de sexo indistinto.- Pacientes que de forma voluntaria acepten participar en el protocolo y que de forma voluntaria hayan firmado consentimiento informado.- Pacientes entre 18 a 80 años.- Pacientes con pterigión primario y/o recidivante independientemente de su estadio según la clasificación de Tan et al. (1997) y Prabhasawat et al. (1997).	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes de edad pediátrica.- Pacientes cuyos datos generales se encuentren incompletos en expediente y que se nieguen a proporcionar información.- Pacientes que no firmen consentimiento informado.- Mujeres en lactancia o embarazadas.- Pacientes con inmunodepresión o discrasia sanguínea.- Pacientes con enfermedades inflamatorias o degenerativas de la córnea.- Personas con infecciones víricas, bacterianas, por hongos y protozoarios en el globo ocular.- Paciente con infarto agudo al miocardio en los últimos seis meses.- Historial de cirugías oculares a excepción de escisión de pterigión y cirugía de catarata.- Pacientes con enfermedad hepática o renal.- Enfermedades oculares	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes que presenten hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los dos medicamentos.- Incapacidad para seguimiento del estudio.

concomitantes a
excepción de catarata e
hipertensión ocular o
glaucoma.

Aspectos éticos de la investigación

El protocolo se evalúa con base a lo establecido por la ley general de salud, basado en el artículo 17. Por lo tanto, debido a la naturaleza de la investigación, se requiere de consentimiento informado firmado por las pacientes. Los pacientes fueron informados de las características del medicamento utilizado y las reacciones adversas, así como de las atenciones y cuidados a los que serán sometidos en caso de presentar complicaciones.

Recursos empleados

Recursos humanos	Recursos físicos	Recursos financieros
<ul style="list-style-type: none"> - Médicos especialistas en Oftalmología - Personal de enfermería. - Médicos residentes de Oftalmología. - Proveedores de los medicamentos a emplear. - Personal técnico y administrativo para la programación de consultas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Expediente clínico. - Equipo general de consultorio para evaluación del paciente. - Lámpara de hendidura. - Cámara fotográfica digital integrada en teléfono celular. - Anestésico local en gotas (tetracaína). - Bevacizumab (Avastin) y acetónido de triamcinolona (ATLC) inyectables. - Jeringas de insulina de 1mL con aguja 27-gauge. - Blefarostato. - Isodine solución. - Hisopos estériles. - Material de papelería. - Equipo para vaciamiento y procesamiento estadístico de datos (computadora y software). - Guantes estériles. - Antibiótico (Tobramicina) en colirio. - Gasas estériles. - Cinta adhesiva micropore. 	<ul style="list-style-type: none"> - La implementación de Bevacizumab y Acetónido de Triamcinolona (ATLC) no se tiene contemplada dentro de los recursos manejados por el hospital. Sin embargo, se consiguió el apoyo del Servicio de Oftalmología para solicitar de forma extraordinaria un vial de Bevacizumab, consiguiendo el ATLC como patrocinio por parte del Laboratorio Grin-Lupin S.A. de C.V.

Descripción general del estudio

Se diseñó un estudio de reporte de casos y controles en el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours" posterior a la aprobación del protocolo de investigación.

El protocolo de experimentación siguió los siguientes pasos:

- Se valoró a cada paciente, diagnosticando y clasificando al pterigión como primario o recidivante, según sea el caso, tomando en cuenta la agudeza visual no corregida y con el uso de estenopéico, presión intraocular (PIO), clasificación de Tan et al. (1997) y Prabhasawat et al. (1997), (según el criterio del investigador, en este caso el mismo investigador llevó a cabo las valoraciones y aplicación de medicamentos) el último si se trata de un pterigión recidivante, invasión corneal de la cabeza de la lesión al limbo esclerocorneal, línea de Stocker, islas de Fuchs y queratometrías. Dando igual importancia a los criterios de selección.
- Posteriormente, se tomó fotografía digital de la lesión y se realizó el proceso de aleatorización de la muestra.
- El grupo control estuvo compuesto por aquellos pacientes que aceptaron voluntariamente firmar el consentimiento para la aplicación de acetónido de triamcinolona de forma subconjuntival.
- La aplicación del medicamento se desarrolló de la siguiente forma:
 - Se aplicarán 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona, diluidos en solución salina balanceada, con jeringa de 1ml y aguja de 27 gauge vía subconjuntival en el cuerpo del pterigión, adyacente al limbo esclerocorneal, previa asepsia y antisepsia de área periocular. Se indicará antibiótico colirio aplicado cada cuatro horas en el ojo de la administración por cinco días.
 - Se dará seguimiento en una y cuatro semanas posteriores a la aplicación de ATLC valorando lesión mediante el análisis de las variables mencionadas finalizando con la toma de imagen digital en cada visita.
- El grupo de ensayo será aquel en el que los pacientes accedan a la aplicación de acetónido de triamcinolona y bevacizumab de forma subconjuntival, previa firma voluntaria de consentimiento informado. Se desarrollará de la siguiente forma:
 - Se aplicarán 10mg/25UI de acetónido de triamcinolona, diluidos en solución salina balanceada, con jeringa de 1ml y aguja de 27 gauge vía subconjuntival en el cuerpo del pterigión, adyacente al limbo esclerocorneal, previa asepsia y antisepsia de área periocular. Se indicará antibiótico colirio aplicado cada cuatro horas en el ojo de la administración por cinco días.
 - En la consulta subsecuente a la aplicación de acetónido de triamcinolona (1 semana después) se tomará PIO del ojo intervenido al igual que imagen digital. Posteriormente se aplicará bevacizumab 2.5mg/0.1ml mediante jeringa de 1ml y aguja de 27 gauge de forma subconjuntival intralesional en el cuerpo del pterigión, adyacente al limbo esclerocorneal, previa asepsia y antisepsia del área periocular con solución de isodine. Se indicará antibiótico colirio aplicado cada cuatro horas en el ojo de la administración por cinco días.
 - Se dará seguimiento valorando las variables estipuladas en las consultas subsecuentes (3 semanas posterior a la aplicación de bevacizumab) tomando imágenes digitales en cada visita.
- Por último, los datos obtenidos de los pacientes serán depositados en una matriz de datos generales en formato de hoja de vaciado para su posterior análisis. Se reportarán los hallazgos en: ojo afectado; agudeza visual sin corrección y con el uso de estenopéico inicial y final; presión intraocular en cada visita; clasificación de Tan et al., (1997) y Prabhasawat et al., (1997) inicial y final según sea el caso; invasión

corneal inicial y final; Stoker inicial y final; islotes de Fuchs inicial y final; queratometría inicial y final.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN Y AUTORIZACIÓN PARA USO Y DIVULGACIÓN DE
INFORMACIÓN DE SALUD**

TÍTULO DEL ESTUDIO: Acetónido de Triamcinolona con y sin Bevacizumab como tratamiento para pterigión primario y recidivante.

NÚMERO DE PROTOCOLO:

INVESTIGADORES:

Gibrán Paúl Gutiérrez Campos

Médico Residente de Tercer año de la Especialidad en Oftalmología

E mail: dr.gibrangutierrez@gmail.com

Jessica Anahi Gómez Higareda

Médico Residente de Tercer año de la Especialidad en Oftalmología

E mail: jesy2105@hotmail.com

Biól. Nohelia G. Pacheco

Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad de Sonora

E mail: noheliapachecoh@gmail.com

Dr. Leopoldo Morfin Avilés

Jefe del Servicio de Oftalmología, Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours”

E mail: pmorfin51@gmail.com

LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO: Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours”

I- INTRODUCCIÓN

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este formulario cuidadosamente y haga todas las preguntas que tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos que se realizarán en el ensayo clínico, incluyendo los riesgos y beneficios.

II- PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Evaluar la efectividad del uso de dos medicamentos llamados acetónido de triamcinolona y bevacizumab frente al uso de sólo acetónido de triamcinolona aplicados debajo de la conjuntiva bulbar (estructura que cubre la superficie blanca del ojo llamada esclera) como tratamiento de pterigión (carnosidad).

Es importante mencionar que uno de los medicamento en estudio (Bevacizumab) no está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ni existe ninguna alerta sanitaria por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México para su aplicación debajo de la conjuntiva en el ojo. Sin embargo, se han hecho varios estudios con este medicamento por esta vía de administración sin complicaciones graves reportadas hasta el momento.

III- PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:

¿Quién puede formar parte de este estudio?

Podrán participar en esta investigación pacientes de cualquier sexo, pacientes que acepten participar en el estudio y que hayan firmado consentimiento informado para la aplicación de acetónido de triamcinolona con o sin bevacizumab; pacientes mayores de 18 años, pacientes con carnosidad que nunca se han operado (pterigión primario) y aquellos que ya se realizaron una cirugía de carnosidad, pero después de ésta última volvió a salir (pterigión recidivante).

No podrán participar pacientes cuyos datos generales se encuentren incompletos en el expediente y que se nieguen a proporcionar información; pacientes que no firmen el consentimiento informado, pacientes que presenten alta sensibilidad o alergia a cualquiera de los dos medicamentos, pacientes con cáncer de colon o recto (porción final del intestino) y con un proceso inflamatorio dentro del abdomen, pacientes con alteraciones en la

cicatrización, pacientes con riesgo de sangrado o perforación gastrointestinal (del estómago e intestino), pacientes que presenten infección en la piel alrededor del ojo y personas con infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos en el ojo, mujeres que están dando pecho (en lactancia) o embarazadas, pacientes con las defensas bajas (inmunodepresión) o alguna enfermedad de la sangre. Pacientes con enfermedades inflamatorias, progresivas o de mucho tiempo en la córnea; pacientes que hayan tenido un infarto al corazón en los últimos 6 meses. Personas a las que se les realizaron anteriormente cirugías de la superficie del ojo a excepción de la cirugía para quitar la carnosidad (escisión de pterigión), pacientes con enfermedad en el hígado o en los riñones, personas con incapacidad para seguimiento del estudio y muerte del paciente.

¿Cuántas personas se espera que participen en este estudio?

Se espera recaudar una muestra de participantes de 20 o más pacientes.

IV- PROCEDIMIENTOS:

¿Qué exactamente me harán en este estudio?

El presente estudio es del tipo ensayo clínico, es decir, permite a los doctores decidir si un medicamento o procedimiento sirve para el tratamiento, prevención y/o detección de una enfermedad. El estudio se realizará en el Hospital General del Estado de Sonora "Dr. Ernesto Ramos Bours" y posterior a su aprobación, se recabarán pacientes según los criterios de selección de los investigadores.

El estudio seguirá los siguientes pasos:

- Se valorará a cada paciente, diagnosticando y clasificando a la carnosidad según sea el caso tomando en cuenta las siguientes características: edad, sexo, ocupación, horas diarias de exposición al sol, uso de sombrero, uso de lentes con filtro para rayos ultravioleta, principal motivo de consulta, tiempo desde que el paciente inició con el los síntomas, ojo afectado, clasificación de Tan y colaboradores para la forma (morfología) de la carnosidad, clasificación propuesta por Prabhasawat y colaboradores para los casos en que volvió a salir la carnosidad posterior a cirugía (pterigión recidivante), qué tanto cubre la carnosidad lo transparente del ojo (córnea), signo de Stocker e islas de Fuchs (son características que observan los doctores en caso de que la carnosidad esté inflamada). Asimismo se tomarán en cuenta los criterios para elegir o descartar a los pacientes y se tomará fotografía digital de la lesión.
- En caso de carnosidades delgadas (pterigiones T1) de cualquier tamaño o aquellas de espesor medio o muy grueso (T2-T3) que cubran lo transparente del ojo (córnea) se ofrecerá la aplicación de acetónido de triamcinolona con o sin bevacizumab en el consultorio y citas de seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento; en caso de progresar la carnosidad a pesar del manejo y presentar características para cirugía, se ofrecerá la misma.
- Se firmará consentimiento informado para la aplicación del o los medicamentos.

- Se aplicarán 25 unidades de acetónido de triamcinolona (10mg) en una jeringa de insulina de 1ml y aguja de 27 gauge debajo de la conjuntiva de la carnosidad. Se tomará imagen digital antes y después de la aplicación del medicamento.
- En la consulta posterior a la aplicación de acetónido de triamcinolona (1 semana después), se aplicará bevacizumab 2.5mg/0.1mL mediante jeringa de 1ml y aguja de 27 gauge debajo de la carnosidad. Se tomará imagen digital antes y después de la aplicación del medicamento.
- Se dará seguimiento con consultas subsecuentes al mes y 3 meses posteriores a la aplicación de bevacizumab, tomando imágenes digitales en cada visita.
- Por último, los datos obtenidos de los pacientes serán depositados en una hoja de cálculo de datos generales para su posterior análisis matemático, descriptivo y estadístico.

¿Cuáles serán los procedimientos de investigación en los que participaré si decido entrar en el estudio?

El procedimiento de investigación en este estudio se basa fundamentalmente en la aplicación de uno o dos medicamentos (acetónido de triamcinolona con o sin bevacizumab)

debajo de la carnosidad (pterigión) esperando producir la regresión de la carnosidad y desaparición de los síntomas sin necesidad de cirugía

¿Cuánto tiempo me tomará participar en este estudio? ¿Cuándo terminará mi participación?

El tiempo requerido para formar parte del estudio será equivalente a una hora aproximadamente por consulta, donde se requerirán de una a dos consultas en el servicio de oftalmología antes de la aplicación de los medicamentos y tres consultas para la aplicación de los medicamentos y seguimiento, dando por terminada su participación en este estudio.

V-RIESGOS O INCOMODIDADES:

El acetónido de triamcinolona es un fármaco tipo glucocorticoide; los preparados oftálmicos de este tipo pueden causar las siguientes complicaciones:

-Aumentar la presión del ojo, esto dependiendo de la frecuencia y duración de su administración. Usualmente, el incremento de la presión del ojo ocurre cuando la aplicación dura de 1 a 6 semanas y suele volver a la normalidad cuando se suspende el medicamento. Cuando esta presión no disminuye, el nervio del ojo puede lastimarse causando una disminución de la visión permanente, a esto se le llama glaucoma. En caso de que exista aumento de la presión de su ojo, existen diferentes gotas y tabletas que ayudan a disminuirla, que en dicho caso serán indicadas para su uso, formando parte del cuadro básico de medicamentos del seguro popular.

-Raras veces se han observado cataratas (se da cuando se opaca un lente dentro del ojo llamado cristalino) causadas por el uso de este medicamento, cuando esto ocurre, generalmente son debidas al uso prolongado del mismo. La cirugía de catarata es un procedimiento que abarca el seguro popular.

-Puede existir un cierto retraso en la cicatrización de heridas en distintas partes del cuerpo, incluyendo lo transparente del ojo (córnea) pudiendo ocasionar que esta se rompa (perforación). Esta complicación es muy rara y la mayoría de las veces esta ruptura no se da de forma rápida, lo cual permite que se pueda colocar un parche de un pegamento especial (cianoacrilato) o un lente de contacto que ayuden a que esto no ocurra y son productos de bajo costo. En casos muy graves, se puede realizar una cirugía en la que se coloca conjuntiva en la zona rota para posteriormente realizarse un trasplante de córnea.

-Asimismo, los tratamientos en los ojos con glucocorticoides pueden hacer que alguna infección por algún virus o bacterias que tenga el paciente sea más grave y difícil de manejar.

-La absorción sistémica de corticoides por vía tópica (piel y mucosas) es muy rara, pero podría causar problemas en unas glándulas del organismo llamadas adrenales, localizadas por encima de los riñones, así como alteraciones en el hígado.

En cuanto al bevacizumab, este es un fármaco antiangiogénico (que impide que se formen vasos sanguíneos) que generalmente en Oftalmología se usa por vía intravítrea, la cual

consiste en una inyección adentro del ojo donde se encuentra una especie de gel llamada vítreo. El uso de este medicamento no está aprobado su uso por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su administración en el ojo, sin embargo, se han hecho varios estudios en distintas enfermedades de los ojos con buenos resultados.

Cuando se ha aplicado dentro del vítreo (intravítrea), se han encontrado las siguientes complicaciones incluyen:

Desprendimiento de retina, formación de cataratas (nubosidad del cristalino), glaucoma (aumento de la presión dentro del ojo), hipotonía (reducción de la presión dentro del ojo), daño de la retina o de la córnea (estructuras del ojo) y sangrado. Existe también la posibilidad de una infección ocular (endofalmitis). Además se pueden experimentar algunos efectos relacionados con la preparación, y preinyección del medicamento, estos efectos pueden incluir dolor en el ojo, hemorragia subconjuntival (ojo rojo), flotadores en el vítreo (moscas volantes), irregularidad o inflamación de la córnea, inflamación del ojo y afectación de la visión.

La experiencia con el bevacizumab administrado debajo de la conjuntiva (subconjuntival) se ha demostrado ser un medicamento seguro por esta vía de aplicación, con un único caso de perforación ocular de dudosa relación con el fármaco, y sin efectos secundarios en el organismo (sistémicos) publicados por ahora. En el caso de administración en un sólo sitio del cuerpo (local), se cree que podría ocasionar muerte (necrosis) de los tejidos aunque esto no ha sido reportado hasta el día de hoy.

Se ha encontrado también cuando se administra por la vena (vía sistémica) mayor riesgo de presentar diversas complicaciones, como son:

-Presión alta en la sangre (hipertensión arterial), perforaciones del estómago e intestinos (gastrointestinales), hemorragias en distintas partes del cuerpo, alteraciones del sistema nervioso (neurológicas), problemas del corazón, defensas bajas (neutropenia), problemas para la cicatrización de las heridas, proteínas en la orina (proteinuria), fistulas (comunicación anormal entre órganos o vasos), taponamiento de arterias o venas (tromboembolismo arterial o venoso), diarrea, fatiga (astenia) y dolor en el abdomen.

Ambos medicamentos serán administrados de forma subconjuntival (debajo de la conjuntiva) y los riesgos son iguales a cualquier otro fármaco administrado de esta manera, los cuales incluyen:

-Sangrado debajo de la conjuntiva (hemorragia subconjuntival), la cual suele resolverse por sí sola en 2-3 semanas.

-Infección, aunque el riesgo es bajo y generalmente se puede controlar fácilmente con medicamentos en gotas.

-Perforación ocular, es la complicación más grave de la forma de administración que se propone en este estudio, siendo muy raro que ocurra cuando el paciente coopera de forma

adecuada, debiendo evaluar el grado de daño ocasionado para planear el tratamiento correspondiente.

VI- BENEFICIOS

El padecimiento que usted presenta, en este caso la carnosidad (pterigi3n), los sntomas ocasionados debido al mismo y la apariencia esttica podran mejorar como resultado de su participaci3n en este estudio, aunque no hay ninguna garantfa de que esto suceda.

La informaci3n de este estudio de investigaci3n podra conducir a un mejor tratamiento para el futuro de esta enfermedad.

VII- COSTOS

No hay ningun costo por las visitas durante el estudio, ya que son cubiertos por el seguro popular, ni por los medicamentos, siendo estos proporcionados de forma gratuita por los investigadores.

VIII- ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Si usted decide no participar en este estudio, hay otras alternativas de tratamiento disponibles. Estas incluyen ciruga de escisi3n de carnosidad (pterigi3n) dejando descubierto lo blanco del ojo (esclera desnuda), el uso de una membrana especial llamada amni3tica o la aplicaci3n de un injerto de su propia conjuntiva para tapar el defecto que se

deja al retirar la carnosidad, aplicación de medicamentos que inhiben el crecimiento de la carnosidad que reciben el nombre de antimetabolitos (como la mitomicina C), aplicación de radiaciones para quitar la carnosidad (betaterapia), uso de gotas que quitan la inflamación (antiinflamatorios no esteroideos o esteroides) o sólo la vigilancia de su carnosidad (manejo conservador). El investigador discutirá las mismas con usted. Usted no tiene que estar en este estudio para ser tratado por su enfermedad.

IX- PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Si usted elige participar en este estudio, el investigador y su equipo de trabajo obtendrán información sobre usted y su salud, la información sobre su salud podría obtenerse directamente o por expedientes médicos actuales y del pasado.

Ésta información sobre usted y sobre su salud podría ser divulgada (distribuida) a instituciones como parte de este estudio de investigación. Su información podría darse a conocer a las agencias mencionadas con el propósito de la aprobación para la comercialización de productos nuevos que resulten de esta investigación. También puede ser utilizada para cumplir con los requisitos de distribución de agencias del gobierno.

Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o presentados en reuniones médicas, pero su identidad no será divulgada.

Su información de salud será mantenida tan confidencial como sea posible bajo la ley. Sin embargo, esta información no podrá ser protegida por las reglas de privacidad una vez que esta se divulgue a nuestros asociados y pueda ser compartida con otros.

De igual forma, el paciente participante se compromete a guardar total confidencialidad (secreto) sobre la investigación que forma parte y no informarlo a otras personas o instituciones que pudieran hacer mal uso de la información sobre este estudio.

Esta autorización estará vigente hasta el final del estudio, a menos que usted la cancele antes. Usted puede cancelar esta autorización en cualquier momento enviando una notificación por escrito al Investigador Principal a la siguiente dirección o notificando al teléfono celular:

Gibrán Paúl Gutiérrez Campos

Médico Residente de Tercer año de la Especialidad en Oftalmología

E mail: dr.gibrangutierrez@gmail.com

Teléfono celular: 3311109850

La autorización para el uso y acceso a información protegida de salud para propósitos de investigación es totalmente voluntaria. Sin embargo, si usted no firma este documento usted no podrá participar en este estudio. Si en el futuro usted cancela esta autorización, no podrá continuar participando en este estudio.

X- COMPENSACION EN CASO DE DAÑO

En el caso de lesión física como resultado de este estudio de investigación, usted recibirá tratamiento médico libre de costo en el Hospital General del Estado de Sonora, solamente por las lesiones que son cubiertas dentro de su seguro popular. Esta institución y los investigadores no se comprometen en ofrecerle ninguna otra forma de compensación o remuneración directamente a usted. Sin embargo, por firmar este formulario de consentimiento usted no renuncia a ningún derecho legal que pudiera tener.

Ninguna otra opción se ha provisto para el pago de cualquier otra forma de recompensa (remuneración) por lesiones relacionadas a la investigación, por ejemplo por salarios perdidos, pérdida de tiempo o malestar.

XI- PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS

La participación de los pacientes en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión no resultará en ningún castigo (penalidad) o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio sin su consentimiento.

XII- CONSENTIMIENTO:

He leído la información proporcionada en este formulario de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en este han sido atendidas. Libremente acepto (consiento) a participar en este estudio de investigación.

Autorizo el uso y la divulgación de mi información de salud a las entidades antes mencionadas en este consentimiento para los propósitos descritos anteriormente.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha y Hora

Firma del Investigador Principal o persona autorizada para obtener el consentimiento

Fecha y Hora

Firma del representante legal autorizado

Fecha y Hora

Relación del representante legal autorizado con el participante _____

Si este formulario se lee al participante porque este o su representante autorizado no puede leerlo, dos testigos imparciales no afiliados con la investigación o el investigador deben estar presente para el consentimiento y firmar la siguiente declaración

Confirmando que la información en este consentimiento informado fue claramente explicada y aparentemente entendida por el participante o su tutor legal. El paciente o su tutor aceptan libremente a participar en este estudio de investigación.

Nombre y Firma del Testigo Imparcial	Fecha y Hora
--------------------------------------	--------------

Nombre y Firma del Testigo Imparcial	Fecha y Hora
--------------------------------------	--------------