



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DE OFTALMOLOGIA I.A.P.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA APLICACIÓN DE
BEVACIZUMAB SUBCONJUNTIVAL EN EL MANEJO
DEL PTERIGIÓN RECIDIVANTE**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
OFTALMOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. NOÉ URIBE JUÁREZ

TUTOR Y ASESOR:

DRA. GABRIELA RIANCHO SÁNCHEZ

JEFE DE DEPARTAMENTO DE CONSULTA EXTERNA

DR. JORGE PACHECO PADRÓN

JEFE DE DEPARTAMENTO SERVICIO DE CORNEA



QUERETARO, MEXICO

2014



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.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA APLICACIÓN DE BEVACIZUMAB SUBCONJUNTIVAL EN EL MANEJO DEL PTERIGIÓN RECIDIVANTE

Dr. Noé Uribe Juárez
Autor De La Tesis

Dr. Jaime Macías Martínez
Jefatura De Enseñanza

Dr. David Amado Romero y Apis
Profesor Titular del Programa de Especialización en Oftalmología UNAM

Tutores

Dra. Gabriela Riancho Sánchez
Jefe De Departamento De Consulta Externa

Dr. Jorge Pacheco Padrón
Jefe De Departamento Servicio De Cornea

DEDICATORIA

A Dios
A mis Padres

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me ha dado todo y me puso en el camino
A mis padres que son mi fortaleza
A mis hermanas y mi hermano micho que me dan paz
A mi esposa que me motiva
A mis maestros que me brindan su conocimiento

“Sea lo que sea que puedas o sueños que puedas, comiéndalo. El atrevimiento posee genio, poder y magia. Comiéndalo ahora”

Johann Wolfgang Von Goethe

ÍNDICE

RESUMEN	7
I. MARCO TEÓRICO	
a. Introducción y antecedentes	8
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
III. JUSTIFICACIÓN	13
IV. HIPÓTESIS	14
V. OBJETIVOS	14
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	15
a. Diseño del estudio	
b. Universo de trabajo	
VII. POBLACIÓN Y MUESTRA	15
VIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
a. Criterios de inclusión	15
b. Criterios de exclusión	16
c. Criterios de eliminación	16
IX. VARIABLES POR ANALIZAR.....	17
X. METODOLOGÍA	18
XI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	19
XII. RECURSOS DISPONIBLES	19
XIII. RESULTADOS	20
XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
XV. GRÁFICAS	20
XVI. DISCUSIÓN	27
XVII. CONCLUSIONES	28
XVIII. BIBLIOGRAFIA	29

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA APLICACIÓN DE BEVACIZUMAB SUBCONJUNTIVAL EN EL MANEJO DEL PTERIGIÓN RECIDIVANTE

Uribe Juárez Noé, Pacheco Padrón Jorge, Riancho Sánchez Gabriela

RESUMEN

Propósito: Demostrar la eficacia del uso de bevacizumab subconjuntival en la disminución de la tasa de recidiva en pacientes operados con técnica de autoinjerto.

Métodos: Diseño de tipo prospectivo, comparativo, abierto y clínico. Se seleccionó aleatoriamente (AleatorMetod®) a pacientes con pterigion recidivante operados con autoinjerto en el postoperatorio tardía. Se dividió en dos grupos: en un grupo se realizara la aplicación de Bevacizumab subconjuntival (2,5 mg/0.1 mL) y el grupo control. El estudio abarco de marzo del 2013 a diciembre del 2013. El tamaño total de la muestra fue de 14 pacientes que integran un total de N=14 ojos.

Resultados: Se observó igual recidiva en el ojo izquierdo como en el derecho, se reportó más en pacientes de sexo femenino con un 64.2%. El promedio de edad fue de 44.5 años. En cuanto a la sintomatología que mencionaba el paciente se encontró que los síntomas en la mayoría son la sensación de cuerpo extraño (100%) y el prurito (100%), siendo estadísticamente significativo, mientras que en menor medida el ardor (78.5%) y epifora (85.7%). En cuanto a signos existe inyección conjuntival severa (92.85%), tejido fibrovascular moderado (64.2%) y elevado (28.5%). En grupo de bevacizumab subconjuntival los signos mostrados son inyección conjuntival leve (100%) y tejido fibrovascular delgado (71.42%)

Conclusiones: Todos los pacientes estudiados presentaron mejoría sintomática del pterigion recidivante en el grupo con Bevacizumab. Se observó una disminución subjetiva en el número y grosor de los vasos conjuntivales comparativamente.

Palabras claves: Pterigion, bevacizumab, antiangiogénico, recidiva

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA APLICACIÓN DE BEVACIZUMAB SUBCONJUNTIVAL EN EL MANEJO DEL PTERIGIÓN RECIDIVANTE

Uribe Juárez Noé, Pacheco Padrón Jorge, Riancho Sánchez Gabriela

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

A.1. Definición.

Derivado del griego Ptheros que significa alas¹, es un desorden común de la superficie ocular, de crecimiento en forma triangular, del epitelio conjuntival bulbar e hipertrofia del tejido conectivo subconjuntival entre la hendidura palpebral media y lateral, que invade la córnea¹⁻².

A.2. Etiología.

Aunque los factores que interviene en la etiología del pterigión no se encuentran del todo aclarados, se ha encontrado que es más común en climas cálidos²⁷⁻²⁸.

La presencia de factores estimulantes o promotores de la angiogénesis del pterigión que causan la formación de nuevos vasos para proliferar en la córnea. Se ha propuesto además un mecanismo inmunológico²⁹⁻³¹.

A.3. Epidemiología

El pterigión es más común en climas cálidos y secos, su prevalencia es tan alta como el 22% en zonas ecuatoriales, y menos del 2% en latitudes cercanas a los 40 grados UV²⁷⁻³⁰.

A.4. Fisiopatología del Pterigión Recidivante

El pterigión recurrente crece más agresivamente y requiere una cirugía más depurada. Los fibroblastos del pterigión poseen un comportamiento similar a las células neoplásicas in vitro^{1-3, 32}. Se ha sugerido que la luz dispersada o reflejada podría dañar a las células^{8, 20}.

A.5. Hallazgos Histopatológicos

El estroma conjuntival revela alteraciones en el tejido conectivo, las fibras de colágeno son hipertróficas, densas, hialinizadas y pueden degenerar a una forma de material basófilo granular¹⁷

A.6. Morfología y Aspectos Clínicos

El examen con lámpara de hendidura revela tres áreas bien distintas del pterigión: la cabeza el cuello y el cuerpo²⁻⁴.

En pterigión de larga evolución se puede observar un depósito de pigmento férrico en la córnea, frente a la cabeza de este, llamada línea de Stocker¹⁻⁴, islotes de Fuchs, vascularización, congestión, falta de transparencia³⁰

A.7. Clasificación Del Pterigión

El pterigión se clasifica como primario, secundario (recurrente o recidivante), y pseudopterigión⁹.

De acuerdo a su localización se puede clasificar al pterigión en:^{4,13,17-18}

- Nasal: siendo el más común, 60% del total
- Temporal: el 20% del total
- Doble: nasal y temporal, 20% del total de los pterigión.
- Bilateral: cuando existe la presencia de pterigión en ambos ojos

A.7.1. Pterigión Recurrente O Recidivante

El pterigión recurrente es aquel que crece después de una escisión primaria. Patológicamente, el pterigión recurrente difiere del pterigión primario, en que el tejido fibrovascular crece sobre la córnea sin degeneración elastótica. La subyacente epiesclerótica y cápsula de Tenon crecen sobre el estroma corneal, donde están firmemente adheridas a los tejidos subyacentes.⁸⁻¹⁴

Se puede clasificar el grado de recidiva utilizando los Criterios de Recurrencia de Tseng:

<u>CRITERIOS DE RECURRENCIA DE TSENG</u>	
<u>GRADO 1</u>	<u>Apariencia normal</u>
<u>GRADO 2</u>	<u>Vasos epiesclerales sin extensión corneal</u>
<u>GRADO 3</u>	<u>Vasos epiesclerales y tejido fibrovascular sin extensión corneal</u>
<u>GRADO 4</u>	<u>Vasos epiesclerales y tejido fibrovascular con extensión corneal</u>

A.8. Signos y Síntomas

Los signos y síntomas del pterigión activo incluyen:^{4,17-21,33}

- Congestión ocular
- Fotofobia
- Lagrimeo
- Sensación de cuerpo extraño
- Dolor
- Astigmatismo progresivo
- Diplopía
- Restricción de los movimientos oculares

A.9. Diagnóstico Diferencial¹⁰

- Pingüécula
- Carcinoma epidermoide
- Quiste conjuntival
- Degeneración corneal marginal de Terrier
- Pseudopterigión

A.10. Tratamiento

A.10.1. Profilaxis

En teoría, prevenir o limitar la exposición a la luz UV podría ser de alguna ayuda. Un cambio de ambiente puede no ser viable o práctico.¹⁸⁻¹⁹

La protección de los ojos con gafas, lentes oscuros, sombreros cuando uno se expone al sol o a condiciones ambientales e irritantes²²⁻²⁶

A.10.2. Tratamiento Médico

Las aplicaciones locales de los esteroides tópicos, lubricantes oculares artificiales o la inyección subconjuntival de hialuronidasa han demostrado ser de poco valor²¹.

A.10.3. Tratamiento Quirúrgico

El único tratamiento efectivo para el pterigión es la cirugía. Sin embargo, ninguno de los procedimientos quirúrgicos es perfecto, debido a las altas tasas de recidiva.^{12,35}

Para evitar la recidiva dentro de las técnicas actuales se considera la aplicación de antimitóticos, el injerto de conjuntiva o una combinación de antimitóticos más injerto de conjuntiva⁷

A.11. Antiangiogénicos

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes y es un proceso complejo, normalmente muy controlado por factores que estimulan o inhiben, dependiendo de las necesidades locales⁵⁻⁷

El factor clave del proceso fisiológico de la vasculogénesis y de la angiogénesis es el VEGF³⁵. El VEGF-A es una glucoproteína de unión a heparina y pertenece a una subfamilia que incluye los factores de crecimiento VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento plaquetario. Existe al menos en siete isoformas, la especie predominante es el VEGF165⁵

El papel destacado de VEGF en la fisiopatología en proceso de neovascularización como pegaptanib de sodio (Macugen, Pfizer, Inc.), ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc) y bevacizumab (Avastin., Genentech Inc.)³⁵

A.11.1. Bevacizumab.

Kim y cols. examinaron el efecto de bevacizumab tópico (1,25%) dos veces al día en la neovascularización de la córnea en 10 ojos con uso de más de 3 meses. Hubo una disminución en la neovascularización de la córnea en 7 de 10 ojos el plazo de 1 mes³⁶.

Bahar informó de que el bevacizumab subconjuntival (2,5 / 0,1 ml) es bien tolerado y se asocia con una regresión parcial de la neovascularización corneal²⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pocos estudios han evaluado el uso de anti- VEGF como un complemento de la remoción quirúrgica del pterigión. La patogenia detrás de la formación del pterigión no está bien entendida. Existen diversos factores que juegan un papel importante en el desarrollo del pterigión que incluyen la radiación ultravioleta y la irritación crónica²³.

JUSTIFICACIÓN

Es necesario evaluar los beneficios del uso de un antiangiogénico como el Bevacizumab como terapia coadyuvante en la recidiva que se presenta en los pacientes postquirúrgicos con técnica de autoinjerto de conjuntiva. Aunque este estudio ya ha sido reportado en otros países, no se ha considerado adecuadamente en población mexicana del bajío, donde por la proyección de rayos solares, es frecuente la recidiva de pterigión.

HIPOTESIS

Al suprimir la angiogénesis con el uso de bevacizumab subconjuntival se disminuye la incidencia de recidiva de pterigión en pacientes operados con autoinjerto.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la eficacia del uso de Bevacizumab en la disminución de la tasa de recidiva en los pacientes operados con técnica de autoinjerto en pacientes del Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P. de marzo del 2013 a diciembre del 2013.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de recidivas de pterigión
- Valorar cambios en la vascularización
- Valorar los síntomas referidos por los pacientes pre y post después de la aplicación subconjuntival de Bevacizumab

MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio

Diseño de experimental tipo prospectivo, comparativo, abierto y clínico

Tamaño de la muestra

El total de los pacientes reportados postoperados de resección de pterigion con autoinjerto que presente recidiva de marzo del 2013 a diciembre del 2013 en el Instituto Mexicano de Oftalmología IAP. En total 14 pacientes

Criterios de Inclusión

- Sexo masculino y femenino
- Pterigión recidivante Grado I y II
- Sintomático
- Operado con técnica de autoinjerto
- Aceptaron participar en el presente trabajo de investigación, previo consentimiento informado.
- Con o sin antecedentes previos de tratamiento farmacológico, síntomas y/ó signos de actividad.

Criterios de Exclusión

- Antecedente de resección de pingüecula
- Operado de Pterigion con alguna técnica diferente a la de autoinjerto
- Uso de antimetabolitos en procedimiento quirúrgico
- Recidiva previa con uso de antiangiogenico
- Cirugía previa por pterigion recidivante
- Neoplasias conjuntivales
- Cirugía refractiva
- Padecimientos autoinmunes
- Adelgazamiento corneal o escleral
- Ectasias corneales
- Patologías palpebrales

Criterios de Eliminación

- Paciente que no acepte pertenecer al estudio

VARIABLES POR ANALIZAR

Variable	Naturaleza	Dimensión	Escala de Medición	Unidades de Medida
Bevacizumab	Dependiente	Cualitativa	Nominal	SI NO
Ojo afectado	Independiente	Cualitativa	Nominal	Derecho Izquierdo
Sexo	Independiente	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Independiente	Cuantitativa	Numerica	1. 20-30 2. 31-40 3. 41-50 4. 51-60 5. 61-70 6. >71
<i>Ptergion Recidivante</i>				
Síntomas				
Sensación de cuerpo extraño	Independiente	Cualitativa	Nominal	Leve, Moderado, Intenso/ Severo
Prurito	Independiente	Cualitativa	Nominal	Leve, Moderado, Intenso/ Severo
Dolor	Independiente	Cualitativa	Nominal	Leve, Moderado, Intenso/ Severo
Signos				
Hiperemia	Independiente	Cualitativa	Nominal	+, ++, +++
Tamaño	Independiente	Cualitativa	Nominal	Longitud GI, GII

METODOLOGIA

1. Se seleccionó aleatoriamente (AleatorMetod®) a pacientes con pterigión recidivante que ya hayan sido operados con autoinjerto con mínimo 2 meses de su cirugía hasta 12 meses
2. De estos paciente se dividió en dos grupos: Grupo a los cuales se va a realizar aplicación Bevacizumab subconjuntival (2,5 mg/0.1 mL) (Anexo 2) y el grupo control.
3. Con 7 pacientes cada grupo respectivamente
4. El tamaño de la muestra fue de 14 pacientes que integran un total de N=14 ojos, 6 derechos y 8 izquierdos diagnosticados clínicamente
5. La aplicación y la valoración se realizó de marzo del 2013 a diciembre del 2013
6. Previo consentimiento informado
7. A los 2 grupos se le trató con esquema de Tobramicina - Dexametasona solución oftálmica (4 veces al día por 5 días) y Lubricante (Hialuronato de Sodio 4 veces al día)
8. Se realizó con técnica estéril la aplicación del bevacizumab en pterigión
9. Con seguimiento a la 1er semana, al primer y tercer mes, el muestreo fue no probabilístico y las variables utilizadas se muestran en el siguiente cuadro
10. Seguimiento fotográfico se utilizó un biomicroscopio con cámara digital previa aplicación y durante el seguimiento
11. Fotografía clínica se realizó con aumento 16x en toma simple, con fluoresceína y filtro de anérita

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Bajo las normas internacionales dictadas en la declaración de Helsinki en materia de investigación en humanos. Se respeta el derecho a la privacidad con respecto a la información obtenida, manejando de una manera honesta la información que se obtenga.

RECURSOS DISPONIBLES

Recursos Humanos

Investigadores

Recursos Materiales

- Fármacos: Anestésico tópico, Bevacizumab (Avastin Roche MR) ampolleta 100 mg/4 ml
- Antiséptico (yodopovidona 0.5%)
- 10 jeringas de insulina
- Pinzas de conjuntiva
- Blefaróstato
- Lámpara de hendidura
- Cámara fotográfica.

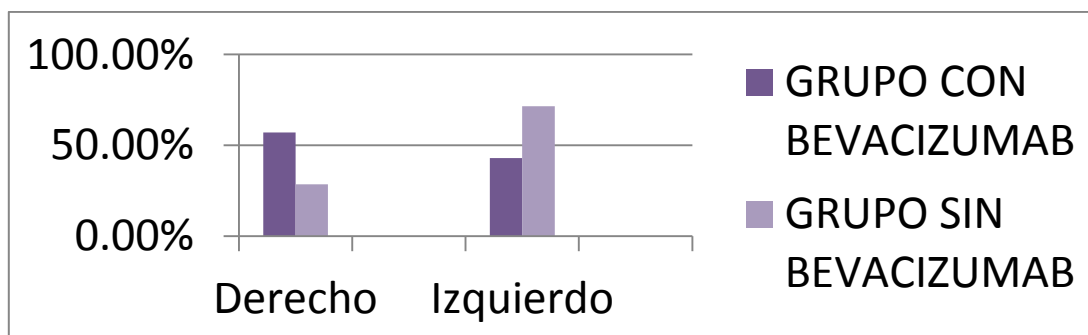
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 14 pacientes, de los cuales 7 fueron pacientes a los cuales se les administró bevacizumab subconjuntival, los 7 pacientes restantes se establecieron en el grupo control

Se observó una prevalencia igual de recidiva tanto en el ojo izquierdo como en el derecho, con un 50% respectivamente (*Tabla 1, Grafica 1*)

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
OJO DERECHO	57.10% (n=4)	28.57% (N=2)	P> 0.05
OJO IZQUIERDO	42.90% (n=3)	71,42% (N=5)	P> 0.05

Tabla 1

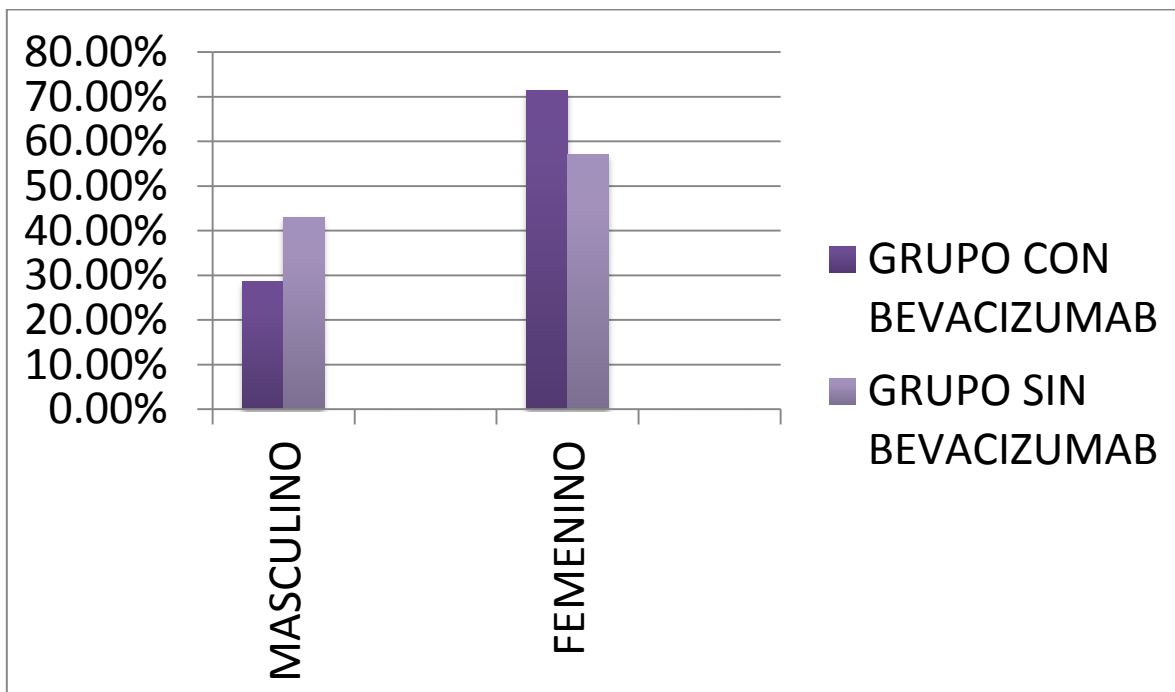


Grafica 1

La recidiva se reportó más en paciente de sexo femenino con un 64.2%, siendo el sexo masculino un número menor de casos. La distribución de ambos grupos se observan en la siguiente grafica. (*Tabla 2, Grafica 2*)

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
MASCULINO	28.57% (n=2)	42.85% (N=3)	P> 0.05
FEMENINO	71.42% (n=5)	57.14% (N=4)	P> 0.05

Tabla 2



Grafica 2

El promedio de edad de paciente fue de 44.5 años, con un rango de 33 años a 56.2 años.

En cuanto a la sintomatología que mencionaba el paciente pre-aplicación se encontró que los síntomas en la mayoría son la sensación de cuerpo extraño (100%) y el prurito (100%), siendo estadísticamente significativo, mientras que en menor medida el ardor (78.5%) y epifora (85.7%). En cuanto a los signos observados existe inyección conjuntival severa (92.85%), tejido fibrovascular moderado (64.2%) y elevado (28.5%). **Tabla 3 y 4**

Síntomas	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Ninguno	0.00% (n=0)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Ardor	71.42% (n=5)	85.71% (N=6)	P> 0.05
Epifora	85.71% (N=6)	85.71% (N=6)	P> 0.05
Sensación De Cuerpo Extraño	100.00% (n=7)	100.00% (N=7)	P< 0.05
Prurito	100.00% (n=7)	100.00% (N=7)	P< 0.05

Tabla 3

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Inyección Conjuntival Leve	0.00% (n=0)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Inyeccion Conjuntival Moderada	0.00% (n=0)	14.28% (N=1)	P> 0.05
Inyeccion Conjuntival Severa	100.0% (n=7)	85.71% (n=6)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Delgado	0.00% (n=0)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Moderado	57,14% (n=4)	71.42% (N=5)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Elevado	28.57% (n=2)	28.57% (N=2)	P> 0.05

Tabla 4

A los 7 días se observa una reducción en la sintomatología en el grupo con aplicación de bevacizumab presentando en mayor proporción sensación de cuerpo extraño (72.42%) y prurito (57.14%); el grupo control presenta prurito (100%) y sensación de cuerpo extraño (71.42%).

En el grupo de bevacizumab subconjuntival los signos mostrados son inyección conjuntival leve (100%) y tejido fibrivascular delgado (71.42%); en el grupo control se reporta con inyección conjuntival moderada (71,42%) y leve (28.57%), mientras que el tejido fibrovascular moderado (57.14%) y elevado (29.1%). (*Tabla 5 y 6*)

Síntomas	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Ninguno	0.00% (n=0)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Ardor	28.57% (n=2)	85.71% (N=6)	P> 0.05
Epifora	42.85% (N=3)	71.42% (N=5)	P> 0.05
Sensación De Cuerpo Extraño	71.42% (n=5)	71.42% (N=5)	P>0.05
Prurito	57.14% (n=4)	100.00% (n=7)	P>0.05

Tabla 5

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Inyección Conjuntival Leve	100.00% (n=7)	28.57% (N=2)	P> 0.05
Inyección Conjuntival Moderada	0.00% (n=0)	71.42% (N=5)	P> 0.05
Inyección Conjuntival Severa	0.00% (n=0)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Delgado	71.42% (n=5)	14.28% (N=1)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Moderado	28.57% (n=2)	57.14% (N=4)	P> 0.05
<u>Tej. Fibrovascular Elevado</u>	0% (n=0)	29% (N=2)	P> 0.05

Tabla 6

Al mes de observación, se registra una reducción en la sintomatología en el grupo con aplicación de bevacizumab presentando en mayor proporción ningún síntoma (57.14%), sensación de cuerpo extraño (28.57%) y prurito (28.57%), el grupo control presenta prurito (85.71%), ardor (85.71%) y sensación de cuerpo extraño (100%).

En el grupo de bevacizumab subconjuntival los signos mostrados son inyección conjuntival leve (100%) y tejido fibrovascular delgado (71.42%); en el grupo control se reporta con inyección conjuntival moderada (71,42%) y leve (28.57%), mientras que el tejido fibrovascular moderado (71.42%) y elevado (29.1%). (Tabla 7 y 8)

Síntomas	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Ninguno	57.14% (n=4)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Ardor	28.57% (n=2)	85.71% (N=5)	P> 0.05
Epifora	0% (N=0)	71.42% (N=5)	P> 0.05
Sensación De Cuerpo Extraño	28.57% (n=2)	100.00% (n=7)	P< 0.05
Prurito	28.57% (n=2)	85.71% (N=6)	P> 0.05

Tabla 7

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Inyección Conjuntival Leve	100.00% (n=7)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Inyección Conjuntival Moderada	0.00% (n=0)	71.42% (N=5)	P> 0.05
Inyección Conjuntival Severa	0.00% (n=0)	28.57% (N=2)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Delgado	71.42% (n=6)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Moderado	28.57% (n=2)	71.42% (N=5)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Elevado	0% (n=0)	29% (N=2)	P> 0.05

Tabla 8

Al tercer mes de observación, se registra una reducción en la sintomatología en el grupo con aplicación de bevacizumab presentando en mayor proporción ningún síntoma (57.14%), sensación de cuerpo extraño (42.85%) y prurito (0.00%), el grupo control presenta prurito (85.71%), ardor (28.57%) y sensación de cuerpo extraño (100%).

En el grupo de bevacizumab subconjuntival los signos mostrados son inyección conjuntival leve (85.71%) y tejido fibrovascular delgado (71.42%); en el grupo control se reporta con inyección conjuntival severa (57.14%) y moderada (42.85%), mientras que el tejido fibrovascular moderado (29%) y elevado (71.42%). (Tabla 9 y 10)

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Ninguno	57.14% (n=4)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Ardor	57.14% (n=4)	28.57% (n=2)	P> 0.05
Epifora	0% (N=0)	57.14% (N=4)	P> 0.05
Sensación De Cuerpo Extraño	42.85% (n=3)	100.00% (n=7)	P< 0.05
Prurito	0.00% (n=0)	85.71% (N=6)	P> 0.05

Tabla 9

	GRUPO CON BEVACIZUMAB	GRUPO SIN BEVACIZUMAB	VALOR DE P
Inyección Conjuntival Leve	85.71% (n=6)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Inyección Conjuntival Moderada	14.28% (n=1)	42.85% (N=3)	P> 0.05
Inyección Conjuntival Severa	0.00% (n=0)	57.14% (N=4)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Delgado	71.42% (n=5)	0.00% (N=0)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Moderado	28.57% (n=2)	29% (N=2)	P> 0.05
Tej. Fibrovascular Elevado	0% (n=0)	71.42% (N=5)	P> 0.05

Tabla 10

DISCUSIÓN

El tratamiento definitivo es con excisión quirúrgica. Sin embargo los diversos reportes en la fisiopatogenia hacen entender que deteniendo algunos factores proinflamatorios, podemos obtener resultados favorables, como con el uso de antiangiogénicos³⁴

Existen actualmente pocos estudios respecto al uso de bevacizumab subconjuntival en pterigión, tanto primario como secundario, en todos ellos se sugieren al igual que nuestro estudio que ayuda a disminuir la sintomatología a corto plazo. En los estudios de Kim et al, encontraron disminución en la recidiva de Ptergion³⁵

Besharatiet demostró una mejoría en recidiva a 6 meses con dosis mayor a la usada en este estudio- Muñoz y cols en la revisión que se hizo en pterigión primario se observó también disminución en los síntomas del paciente y el grosor de tejido fibrovascular³⁶

En el presente estudio es difícil valorar la recidiva dado el seguimiento a corto plazo de los pacientes, además para verificar la efectividad real del bevacizumab tendríamos que controlar más variables como son la exposición a rayos UV y verificar que no haya evidencia de infección por virus del papiloma humano, así sería un estudio controlado y los resultado serían más fiables.

CONCLUSIONES

Todos los pacientes estudiados presentaron mejoría sintomática del pterigión recidivante en el grupo con Bevacizumab

Se observó una disminución subjetiva en el número y grosor de los vasos conjuntivales comparativamente

Con este estudio se observó que el uso de bevacizumab subconjuntival es una opción para tratar la sintomatología de paciente con pterigión recidivante, además como coadyuvante para la disminución del grosor de los vasos del pterigión.

Hace falta estudios con un seguimiento más prolongado para valorar control de la recidiva, así como modificar factores ambientales y estilo de vida de los pacientes sometidos a un estudio de esta índole.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackenzie FD, Hirst LW, Battistutta D, et al. Risk analysis in the development of pterygium. *Ophthalmology* 1992;99:1056-1061
2. Lee SH, Jeong HJ. Immune reactions in pterygium. *J Korean Ophthalmol Soc* 1987;28:933-7
3. Goldberg L, David R, Pterygium and its relationship to the dry eye in the Bantu. *Br J Ophthalmol* 1976; 60 : 720
4. Hilgers JHC: Pterygium: Its incidence, heredity and etiology. *Am J Ophthalmol* 50:635, 1960
5. Forsius H, Eriksson A: Pterygium and its relation to arcussenilis, pinguecula and other similar conditions. *Acta Ophthalmol* 40:402, 1962
6. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS et al: Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 107:1481, 1989
7. Karai I, Horiguchi S: Pterygium in welders. *Br J Ophthalmol* 68:347, 1984
8. Bock F, Konig Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol* 2008;246:281-284.
9. LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol*. Hirst 2003;48:145- 80. Figueiredo RS,
10. Cohen EJ, Gomes JA, et al. Conjunctival autograft for pterygium surgery: how well does it prevent recurrence? *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:99-104.
11. Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1235-40
12. Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology* 1998;105:901-5.
13. Güler M, Sobaci G, Ilker S, et al. Limbal-conjunctival autograft transplantation in cases with recurrent pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:721- 6

14. Hilgers JHC: Pterygium: Its incidence, heredity and etiology. *Am J Ophthalmol* 50:635, 1960
15. Forsius H, Eriksson A: Pterygium and its relation to arcussenilis, pinguecula and other similar conditions. *ActaOphthalmol* 40:402, 1962
16. Jaros PA, DeLuise VP. Pingueculae and pterygia. *SurvOphthalmol* 1988;33:41-9.
17. Mohammad H. Dastjerdi, MD; Khalid M. Al-Arfaj, MD; NambiNallasamy, BA;
18. PedramHamrah, MD; Ula V. Jurkunas, MD; Roberto Pineda II, MD; Deborah Pavan-Langston, MD; Reza Dana, MD, MSc, MPH. Topical Bevacizumab in the Treatment of Corneal Neovascularization Results of a Prospective, Open-Label, Noncomparative Study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:381-389
19. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Wilson SE. Pterygium excision. En: Wright KW. ed. *Corneal and refractive surgery*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992;225-42.
20. Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:992- 995.
21. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumabeyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea* 2009;28:103-104
22. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res* 2008;33:23-28.
23. Jaros PA, deluise VP. Pinguecula and pterygia. *SurvOphthalmol* 1988;33:41-49. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf* 2008;6:24-43.
24. Jin J, Guan M, Sima J, et al. Decreased pigment epitheliumderived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003;22:473- 477.
25. Lee JK, Song YS, Ha HS, et al. Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis. *Eye* 2007;21:1186 -1193.
26. Pinar Aydin, Md, Phd, EvrenTayanc, Md, DilekDursun, Md, And GurselYilmaz, Md. Anterior Segment Indocyanine Green Angiography In PterygiumSurgery With ConjunctivalAutograft Transplantation. *Am J Ophthalmol* 2003;135:71-75.

27. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989;96:1612-1614
28. Ma DHK, See LC, Liao SB, et al. Amniotic membrane graft for primary pterygium: Comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000;84:973-978.
29. Viveiros MH; Schellini SA; Candeias J; Padovani CR. Exposure of normal Tenon's capsule fibroblasts from pterygium to 5-fluorouracil and mitomycin C.
30. *Arq Bras Oftalmol.* 2007 Jan-Feb;70:73-7.
31. Wood TO, Williams EE, Hamilton DL. Pterygium surgery with mitomycin and tarsorrhaphy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:108-14.
32. Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemo adjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea.* 2003;22:522-6.
33. Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:992- 995.
34. González Treviño JL, García-Guerrero J. Cambio del estadio progresivo a estacionario en el pterigión con la inyección intracorpórea de bevacizumab. *Rev. Mex de Oftalmología.* 2008. 82(2): 75-78.
35. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.* 2007;245:1577–1579.
36. Mauro, John. Pterygia: Pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment. *Seminars in Ophthalmology*, 24, 130–134, 2009.

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha de Cirugía: Día _____ Mes _____ año _____

NOBRES Y APELLIDOS: _____

No. HISTORIA CLINICA (No. CÉDULA): _____

NOMBRE DEL PROCEDIMIENTO QUE SE VA A REALIZAR: : _____

TIPO DE ANESTESIA: _____

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA REALIZADA POR EL DR: _____

Conociendo que la práctica médica y la cirugía no son ciencias exactas y que nadie puede dar una garantía o una promesa acerca del resultado final, a continuación leerá una serie de aclaraciones sobre la cirugía, los posibles riesgos y consecuencias de éste, para que bajo plena libertad usted autorice su procedimiento quirúrgico. Este documento no implica exoneración de responsabilidad por parte del cirujano si tuviera mérito a ello, sólo se está cumpliendo con dar a conocer aspectos que todo paciente debe saber antes de todo procedimiento.

INDICACIONES

El Avastin® Esta aprobado por la Food and Drug Administration Americana (FDA) para el tratamiento del cáncer colorectal. El fármaco disminuye el crecimiento de vasos sanguíneos a nivel de la tumoración y impidiendo el crecimiento del mismo. Actualmente se está utilizando Avastin® fuera de lo especificado en la etiqueta ("off-label") en oftalmología para el tratamiento de la Degeneración Macular y condiciones similares (edema macular), ya que los estudios científicos han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento. Por lo anterior, el Avastin tiene registro INVIMA únicamente para uso endovenoso para el tratamiento del Cáncer colon, recto, mama, pulmón y riñón.

Para uso oftalmológico no tiene registro INVIMA debido a que esta entidad público que su uso produjo efectos secundarios en pacientes canadienses como: inflamación ocular, visión borrosa, sensación de cuerpos extraños, entre otros. Efectos que también pueden ocasionar otro tipo de tratamientos para esta patología.

El uso del Avastin se remonta desde el 2005, cuando se reportó su seguridad y efectividad en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. Desde entonces se han aplicado miles de inyecciones. El Avastin es usado en casi todo el mundo por oftalmólogos para el tratamiento de numerosas enfermedades oculares como: Degeneración macular; edema macular, la retinopatía del prematuro, de los neovasos por diabetes u oclusiones venosas, de vascularización de la cornea., glaucomas neovasculares, pterigion reproducidos, etc.

Existen innumerables estudios y reportes de su efectividad y seguridad. El beneficio que se espera conseguir es intentar detener ó enlentecer el progreso de la enfermedad (esto se logra, en seguimientos a 1 año, en un 60 a 70% de los casos) La novedad con el AVASTÍN respecto a las opciones que existían previamente, es que en un porcentaje de casos (aproximadamente entre el 30% y el 40%), logran notar una mejoría en la visión luego de la ó las inyecciones. Aún no existen seguimientos a largo plazo para determinar la duración de esta ganancia.

RIESGOS Y COMPLICACIONES POSIBLES DE LAS INYECCIONES INTRAOCULARES DE AVASTÍN:

Debemos distinguir entre a) los riesgos que pueden comprometer la salud general y aún la vida del paciente y b) los riesgos para el ojo.

a) Respecto a los riesgos que pueden comprometer la salud general del paciente y aún su vida, podrían ser:

Hipertensión arterial. Frecuencia descrita: 21 casos en 10.000 (0.21%).

Episodios de isquemia transitorios. Frecuencia descrita: 1 en 10.000.

Accidente cerebro vascular. Frecuencia 7 casos en 10.000. (0.07%).

Trombosis venosa profunda. Frecuencia descrita 1 caso en 10.000 (0.01%)

Muerte vinculable a la inyección. Frecuencia descrita 1 caso en 10.000. (luego de un accidente cerebro vascular).

b) respecto a los riesgos para el ojo inyectado:

ENDOFTALMITIS. Una de las causas posibles de pérdida de la visión es la infección interna del ojo, denominada Endoftalmitis. La frecuencia descrita es 1 caso cada 10.000 inyecciones. (0.01%). Advertencia: no frotar el ojo inyectado ni nadar por siete días después de la inyección.

HEMORRAGIA INTRAOCULAR. Puede resolverse espontáneamente pero ciertos casos pueden requerir una cirugía ocular invasiva denominada vitrectomía. Los casos más severos pueden generar un desprendimiento de retina con la posibilidad de pérdida definitiva de la visión.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA. Frecuencia descrita: 0.04%. Una inyección intraocular en la cámara vítrea puede generar, como complicación, un desprendimiento de retina. Esto lleva a la necesidad de realizar una cirugía. Existe, aunque reducida, la posibilidad de la pérdida definitiva de la visión.

CATARATA. Frecuencia descrita: 1 en 10.000 (0.01%). Toda inyección intraocular puede tener, como complicación, la generación de una catarata. Esta situación puede requerir una cirugía de la catarata.

ATROFIA DEL GLOBO OCULAR (PTISIS BULBI). Un ojo que pierde la visión ya sea como consecuencia de una infección (endofthalmitis) ó por un desprendimiento de retina, puede sufrir la disminución de su tamaño.

DISMINUCIÓN DE LA VISIÓN. Luego de una inyección intraocular puede surgir, como complicación posible, una pérdida visual, provocada, entre otras causas, por una hemorragia en la mácula. Esta pérdida puede ser definitiva. Frecuencia descrita: 20 casos en 10.000 (0.20%).

OTRAS POSIBLES SECUELAS: Hemorragia subconjuntival (hemorragia transitoria superficial, en la pared blanca del ojo), flotadores vítreos (el paciente percibe puntos negros, filamentos negros ó una "nube" flotando en el campo visual). Generalmente es transitorio pero puede ser, definitivo, aumento Transitorio de la Presión Ocular, Inflamación ocular.

A pesar de conocer lo anterior: AUTORIZO AL DOCTOR _____ PARA QUE ME APLIQUE

AVASTIN INTRAVITREO.

Finalmente, declaro que mi doctor y sus auxiliares me han explicado que la medicina no es una ciencia exacta y que los resultados del procedimiento o cirugía que se me hará pueden eventualmente no son absolutamente exactos o no ser los más satisfactorios en función de los eventos aleatorios que se me han advertido.

He comprobado igualmente que el médico tratante me ha examinado a conciencia y dispone, tanto él como la institución, de una excelente tecnología para realizar exitosamente, dentro de las limitaciones humanas, este procedimiento quirúrgico

Manifiesto de manera libre y espontánea, sin presiones de ninguna naturaleza, y en todo caso mucho antes de iniciarse el procedimiento, que he leído en todos sus detalles el presente documento, que se me han dado las explicaciones que he considerado del caso y que todos sus espacios en blanco han sido llenados y completados antes de mi firma.

Como me encuentro en pleno uso de mis facultades para expresar mi consentimiento, firmo este documento en señal de aceptación, sin reserva alguna.

Firma del Paciente Huella Índice

C.C. No. _____ Derecho

Dejo constancia que he explicado la naturaleza, propósitos, ventajas riesgos y alternativas de la intervención quirúrgica o procedimiento.

Sello:

Firma del Cirujano

C.C. No. _____

ANEXO 2

Preparación de las dosis de bevacizumab se realizará en las instalaciones del Instituto Mexicano de Oftalmología

1.- La preparación se realizará en condiciones estériles, utilizando una campana de flujo laminar.

2.- El área debe estar libre de cualquier otro objeto que pudiese ser foco de contaminación.

3.- Se utilizará un frasco de bevacizumab, concentrado para solución para infusión en vial de 200 mg/4ml. El frasco deberá desinfectarse con torundas impregnadas de alcohol.

4.- Para mayor facilidad se retirará el aro metálico y así evitar que se maltrate la aguja por ser una jeringa que tiene la aguja no intercambiable.

5.- Se utilizarán jeringas desechables de insulina de 0.5 ml con calibre de aguja 36 G (Plastipak). Cada jeringa de insulina se llenara con 0.1 ml para aplicar una dosis de 1.25 y 2.5 mg/0.1ml. Se evitarán la presencia de burbujas de aire.

6.- Una vez obtenida la cantidad deseada se cubrirá con papel aluminio y se mantendrá en refrigeración a una temperatura de entre 2-8 C° hasta su uso.

7.- La caducidad que se manejará institucionalmente es de un mes una vez preparada la dosis