UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CIRUGÍA DE PTERIGIÓN PRIMARIA EN LA TÉCNICA DE PLASTÍA, UTILIZANDO 5 FLUOROURACILO VERSUS SIN 5 FLUOROURACILO

ANDREA MARÍA CÁRDENAS MIRÓN

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Oftalmología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Oftalmología
Agosto 2012

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Andrea María Cárdenas Mirón

Carné Universitario No.: 100014906

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Oftalmología, el trabajo de tesis **"Cirugía de Pterigion primaria en la técnica de plastia, utilizando 5 fluorouracilo versus sin 5 fluorouracilo".**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Manuel Portacarrero Herrera

Y revisado por: Dra. Ana Rafaela Salazar de Barrios

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para agosto 2012.

Guatemala, 23 de julio de 2012

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 29 de Febrero del 2012.

Doctor
Edgar Rolando Berganza
Coordinador Específico de Programas de Post-Grado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente.

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título: "Cirugía de Pterigion primaria en la Técnica de Plastia, utilizando 5 Fluorouracilo versus sin 5 Fluorouracil" de la Dra.**Andrea María Cárdenas Mirón**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el Post-Grado de Oftalmología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente,

Dr. Carlos Manuel Portocarrero Herrera
Asesor de Tesis
Unidad Nacional de Oftalmología
Hospital Roosevelt

c.c. File

Guatemala, 29 de Febrero del 2012.

Doctor
Edgar Rolando Berganza
Coordinador Específico de Programas de Post-Grado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente.

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título: "Cirugía de Pterigion primaria en la Técnica de Plastia, utilizando 5 Fluorouracilo versus sin 5 Fluorouracilo" de la Dra. **Andrea María Cárdenas Mirón**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el Post-Grado de Oftalmología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente,

Dra. Ana Rafaela Salazar de Barrios
Revisor de Tesis
Unidad Nacional de Oftalmología
Hospital Roosevelt

c.c. File

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mis padres

A mis hermanos

Dedicada a mis abuelitos Carlos y Güichi, mártires del conflicto armado, y a mi abuelito Alfredo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN……..……1

II. ANTECEDENTES…….4

2.1 Generalidades……..…….4

2.2 Estadiaje……..……5

2.3 Tratamiento……...……..5

III. OBJETIVOS……..……..11

3.1 General……..……..11

3.2 Específicos……..……11

IV. MATERIALES Y MÉTODOS……..…...12

4.1 Tipo de estudio……..……..12

4.2 Población……..……12

4.3 Sujeto de estudio……..……...12

4.4 Cálculo de la muestra……..……..12

4.5 Criterios de inclusión……..……12

4.6 Criterios de exclusión……..12

4.7 Descripción del proceso de selección y tamaño de la muestra……...13

4.8 Cuadro de operacionabilidad de variables……..…15

4.9 Análisis estadístico…….....16

4.10 Aspectos éticos……..……16

V. RESULTADOS……..…..18

Tabla 1…...……..……19

Tabla 2……..……20

Gráfica 1……21

Gráfica 2……..……..……..……..22

Gráfica 3……..……23

Gráfica 4……..……24

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS…….25

6.1 Discusión……..……25

6.2 Conclusiones……..……28

6.3 Recomendaciones……..……29

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..……..…30

VIII. ANEXOS……33
8.1 Anexo 1……..……..33
8.2 Anexo 2……..……..36

RESUMEN

Pterigión es un crecimiento en forma de ala que se extiende hacia la córnea desde la conjuntiva, el cual puede ser atrófico, estático o progresivo, generalmente situado en el lado nasal (1). Algunas veces ocurre en ambos lados, nasal y temporal, y raramente sólo en el lado temporal. Es común en áreas tropicales, con radiación ultravioleta, en ambientes secos con elevada cantidad de viento y humo (2). Dichas lesiones conjuntivales recurren con frecuencia a pesar del tratamiento quirúrgico, por lo cual se realizó este estudio para evaluar el comportamiento de la cirugía con terapia complementaria.

MÉTODO: Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, comparando el uso de 5-fluorouracilo en cirugía de pterigión versus sólo la cirugía de pterigión.

OBJETIVOS: Generales: Determinar la tasa de recurrencia (crecimiento nuevo postoperatorio de tejido fibrovascular a través del limbo y hacia la córnea) de cirugía de pterigión utilizando 5-fluorouracilo versus sólo cirugía.

Específicos: Evaluar el tiempo promedio de recurrencia postoperatorio, establecer los síntomas principales en pacientes con recurrencia y evaluar los efectos adversos del uso de 5-fluorouracilo.

POBLACIÓN: Pacientes mayores de 40 años que acudieron a consulta externa a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt, que presentaban pterigión primario y necesitaban cirugía, durante los años 2008 y 2009.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO: Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba de riesgo relativo (RR).

RESULTADOS: El 13.3% del total de pacientes presentó recidiva, de los cuales el 37.5% fueron tratados con 5-fluorouracilo y el 62.5% sólo con cirugía. Entre el grupo de ojos que sólo se les realizó cirugía, el 17% (5/30 ojos) presentó recidiva, comparado con el 10.0% (3/30 ojos) de pacientes a quienes sí se les administró 5-FU. El riesgo relativo para este estudio fue de 0.60; la reducción del riesgo relativo fue del 40%.

COMPLICACIONES: El 66% de los pacientes que recibieron 5-fluorouracilo y recidivaron, presentaron dehiscencia del autoinjerto conjuntival.

CONCLUSIONES: El uso de 5-fluorouracilo en cirugía de pterigión primario disminuye la tasa de recurrencia comparado sólo con cirugía.

I. INTRODUCCIÓN

Pterigión es un crecimiento en forma de ala que se extiende hacia la córnea desde la conjuntiva, el cual puede ser atrófico, estático o progresivo, generalmente situado en el lado nasal (1). Algunas veces ocurre en ambos lados, nasal y temporal, y raramente sólo en el lado temporal. Es común en áreas tropicales, con radiación ultravioleta, en ambientes secos con elevada cantidad de viento y humo (2). La prevalencia de pterigión en países con dichas características, como lo es Indonesia, es de 10%. La prevalencia para las poblaciones varía considerablemente, de 1.2% en personas de raza blanca, hasta 23.4% en poblaciones de raza negra de Barbados (3). Existen cambios característicos que se producen en la córnea debido al daño por el pterigión, entre los cuales está crecimiento de epitelio conjuntival, vascularización e inflamación. Antes de llegar al eje visual, un pterigión que está avanzando puede causar aplanamiento localizado de la córnea central, resultando frecuentemente en astigmatismo con la regla (4). Los medicamentos antiinflamatorios y lubricantes juegan un importante papel minimizando las molestias del paciente, pero no curan la enfermedad (2).

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Varias técnicas han sido sugeridas, así como también terapias adyuvantes, por ejemplo beta irradiación, tiotepa, 5-fluorouracilo (5-FU) y mitomicina C (2, 5). El tratamiento quirúrgico incluye varios procedimientos, entre los cuales está esclera denudada y cierre primario, colocación de flap pediculado o transposición de la cabeza del pterigión. También es posible colocar autoinjertos con y sin limbo o utilizar otros tejidos, como injertos de membrana mucosa, queratoplastía lamelar o queratoplastía penetrante. El tratamiento adyuvante está asociado a complicaciones, incluyendo mala cicatrización epitelial, queratitis punteada superficial, ulceración escleral tardía e infección microbiana (1). Los autoinjertos de conjuntiva constituyen el mejor método, porque presentan bajas tasas de recurrencia (12.3% en autoinjertos conjuntivales para pterigiones primarios (6)), además de ser seguros. Cabe mencionar que la excisión simple sin terapia adyuvante tiene una alta tasa de recurrencia, que oscila entre 30% y 88.9% (7). Las altas tasas de recurrencia se comparan con las complicaciones postoperatorias (2). La recurrencia se define como crecimiento nuevo postoperatorio de tejido fibrovascular a través del limbo y hacia la córnea, mayor de 2mm.

A pesar de las modalidades terapéuticas mencionadas, la tasa de recurrencia del pterigión puede variar entre 5% y 15% (8). La recurrencia se ve entre 6 semanas y 6 meses, aunque puede ocurrir más tarde (1). Varios factores aumentan la tasa de recurrencia después de una cirugía, como es la actividad del pterigión e historia de recurrencia en pacientes particulares (6). La vascularidad del pterigión también puede tener gran significado en términos de la severidad y de la progresión de éste (9). La técnica de esclera denudada ha sido uno de los tratamientos quirúrgicos más populares por años. Sin embargo, ha resultado con tasas de recurrencia de hasta 88.9% (7). Mientras más se realiza la cirugía, mayores son las probabilidades que el pterigión recurra. Para evitar repetidas cirugías, debe pararse la actividad fibrovascular de un pterigión. Debido a que la recurrencia del pterigión se atribuye a proliferación fibroblástica y migración, varios estudios han evaluado la eficacia de las terapias adyuvantes (beta irradiación, mitomicina C y 5-fluorouracilo) combinadas con excisión simple para disminuir la recurrencia. La terapia complementaria se aplica en el período preoperatorio (mitomicina C subconjuntival), intraoperatorio (beta irradiación, 5-FU, mitomicina C) o inmediatamente postoperatorio (mitomicina C) (6). La mitomicina C y el 5-fluorouracilo inhiben la síntesis de ADN y disminuyen la proliferación de fibroblastos. El uso de mitomicina C en el tratamiento quirúrgico del pterigión ha presentado serias complicaciones, incluyendo ulceración escleral, perforación corneal, glaucoma secundario y catarata. Aunque existen varias publicaciones investigando la eficacia y seguridad de mitomicina C, no es así el caso para la eficacia de 5-fluorouracilo. Se sabe que el efecto de 5-fluorouracilo es dependiente de dosis y tiempo. Maldonado et al, investigó la eficacia de 5-fluorouracilo intraoperatorio a una concentración de 10mg/ml por 5 minutos en la cirugía de pterigión. Los autores determinaron que 5-flurouracilo es ineficaz a bajas concentraciones para dicho tratamiento; en el estudio de Akarzu et al, se reportó la tasa de éxito de 5-fluorouracilo de 87.2% en cirugía de pterigión (7).

A pesar de una gran cantidad de estudios investigando varias modalidades de tratamiento, no existe un consenso a cerca del manejo quirúrgico para el pterigión (7).

El pterigión es uno de los diagnósticos que con mayor frecuencia se observan en los pacientes que acuden a la clínica de oculoplástica de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt (10.57%). Estos pacientes presentan características como edad mayor de 30 años, exposición constante y crónica a la radiación ultravioleta del sol, y lesiones

conjuntivales (pterigiones) que producen tanto síntomas como ardor, hiperemia conjuntival e irritación, así como lesiones cosméticamente inaceptables y en algunos casos pérdida de campo visual y disminución de la agudeza visual.

Por la frecuencia del problema es necesario establecer el tipo de tratamiento que mejor resuelve la patología, por lo que en este estudio se comparó la tasa de recurrencia de las lesiones utilizando la técnica de resección y plastía combinada con el uso transoperatorio de 5-FU con la tasa de recurrencia utilizando solamente cirugía, para evaluar si el uso de 5-FU disminuía dicha tasa. El estudio se realizó durante el período de enero 2007 a octubre 2009.

II. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES

Una de las asociaciones más fuertes del pterigión ha sido la dosis de radiación solar ocular diaria, la cual presenta una probabilidad del 6.8%. En un estudio realizado en Australia se encontró que la tasa de prevalencia de pterigión en toda la población es de 2.83%, el riesgo atribuible a la exposición solar o rayos ultravioleta B es del 44%.

En Groenlandia, la población total de esquimales presenta una prevalencia del 8.6%. En Indonesia la tasa de prevalencia en mayores de 21 años es de 10%, una de cada 10 personas mayores de 21 años lo presentan (3). En Singapur, China, la tasa de prevalencia de pterigión es del 7% en personas mayores de 40 años. Aunque esto es significativo, no es consistente con la hipótesis que el pterigión es más común en el ecuador. Como ejemplo, se puede observar una tasa similar de recurrencia (7.3%) en Sydney, Australia, localizada 34 grados al sur de Singapur.

Además, el pterigión aumenta dos veces el riesgo de ojo seco; un estudio de casos y controles encontró una asociación entre pterigión y disminución del tiempo de ruptura de la lágrima y el test de Schirmer. Los mecanismos propuestos incluyen cambios patológicos en conjuntiva, córnea y párpados en pterigiones, que llevan a un mal funcionamiento de la película lagrimal o que una lágrima inestable sea la que lleve al inicio del pterigión (11).

Las tasas de prevalencia aumentan con la edad y mayor actividad a la intemperie; Luthra, *et al*, reportó que el pterigión es dos veces más frecuente en personas que trabajan al aire libre y solamente en un quinto de personas que utilizan gafas oscuras (15).

No se ha encontrado diferencia significativa con el sexo; sí se ha asociado a la presencia de astigmatismo con la regla, obteniendo un mayor cilindro con lesiones de mayor grado (3). Cada milímetro de la lesión puede inducir astigmatismo de más de una dioptría, lo cual incrementa en proporción al tamaño de la lesión. Mientras mayor sea la lesión, habrá mayor astigmatismo pre y postoperatorio. El tratamiento quirúrgico se ha demostrado que

disminuye el astigmatismo a 3mm del sitio de la lesión, pero no se ha estudiado el efecto sobre el resto de la córnea (4).

El pterigión se desarrolla a partir de una proliferación fibrovascular de la conjuntiva bulbar hacia la córnea. Aunque usualmente se localizan en el área nasal, pueden presentarse también temporal o en ambas regiones en un mismo ojo. A veces, se puede ver una línea de hierro (llamada línea de Stocker) en el estroma de la córnea contiguo a la cabeza del pterigión (2).

Estas lesiones pueden crecer y avanzar hasta disminuir la visión por un astigmatismo inducido o por invasión del eje visual. Existen cambios característicos, como crecimiento del epitelio conjuntival, vascularización e inflamación, lo que causa irritación, ojo rojo y sensación de cuerpo extraño (2,10).

Los medicamentos antiinflamatorios y lubricantes juegan un importante papel disminuyendo las molestias en el paciente, pero no curan la enfermedad (2). La identificación de los factores de riesgo, causas y la distribución de la enfermedad pueden ser de utilidad para determinar las estrategias de prevención apropiadas (3).

2.2 ESTADIAJE

El estadío se ha basado en la visibilidad de los vasos epiesclerales y se ha descrito y validado previamente como un marcador de severidad. T1 (“atrófico”) es definido como vasos epiesclerales claramente visibles, T2 (“intermedio”) como vasos parcialmente visibles y T3 (“opaco, engrosado”) como vasos no visibles (3).

2.3 TRATAMIENTO

Es importante enfatizarle al paciente la importancia del uso de gafas con protección ultravioleta para disminuir la exposición a la radiación UV (4).

Existen varias opciones quirúrgicas disponibles para la excisión del pterigión y las tasas de recurrencia y complicaciones varían según el procedimiento (10). Todos los

procedimientos quirúrgicos pueden clasificarse según el método de la excisión y la forma de tratar con el defecto creado (1).

La extensión de la resección quirúrgica varía desde excisiones localizadas a varios milímetros del limbo hasta excisiones amplias. Una excisión más extensa disminuye la cantidad de tejido residual, pero necesita de un área más grande de injerto. Después de la excisión, el defecto resultante puede dejarse expuesto (esclera denudada), cubierto con conjuntiva (cierre primario), un colgajo pediculado o por transposición de la cabeza del pterigión. El defecto también puede cubrirse con autoinjerto conjuntival con o sin el limbo, o bien utilizando otras fuentes de tejido como injertos de membrana mucosa oral, injertos de membrana amniótica, queratoplastia lamelar o penetrante y escleroqueratoplastía (1).

La técnica de esclera denudada ha sido el tratamiento quirúrgico más popular por años. Sin embargo, ha resultado en tasas de recurrencia de hasta 88.9%. Debido a la alta incidencia de recurrencia con este procedimiento varias terapias adyuvantes o modificaciones quirúrgicas como tio-tepa, beta irradiación, aplicación de laser argón, laser excimer y aplicación de mitomycina C (MMC) se han utilizado para disminuir la recurrencia. Recientemente, González-Treviño y colaboradores, realizaron un estudio utilizando bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, en el cuerpo del pterigión para evitar la progresión del pterigión (28). Aún así, no se ha encontrado un consenso respecto al mejor tratamiento quirúrgico del pterigión (2).

La principal complicación de cirugía de pterigión es la recurrencia, definida como crecimiento nuevo postoperatorio de tejido fibrovascular a través del limbo y hacia la córnea, que ocasionalmente es peor que el pterigión original (1,5,10).

Existen otras definiciones de recurrencia por diferentes autores. Wilder *et* al, por ejemplo, la define como nuevo crecimiento del pterigión a través de la conjuntiva bulbar; Cooper *et al* la describe como el crecimiento nuevo que sea suficiente para volver a dar tratamiento (5).

Tan *et al* reportó que el 92% de las recurrencias se desarrollan durante los primeros 6 meses y el 100% durante el primer año después de la excisión del pterigión (6). Se ha demostrado que las lesiones de mayor grado suelen recurrir con mayor frecuencia después

de la cirugía; dichas lesiones se han asociado con mayor extensión desde el limbo, mayor ancho a nivel de la base y astigmatismo (3).

Amano *et al*, desde la década de los noventa, no realiza cirugías de pterigión a pacientes menores de 40 años debido a que se ha demostrado que el pterigión tiende a recurrir frecuentemente en esas edades y presenta crecimiento fibrovascular más exagerado que la lesión previa (5), lo cual también enfatiza Adamis *et al*. Arffa también reportó que una vez que haya iniciado la recurrencia, ésta tiende a ser rápida y progresa a través del área de resección dirigiéndose hacia la córnea (8).

El autoinjerto conjuntival fue introducido por primera vez por Thoft en 1977 y aplicado a pterigión por Vastine et al en 1982 y Kenyon et al en 1985; el doctor José I. Barraquer también reportó el uso de autoinjerto conjuntival en cirugía de pterigión al inicio de la década de los ochentas (11).

El autoinjerto conjuntival (plastía) se ha adoptado como primera elección para la excisión de pterigión, ya que es un procedimiento que tiene baja tasa de recurrencia (1,2,10). Es un procedimiento que se ha realizado desde la década de los ochentas (24). Usualmente suele utilizarse injerto de conjuntiva bulbar superior, aunque esto podría afectar la evolución de una cirugía filtrante futura, por lo cual algunos cirujanos han optado por utilizar conjuntiva bulbar inferior como autoinjerto para cirugía de pterigión (21).

A pesar de las nuevas modalidades para la prevención de la recurrencia, la tasa de recurrencia del pterigión oscila entre 5% y 15% (8). Luanratanakorn, *et al*, reportó una tasa de recurrencia a 6 semanas de 6.6% en pacientes con pterigión primario. A los 6 meses de seguimiento reportó un 12.3% de recurrencia, que coincide con Prabhasawat *et al*, quien reportó 13.3% (1, 7). Hirst, *et al* reportó tasas de recurrencia después de la excisión del pterigión a los 4 meses en 50% de los casos y al año en 97% de los casos. La tasa de recurrencia de injertos de membrana amniótica a 6 meses ha sido de 25.0% (1, 7), lo cual puede deberse a la potencial contaminación de dicho injerto. La excisión simple del pterigión tiene una recurrencia alta inaceptable, que varía de 30% a 88.9% (1,7).

El transplante autólogo de conjuntiva evita el riesgo de necrosis escleral asociado con las terapias adyuvantes al costo de mayor tiempo quirúrgico, dolor en el postoperatorio

temprano, retraso en la cicatrización, formación de dellen (área de resequedad y adelgazamiento corneal) (2,10). Aunque es un procedimiento más laborioso, se asocia a una menor tasa de recurrencia (5.3% hasta 39%) comparado con otras técnicas quirúrgicas, como excisión simple del pterigión.

Las complicaciones más importantes asociadas con injertos de conjuntiva han sido necrosis del injerto conjuntival, escleritis necrotizante, granulomas, simblefaron y recurrencia (7). Se ha visto que la recurrencia con autoinjerto depende de la experiencia del cirujano y la variabilidad de la técnica quirúrgica (24).

Los principios quirúrgicos que son críticos para la prevención de la recurrencia incluyen un injerto delgado libre de la fascia de Tenon y que el área de esclera por debajo del pterigión quede libre de tejido fibrovascular. Se recomienda también el uso de un injerto grande que cubra completamente el defecto de esclera denudada. Se ha visto que los injertos pequeños, como también aquellos que se encojen por la contracción postoperatoria debido a la presencia de fascia de Tenon en el injerto, fallan en la prevención de la recurrencia.

En aquellos pacientes con pterigión avanzado, con involucro amplio de la conjuntiva o múltiples cabezas de pterigión, puede que los autoinjertos conjuntivales sean limitados por la ausencia de tejido sano en el mismo ojo o el ojo contralateral (1). El tratamiento quirúrgico tardío del pterigión se ve asociado a cicatrices corneales permanentes y cirugías más complejas (3).

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito antifibrótico que inhibe la síntesis de ADN, por lo cual disminuye la actividad fibroblástica (6,7). El grado de inhibición del ADN depende de la concentración y de la duración del 5-FU. A mayores concentraciones, el 5-FU puede llegar a inhibir también la síntesis de ARN (7). Existe menor riesgo de efectos tóxicos a nivel del segmento anterior con este antimetabolito comparado con mitomicina C como agente adyuvante (2).

El 5-fluorouracilo tiene una actividad antiproliferativa menor a la mitomicina C, por lo tanto es un agente menos tóxico, lo cual lo hace una alternativa útil y más segura para su uso en diferentes procedimientos como, cirugía de glaucoma, de estrabismo y pterigión (5).

Se han hecho estudios clínicos para tipificar la dosis de 5-flurorouracilo transoperatorio en cirugía de pterigión. Maldonado et al investigó la eficacia del 5-fluorouracilo intraoperatorio a una concentración de 10mg/ml por 5 minutos en cirugía de pterigión. Los autores revelaron que el 5-fluorouracilo es ineficaz a bajas concentraciones para cirugía de pterigión (2).

La concentración de 5-fluorouracilo utilizada en dicho estudio (10mg/ml) es menor que la dosis utilizada en trabeculectomía (25-50mg/ml). Se sabe que el efecto del 5-fluorouracilo es dependiente de la dosis y del tiempo de exposición a él. Además, se ha visto que el efecto del 5-fluorouracilo a mayores concentraciones es similar al de mitomicina C (2). Los métodos más comunes para variar la dosis del antimetabolito han sido el tiempo de exposición y la concentración (12).

La técnica de aplicación intraoperatoria de 5-fluorouracilo se realiza utilizando una esponja estéril previamente sumergida en solución de 5-fluorouracilo (25mg/ml, 1ml de 5-FU mezclado con 1ml de solución salina) y aplicándola no sólo al área de esclera denudada, si no también a la conjuntiva adyacente por 3 minutos. Luego, se lava la superficie ocular con solución salina balanceada.

Se ha reportado una recurrencia de pterigión con el uso de 5-fluorouracilo transoperatorio de 25% a 12 meses (7). La técnica de inyección intralesional introduce una mayor concentración de medicamento adyuvante directamente en el área fibrovascular, lo que resulta en un mejor efecto inhibitorio y menores recurrencias. El tratamiento intralesional no sólo inhibe la recurrencia, si no que también mejora la apariencia del área afectada (6). Se ha visto que al aumentar el tiempo de aplicación de 5-fluorouracilo con una esponja produce curvas de dosis-respuesta con niveles máximos conjuntivales y esclerales después de 2-3 minutos. Después de 1 minuto, existe una gran variabilidad en la cantidad de 5-fluorouracilo en los tejidos. Los niveles parecieran estabilizarse entre los 2 y 3 minutos, sin ningún aumento significativo en la concentración de los tejidos después de este tiempo (12).

Han reportado una mayor variabilidad en los niveles en la conjuntiva que en la esclera. Esto podría verse relacionado a las diferencias que existen en los tejidos, pero también a la técnica utilizada. Al preparar el colgajo de conjuntiva, ésta es estirada y podría

presentar diferentes grosores, mientras que la esclera prácticamente no es manipulada. Se ha reportado que al diluir la solución de 25mg/ml de 5-fluorouracilo por un factor de 4, se disminuyen los niveles conjuntivales por ese mismo factor 4 (12).

La reepitelización corneal se completa en los primeros 10 días postoperatorios. En el período postoperatorio temprano los pacientes pueden presentar síntomas como dolor, fotofobia y sensación de cuerpo extraño (6). Marticorena *et al* reportó menor tiempo quirúrgico y menor sensación de cuerpo extraño en el ojo al utilizar un adhesivo de fibrina en lugar de suturas.

Se ha reportado que la recurrencia inicial con beta-irradiación es mayor que con 5-fluorouracilo, además que este último implica menores costos, lo cual es útil en países en desarrollo. Erosión epitelial punteada ocurre con 5-fluorouracilo (88.9%) y se detecta inmediatamente después de la inyección. Sin embargo, el efecto es leve y es reversible con abundante lubricante.

Se han reportado complicaciones corneales previamente, debido a la inhibición directa de la mitosis del epitelio corneal. Entre las células de superficie corneal, las del epitelio corneal son las que poseen mayor actividad, haciéndolas más susceptibles a 5-fluorouracilo y resultando en complicaciones corneales como erosión epitelial punteada, defectos epiteliales corneales, hasta úlcera corneal, pero al mismo tiempo es considerado más seguro que otros agentes (13).

Se ha reportado que todas estas complicaciones revierten al cesar el 5-fluorouracilo (6). Los colgajos avasculares delgados asociados al uso de 5-fluorouracilo pueden llevar a hipotonía del globo ocular, fuga a través del colgajo y endoftalmitis (12).

La administración de 5-fluorouracilo previene una cirugía adicional y el uso concomitante de mitomicina C, de quien ya se han expuesto los riesgos potenciales anteriormente (8). El alto nivel de satisfacción cosmética, la ausencia de complicaciones mayores y la facilidad del procedimiento hacen que el uso de 5-fluorouracilo sea el tratamiento de elección para pterigión primario. Además, las inyecciones subconjuntivales postoperatorias de 5-fluorouracilo pueden detener la progresión de pterigiones recurrentes (7).

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL:

3.1.1 Comparar la tasa de recurrencia de cirugía de pterigión utilizando 5-fluorouracilo versus sólo cirugía.

3.2 ESPECÍFICOS:

3.2.1 Evaluar el tiempo promedio de recurrencia postoperatorio

3.2.2 Establecer los síntomas principales en pacientes con recurrencia

3.2.3 Evaluar los efectos adversos del uso de 5-fluorouracilo

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un ensayo clínico controlado ciego aleatorizado en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período de enero 2007-octubre 2009.

4.2 POBLACIÓN:

Pacientes mayores de 40 años que acudieron a consulta externa a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt, que presentaban pterigión primario y necesitaban cirugía.

4.3 SUJETO DE ESTUDIO:

Pacientes que presentaban recidiva del pterigión.

4.4 CÁLCULO DE LA MUESTRA:

$$N = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 (p_1q_1 + p_2q_2)}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$= \frac{(1.96 + 0.84)^2 (0.25*0.75 + 0.60*0.40)}{(0.60-0.25)^2} = 27.36$$

Z_α= 1.96, desviación normal del error alfa

Z_β = 0.84, desviación normal del error beta

p_1 = recurrencia con 5-FU, 0.25

p_2 = recurrencia sin 5-FU, 0.60

$q_1 = 1 - p_1$

$q_2 = 1 - p_2$

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 40 años.
- Pacientes con pterigiones primarios mayores de 4mm de ancho (sobre córnea).

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con inflamación o infección ocular activa.
- Pacientes en tratamiento por alguna otra afección ocular.

4.7 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

En la Unidad Nacional de Oftalmología se presentan más de 400 pacientes con diagnóstico de pterigión al año. Los estudios consultados han demostrado que existe menor tasa de recidiva con el uso de 5-fluorouracilo en cirugía de pterigión con plastía (25% a los 12 meses); con la técnica de excisión simple del pterigión ha habido recidivas desde un 30% hasta 88.9%. En la Unidad Nacional de Oftalmología, los pacientes que presentan pterigión y necesitan cirugía del mismo, son referidos a la Clínica de Oculoplástica, por lo que se incluyeron en el estudio aquellos que cumplían con los criterios de inclusión. El médico residente le explicaba al paciente la investigación que se estaba llevando a cabo, los objetivos, métodos, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, posterior a lo cual le solicitaba su autorización para incluirlo en dicha investigación. Esto se hacía por medio del consentimiento informado, que el paciente debía firmar, o colocar la huella en su defecto ante testigos (ver anexo 1).

Los pacientes se clasificaron por *números pares*. Se tenía una caja en la Clínica de Oculoplástica de la Unidad Nacional de Oftalmología con papeles que tenían los números de la muestra total. Cada paciente que participó tomaba un papel de dicha caja. Los pacientes que obtenían números pares constituían el grupo experimental, es decir, cirugía más 5-fluorouracilo; los que obtenían números impares constituían el grupo control, es decir, sólo cirugía. El paciente nunca supo a qué grupo se asignó y luego era programado para cirugía. En el carnet del paciente se escribía *"Estudio plastía 5-FU"* y *"par"* o *"impar"* con el fin de identificarlos al realizársele la cirugía.

La cirugía se llevó a cabo por el personal médico de la Clínica de Oculoplástica y dependiendo a qué grupo pertenecía el paciente, se le aplicaba o no 5-FU transoperatorio. Se le daba egreso al paciente ese mismo día, colocándosele parche más antibiótico en ungüento en el ojo operado. Al día siguiente de la cirugía era reevaluado por el médico que lo operó, se le retiraba el parche y se anotaba en la boleta de recolección de datos la sintomatología y la evaluación clínica del paciente. Se le daba receta por antibiótico con esteroide cada 6 horas por 10 días.

A los 10 días se citaba nuevamente a la Clínica de Oculoplástica, se retiraban los puntos Nylon 10-0 con que se suturó la plastía y se daba receta por diclofenaco tópico cada

8 horas por 15 días y lubricante cada 6 horas por 1 mes. El paciente era citado nuevamente a los 30, 60 y 90 días, y finalmente cada 2 meses hasta los 6 meses postoperatorios. En cada ocasión se llevaba el récord de su evolución en la boleta de recolección de datos.

4.8 CUADRO DE OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES

Variable	**Definición conceptual**	**Definición operacional**	**Tipo de variable**	**Escala de medición**	**Unidad de medición**
Tasa de recurrencia	Crecimiento nuevo postoperatorio de tejido fibrovascular a través del limbo y hacia la córnea mayor de 2mm.	Luego de la cirugía, se evalúan los pacientes a las 24 horas. Posteriormente, se examinan a los 10, 30, 60 y 90 días y finalmente cada 2 meses hasta los 6 meses postoperatorios. Sí habrá recurrencia si en la lámpara de hendidura se encuentra tejido nuevo fibrovascular en el área donde se colocó la plastía.	Cualitativa	Nominal	SI-NO
Efectos adversos de 5-FU	Queratitis punteada superficial, defectos epiteliales corneales, hasta úlcera corneal	Luego de la cirugía, se evalúan los pacientes a las 24 horas. Posteriormente, se examinan a los 10, 30, 60 y 90 días y finalmente cada 2 meses hasta los 6 meses postoperatorios. Bajo la lámpara de hendidura se examina la córnea en busca de cualquier defecto epitelial; se tiñe con fluoresceína y con la luz azul de cobalto se observa cualquier tinción corneal.	Cualitativa	Nominal	SI-NO
Inflamación o infección activa	Rubor, calor, dolor producidos por una bacteria, un hongo o virus	Blefaritis, meibomitis, conjuntivitis y queratitis	Cualitativa	Nominal	SI-NO
Tiempo de recurrencia	El tiempo, en días o meses, posteriores a una cirugía de pterigión que se espera que haya presencia de tejido fibrovascular a través del limbo hacia la córnea	A los 30, 60, 90 días y luego cada 2 meses hasta los 6 meses postoperatorios se evaluará la presencia de tejido fibrovascular en el área de la plastía	Cuantitativa	Numérica	Días-Meses

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Luego de la evaluación y recolección de datos en la boleta de los pacientes participantes en el estudio, se llevó a cabo el análisis de éstos.

- Todas las boletas se tabularon en el programa Excel de Windows.
- Para el análisis de todos los datos de los pacientes se utilizó el programa Epi Info.
- La Prueba de Hipótesis que se utilizó para el presente estudio fue riesgo relativo (RR), para medir la incidencia de recidiva en los grupos de individuos seguidos en el lapso determinado.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio fueron de suma importancia las consideraciones éticas, tratándose de una investigación médica en seres humanos o de datos identificables. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. Es necesario recordar siempre que se realiza principalmente por el bienestar del paciente, no sólo por el progreso de la ciencia.

Aunque existen varios tratamientos adyuvantes, se deben poner a prueba constantemente a través de la investigación, para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad; en este caso 5-fluorouracilo es considerado uno de los que menor recurrencia (5) y menos efectos secundarios presenta (13).

La responsabilidad del paciente debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, nunca en los participantes en la investigación, aunque ellos hayan otorgado su consentimiento. La presente investigación se hubiera suspendido si los riesgos que implicaba el uso de 5-FU eran mayores que los beneficios esperados o si existían pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos. La investigación médica en este caso estaba justificada, ya que existían posibilidades razonables de que la población que era objeto de la investigación, podría beneficiarse de sus resultados, debido a que se ha comprobado que la recurrencia de un pterigión es menor con el uso de 5-FU (7).

En este estudio cada individuo potencial recibió la información adecuada por parte del oftalmólogo examinador. La persona se informó del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo había comprendido la información, el médico residente obtuvo entonces, por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se podía obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debía ser documentado formalmente ante testigos. Esto se hacía con el propósito de respetar la integridad y privacidad del paciente en todo momento. Si la persona era legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente para otorgar el consentimiento, se obtenía el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente.

V. RESULTADOS

Se utilizó una muestra total de 60 ojos, divididos en dos grupos. A 30 ojos se les colocó 5-fluorouracilo transoperatoriamente y a los otros 30 ojos sólo se les realizó la cirugía de pterigión.

Se encontró que la tasa de recurrencia en este estudio fue de 13.3% en los 6 meses de seguimiento que se les dio a los ojos evaluados. El 5% de las recidivas correspondió al grupo al cual se le colocó el 5-FU en un promedio de 5 meses y el 8.3% al grupo control en un promedio de 3 meses.

TABLA 1

Recidiva de pterigión con 5-FU y recidiva sin 5-FU

Cirugía de Pterigión Primario Utilizando 5-Fluorouracilo Versus Cirugía Sin Uso de 5-Fluorouracilo

RECIDIVA			
5 FU	**SÍ**	**NO**	**TOTAL**
SÍ	3	27	30
NO	5	25	30
TOTAL	8	52	60

Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA 2

Análisis estadístico de resultados

Tiempo observado	**1**	**Años**	
		IC 95%	
Incidencia en expuestos	0.10	0.02	0.18
Incidencia en no expuestos	0.17	0.07	0.26
		IC 95%	
Riesgo relativo (RR)	0.60	0.16	2.29
Reducción del riesgo relativo (RRR)	0.40	-1.29	0.84
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	0.07	-0.10	0.24
NNT[(1)]	15	5	-10
Tiempo hipotético	**0.5**	**Años**	
NNT[(1)]	30	9	-19

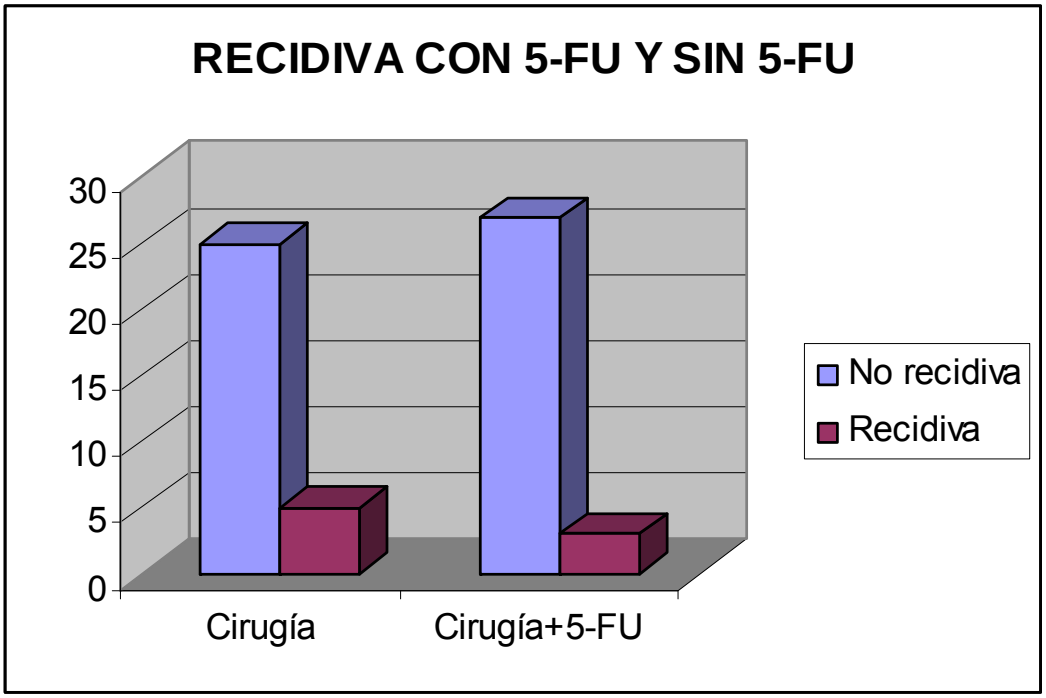
[(1)]Número Necesario de pacientes a tratar

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA 1

Recidiva con 5-FU y sin 5-FU

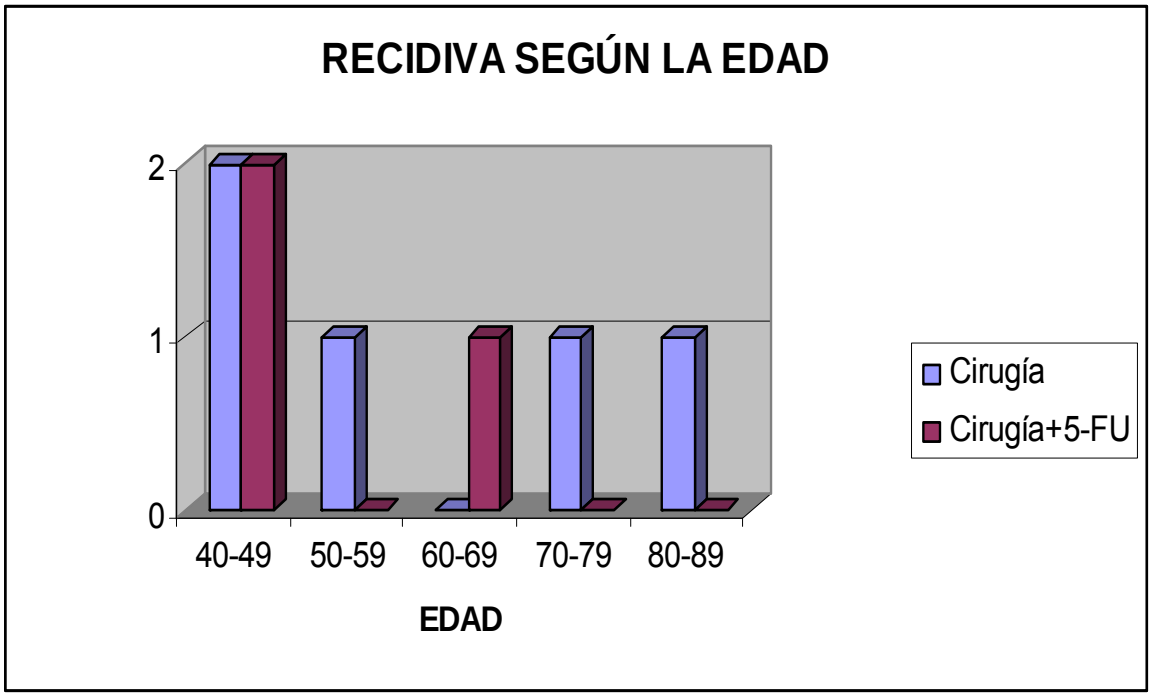
Cirugía de Pterigión Primario Utilizando 5-Fluorouracilo Versus Cirugía Sin Uso de 5-Fluorouracilo



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA 2

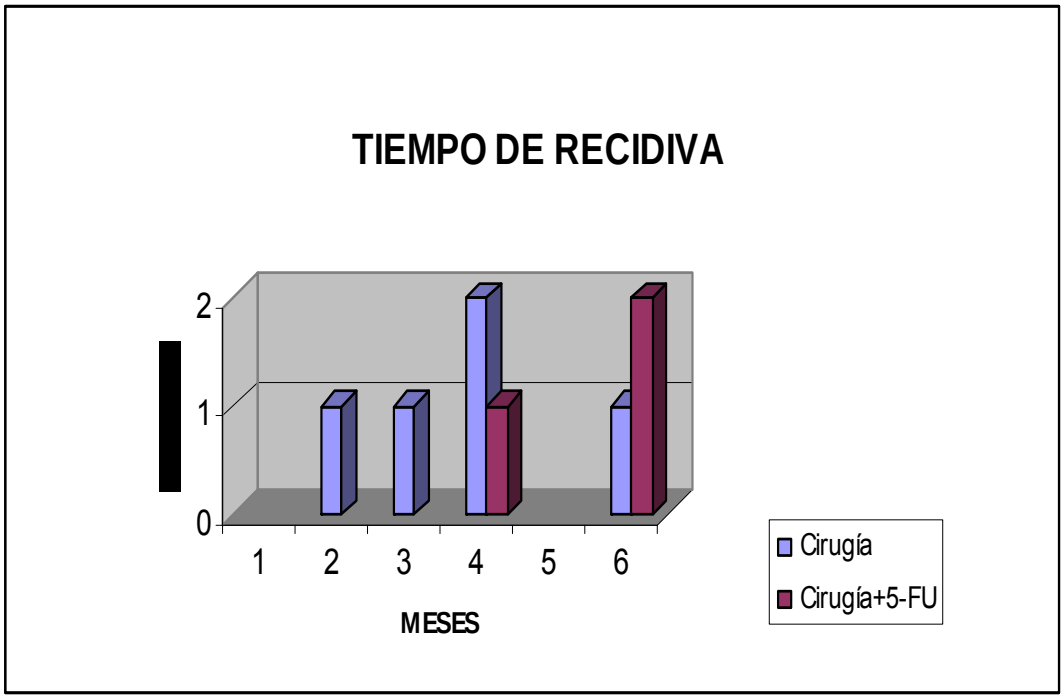
Recidiva según la edad



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA 3

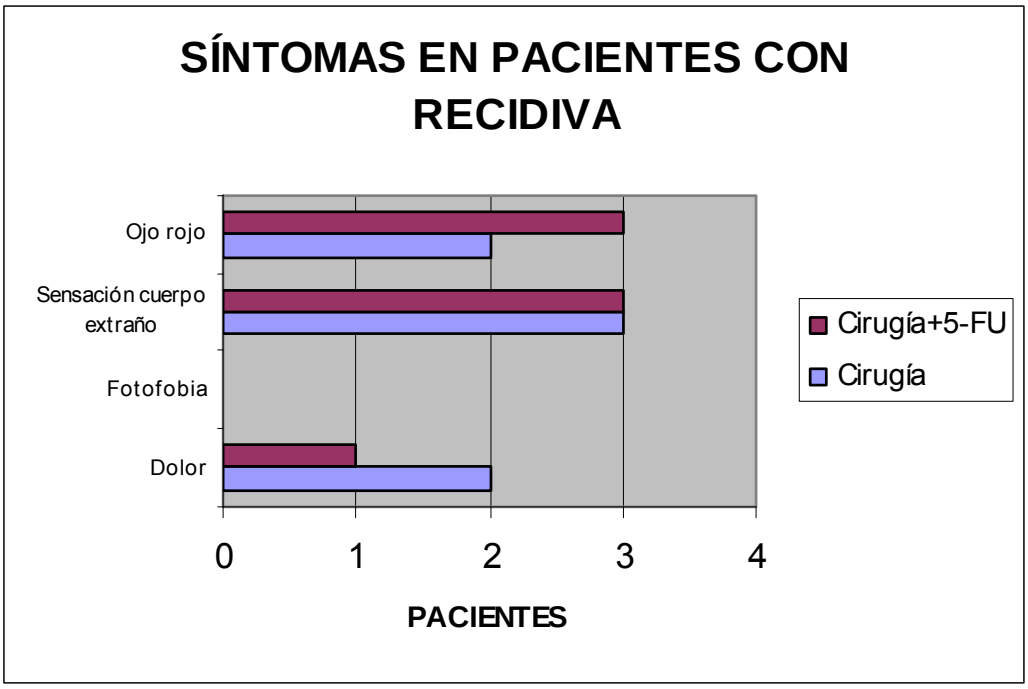
Tiempo de recidiva



Fuente. Boleta de recolección de datos

GRÁFICA 4

Síntomas en pacientes con recidiva



Fuente: Boleta de recolección de datos

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el presente estudio, se evaluaron 60 ojos por un total de 6 meses; a 30 de ellos se les colocó 5-FU transoperatoriamente y a los otros 30, no.

La tasa de recurrencia total fue de 13.3% (8/60 ojos): 62.5% (5/8 ojos) corresponden a pacientes que no recibieron 5-FU y 37.5% (3/8 ojos) con 5-FU. Entre el grupo de ojos que sólo se les realizó cirugía, el 17% (5/30 ojos) presentó recidiva, comparado con el 10.0% (3/30 ojos) de pacientes a quienes sí se les administró 5-FU, con un intervalo de confianza del 95% (tabla 1). El riesgo de padecer recidiva del grupo experimental con relación al del grupo control (riesgo relativo, RR) fue de 0.60. La reducción del riesgo relativo (RRR) al utilizar 5-FU transoperatoriamente fue del 40%, con un intervalo de confianza del 95%, el cual no es significativo, ya que estas medidas se ven afectadas por el tamaño de la muestra. El 50% de los pacientes con recidiva se encontraron en el rango de 40 a 49 años (edad mínima 42 años; máxima 82), con un promedio de 60.8 años en los pacientes sólo tratados con cirugía y 51.3 años aquellos con 5-FU (gráfica 2).

El tiempo promedio desde la excisión del pterigión hasta la recurrencia fue de 4 meses (rango 2 a 6 meses). En los pacientes tratados solamente con cirugía el promedio fue 3 meses ± 0.25 y aquellos tratados con 5-FU fue 5 meses ± 0.50 (gráfica 3).

La sintomatología en los pacientes con recidiva se presentó en la mayoría de pacientes a quienes se les colocó 5-FU. El 100% de los pacientes (3/3 ojos) presentó ojo rojo, mientras que sólo el 40% de los pacientes (2/5 ojos) sin 5-fluorouracilo presentó ojo rojo (gráfica 4). Otros síntomas en ambos grupos fueron sensación de cuerpo extraño y dolor. Dos de los tres pacientes a quienes se les colocó 5-FU y recidivaron, presentaron dehiscencia del autoinjerto conjuntival; 2 de los 25 pacientes a quienes se les realizó sólo cirugía pero no recidivaron, presentaron también dehiscencia del autoinjerto.

6.1 DISCUSIÓN

Se ha visto que la cirugía de pterigión sola tiene una recurrencia alta, que va de 30% hasta 88.9% (2). La recurrencia se encuentra entre las consecuencias más importantes y

serias después de la excisión de un pterigión (22, 27). Es por esto que el oftalmólogo se ha visto forzado a investigar otros tratamientos adyuvantes.

Además de las terapias complementarias, en años recientes se han propuesto nuevas técnicas quirúrgicas para prevenir la recurrencia del pterigión, específicamente autoinjertos conjuntivales. Existen reportes contradictorios con respecto al autoinjerto. Kenyon et al reportó una recurrencia del 5.3%. Sin embargo, en estudios prospectivos, randomizados, la tasa de recurrencia ha sido hasta del 39% (2). Se debe tener en cuenta también que la experiencia del cirujano es importante para el éxito de este procedimiento.

5-fluorouracilo y sus metabolitos inhiben la síntesis de ADN. El grado de inhibición depende de la concentración y duración de éste. Usando una concentración más alta, el 5-fluorouracilo puede inhibir la síntesis de ARN, además del ADN. A pesar que existe menos riesgo de efectos tóxicos en el segmento anterior con 5-fluorouracilo comparado con mitomicina-C, un antibiótico antineoplásico, el papel del 5-fluorouracilo en el tratamiento del pterigión es incierto (28). Maldonado et al reportó que la técnica de esclera denudada utilizando 5-fluorouracilo tópico intraoperatorio a una concentración de 10mg/ml por 5 minutos fue inefectiva para prevenir la recurrencia del pterigión. La tasa de recurrencia reportada en ese estudio fue del 60% (2).

En el presente estudio, se observaron 8 recurrencias (13.3%) en el período de seguimiento. El 5% de estas recurrencias (3/60 ojos) se observaron en pacientes a quienes se les administró 5-fluorouracilo tópico con la técnica de autoinjerto conjuntival, lo que equivale a un riesgo relativo de 0.60. Dichas recidivas sucedieron en un promedio de 5 meses posteriores a la excisión del pterigión. 2/3 de los pacientes con recidiva en este grupo eran jóvenes, entre 40 y 49 años. Esto puede ser debido a que las personas de menor edad tienden a responder con mayor inflamación comparado con personas mayores. Los pacientes a quienes sólo se les realizó la cirugía presentaron una recidiva de 8.3%, en un promedio de 3 meses. Para este estudio entonces, la reducción del riesgo relativo de sufrir una recidiva con el uso de 5-FU es del 40%.

La tasa de recurrencia en el presente estudio (13.3%) es comparable con otros estudios; Luanratanakorn, *et al*, reportó una tasa de recurrencia a 6 semanas de 6.6% en pacientes con pterigión primario. A los 6 meses de seguimiento reportó un 12.3% de recurrencia, que coincide con Prabhasawat *et al*, quien reportó 13.3% (1, 7). Hay que tomar

en cuenta los datos demográficos del paciente, factores raciales y ambientales que también afectan la tasa de recurrencia de pterigiones (29).

En la cirugía de pterigión, se desconoce la dosis y duración efectiva mínima del 5-fluorouracilo. Lo que sí se conoce es la dosis inefectiva en tratamiento de pterigión (10mg/ml) (31). Por lo tanto, se decidió utilizar una concentración mayor, además que el objetivo también era disminuir las complicaciones de dicho antimetabolito. Todos los pacientes a quienes se les colocó 5-FU y tuvieron recidiva presentaron ojo rojo, sensación de cuerpo extraño y 2 se quejaron de dolor. Ninguno tuvo los típicos efectos adversos de este antimetabolito (queratitis punteada superficial hasta úlceras). Cabe mencionar que el 66% de los pacientes tratados con 5-fluorouracilo y que recidivaron (2 de 3 pacientes), habían presentado dehiscencia del autoinjerto conjuntival; en cambio, 8% de los pacientes a quienes sólo se les realizó cirugía, y no recidivaron (2 de 25 pacientes), también presentaron dehiscencia del injerto. Esto puede ser por la toma de una plastía muy pequeña, que en el momento de cicatrizar se contrae y crea la dehiscencia; otro factor determinante es el grado de alfabetización que tiene el paciente en el momento de seguir las indicaciones postoperatorias.

6.2 CONCLUSIONES

6.2.1 La reducción del riesgo relativo de sufrir una recidiva con el uso de 5-FU es del 40%.

6.2.2 El tiempo promedio de recurrencia con el uso de 5-FU fue de 5 meses, mientras que sólo la cirugía presentó recurrencia en 3 meses.

6.2.3 Los síntomas de los pacientes que presentaron recidiva fueron ojo rojo, sensación de cuerpo extraño y dolor.

6.2.4 Hubo dehiscencia de la plastía en 2 de los pacientes tratados con 5-FU y que recidivaron, al igual que 2 pacientes solamente tratados con cirugía pero que no tuvieron recidiva.

6.3 RECOMENDACIONES

6.3.1 Llevar a cabo estudios que utilicen métodos complementarios para evitar el crecimiento y/o la recidiva del pterigión, ya que Guatemala es un país con todas las características que favorecen la presencia de pterigiones en la población.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ang L, Tan D, Cajucom-Uy H, et al. "Autologous cultivated conjunctival transplantation for pterygium surgery". American Journal of Ophthalmology. EUA Volumen 139, No. 4, Abril 2005, pp: 611-619.
2. Akarsu C, Taner P, Ergin A. "5-Fluorouracil as Chemoadjuvant for Primary Pterygium Surgery: Preliminary Report", Cornea. EUA Volumen 22. No. 6, agosto 2003 pp: 522-526.
3. Amano S, Motoyama Y, Oshika T, et al. "Comparative study of intraoperative mitomycin C and β irradiation in pterygium surgery". British Journal of Ophthalmology. Inglaterra Volumen 84, junio 2000 pp: 618-621.
4. Bahar I, Loya N, Weinberger D, et al. "Effect of Pterygium Surgery on Corneal Topography: A Prospective Study", Cornea. EUA Volumen 23. No. 2, marzo 2004 pp:113-117.
5. Bekibele C, Baiyerouju A, Ajayi B. "5-fluoruracil vs beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence", International Journal of Clinical Practice. Nigeria Volumen 58. No. 10, octubre 2004 pp: 920-923.
6. Capuano C, Luchs J, Kim T. "The requisites in ophthalmology: anterior segment". Mosby, Inc. EUA. 2000. pp: 31, 266-268.
7. Chan C, Chew P, Alsagoff Z, et al. "Vascular patterns in pterygium and conjunctival autografting: a pilot study using indocyanine green anterior segment angiography". British Journal of Ophthalmology. Inglaterra Volumen 85, marzo 2001, pp: 350-353.
8. Dupps W, Jeng B, Meisler D. "Narrow-Strip Conjunctival Autograft for Treatment of Pterygium", Ophthalmology. EUA. Volumen 114, No. 2, febrero 2007, pp: 227-231.
9. Dushku N, et al. "Pterygia Pathogenesis", Archives of Ophthalmol. Inglaterra. Volumen 119, 2001, pp: 695-706.
10. Gazzard G, Saw S-M, Farook M, et al. "Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk Factors". British Journal of Ophthalmology. Inglaterra Volumen 86, diciembre 2002 pp: 1341-1346.
11. Ishiora M, et al. "Pterygium and dry eye". Ophthalmia. EUA. Volumen 215, 2001, pp: 209-211.
12. Koranyi G, Seregard S, Kopp E. "Cut and paste: a no suture, small incision approach to pterygium surgery", Br J Ophthalmol. Inglaterra Volumen 88. 2004 pp:911–914.

13. Lee A, et al. “Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia”. British Journal of Ophthalmology. Inglaterra Volumen 86, diciembre 2002 pp: 1347-1351.
14. Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-apichon O, et al. “Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision”, Br J Ophthalmol. Inglaterra Volumen 90, 2006, pp:1476–1480
15. Luthra R, et al. “Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study”, Archives of Ophthalmology. Inglaterra. Volumen 119, 2001, pp: 1827-1832.
16. Marticorena J, Rodríguez, Ares M, Tourin R, et al. “Pterygium Surgery: conjuntival Autograft Using a fibrin Adhesive”. Cornea EUA Volumen 25. No. 1, enero 2006, pp: 34-36.
17. McCarty C, Fu C, Taylor H. “Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia”, British Journal of Ophthalmology. Inglaterra. Volumen 84, 2000, pp: 289-292.
18. Mejía L, Sánchez J, Escobar H. “Management of primary pterygia using free conjunctival and limbal-conjunctival autografts without antimetabolites”. Cornea. EUA Volumen 24. No. 8, noviembre 2005, pp: 972-975.
19. Pherwani A, Vakil V, Eatamadi H, *et al.* “Postoperative subconjunctival 5-flurorouracil in the management of recurring pterygium”. British Journal of Opththalmology. Inglaterra Volumen 91, 2007, pp: 398-399.
20. Pikkel J, Porges Y, Ophir A. “Halting Pterygium Recurrence by Postoperative 5-Fluorouracil”. Cornea. EUA Volumen 20. No. 2, marzo 2001 pp:168-171.
21. Pillai P, Eleftheriadis H, Liu C. “Inferior conjunctival autograft for primary pterygia”, Ophthalmology. EUA Volumen 110, No. 4, Abril 2003, pp: 806-810.
22. Prabhasawat P, Tesavibul N, Leelapatranura K, et al. “Efficacy of subconjunctival 5-Fluorouracil and Triamcinolone injection in impending recurrent pterygium”, Ophthalmology. EUA Volumen 113. No. 7, julio 2006, pp: 1102-1109.
23. Threlfall T, English D. “Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve”, American Journal of Ophthalmology. Volumen 128, No. 3, septiembre 1999, pp: 280-287.
24. Ti S, Chee S, Dear K, et al. “Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium”. British Journal of Opththalmology. Inglaterra Volumen 84, 2000 pp: 385-389.

25. Wilkins M, Occleston N, Kotecha A, *et al*. “Sponge delivery variables and tissue levels of 5-fluorouracil”. British Journal of Opththalmology. Inglaterra Volumen 84, 2000 pp: 92-97.
26. Wong T, et al. “The prevalence and risk factors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey”, American Journal of Ophthalmology. EUA. Volumen 131, No. 2, febrero 2001, pp: 176-183.
27. Álvarez E, Fidéliz D. “Pterigión: caso clínico y revisión”. Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología. 2003, No. 14.
28. González-Treviño J, et al. “Cambio del estadio progresivo a estacionario en el pterigión con la inyección intracorpórea de bevacizumab”. Rev Mex Oftalmol. México. Volumen 82, No. 2, marzo 2008, pp: 75-78.
29. Rojas E, González J. **“**Pterigión primario en pacientes del Centro Oftalmológico San Cristóbal, Alta Verapaz, Guatemala”. Rev hanan cienc méd La Habana, Cuba. Volumen VIII Número 1, ene-mar 2009.
30. Solomon A, “Pterygium”. Br J Ophthalmol. Volumen 96, No. 6, junio 2006, pp: 665–666.
31. Bahar I, “Pterygium Surgery Fibrin Glue Versus Vicryl Sutures for Conjunctival Closure” Cornea Volumen 25, Número 10, diciembre 2006, pp: 1168–1172.

VIII. ANEXOS

8.1 ANEXO 1

UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL ROOSEVELT

CIRUGÍA DE PTERIGIÓN PRIMARIO UTILIZANDO 5-FLUOROURACILO VERSUS CIRUGÍA SIN USO DE 5-FLUOROURACILO

Ensayo clínico controlado aleatorizado a realizarse en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período enero 2007-octubre 2009

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio se le invita a participar en el estudio "**CIRUGÍA DE PTERIGIÓN PRIMARIO UTILIZANDO 5-FLUOROURACILO VERSUS CIRUGÍA SIN USO DE 5-FLUOROURACILO**" que se está realizando en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período enero 2007-octubre 2009. El presente documento tiene la finalidad de proporcionarle a usted la información necesaria para participar en dicho estudio y comprender los riesgos y beneficios que el mismo tendrá.

- La conjuntiva es la membrana que rodea el globo ocular. Muchas veces ésta crece y forma un pterigión ("carnosidad"), el cual muchas veces es necesario resecar (quitar). El tratamiento consiste en retirar el pterigión, colocar un injerto del propio paciente para sustituir el tejido extirpado y un medicamento, 5-fluorouracilo, sobre el área por breves minutos.

- Este estudio está siendo realizado para evaluar si el uso de 5-fluorouracilo en la cirugía de pterigión tiene algún efecto beneficioso para evitar las recurrencias del pterigión y, si es así, poderlo utilizar en todas las cirugías que se realicen en la Unidad Nacional de Oftalmología. Es por ello que solicitamos su participación en el presente estudio.

- El presente es un estudio comparativo entre la cirugía del pterigión utilizando 5-fluorouracilo y la cirugía sin uso de 5-fluorouracilo. Existen dos grupos de pacientes, de 27 participantes cada uno. A un grupo se le realizará cirugía de pterigión más 5-fluorouracilo y al otro solamente cirugía de pterigión. Cada paciente tomará un papel de una caja y así se asignará el grupo al que corresponderá. La participación del paciente será de un máximo de 6 meses, en los cuales será evaluado aproximadamente 6 veces.

- Los pacientes que participan en el presente estudio son mayores de 40 años, con pterigiones mayores de 4mm de ancho (sobre córnea), con o sin enfermedades de base crónicas que pudieran tener alguna otra cirugía ocular previa (que no sea por pterigión). Los pacientes que presenten pterigiones recurrentes, inflamación o infección ocular activa o que tengan tratamiento por alguna otra afección ocular no podrán participar en el estudio.

- Al momento de participar en el estudio, a cada participante se le solicita asistir a cada cita y ser puntual, ya que en caso de faltar a ellas, deberá ser excluído del estudio, ya que los datos recolectados no tendrán ninguna validez.

- A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables específicos del procedimiento:
    - Úlceras corneales
    - Opacificación corneal
    - Reproducción del pterigión, hecho bastante frecuente en esta enfermedad

Estas complicaciones se resuelven habitualmente con tratamiento médico, pero pueden llegar a requerir, algunas veces, de una reintervención.

- El beneficio que recibe el paciente que participe en este estudio es aliviar los síntomas y la apariencia del paciente.

- Cada paciente puede negarse a participar en el presente estudio o salirse del mismo en cualquier momento que él así lo desee. En dado caso fuese así, el tratamiento alternativo del pterigión es el alivio de los síntomas por medio de lubricantes y analgésicos tópicos (locales, en gotas). Todo paciente tiene el derecho a ser tratado sin arriesgar o deteriorar su salud.

- No existe ninguna compensación para el paciente por participar en el estudio.

- La información que se obtenga del paciente no será divulgada a ningún medio y únicamente será revisada por el personal médico y el Comité de Ética del Hospital Roosevelt.

- Si durante su participación usted tuviera alguna complicación o desea más información, por favor, no dude en comunicarse con:
    - Investigador: Dra. Andrea Ma. Cárdenas M 2440-0206/2440-5263
    - Tutor: Dr. Carlos Portocarrero

Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, declaro estar debidamente informado/a, habiendo tenido oportunidad de aclarar mis dudas y comprendo que puedo negarme a participar o puedo retirarme cuando lo desee del presente estudio.
Doy mi consentimiento voluntario para participar en el estudio del uso de 5-fluorouracilo en cirugía de pterigión.

Nombre:_____ Firma:_____
Identificación:_____ Fecha:_____

Nombre de testigo:_____ Firma:_____
Identificación:_____ Fecha:_____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento Fecha:_____
_____
Firma:_____

8.2 ANEXO 2

UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA

HOSPITAL ROOSEVELT

CIRUGÍA DE PTERIGIÓN PRIMARIO UTILIZANDO 5-FLUOROURACILO VERSUS CIRUGÍA SIN USO DE 5-FLUOROURACILO

Boleta de recolección de datos

Nombre:_____

Edad_____

Fecha_____ Registro_____

Grupo EXPERIMENTAL_____

CONTROL_____

AV

OD_____

OS_____

OD OS

Pterigión: NASAL TEMPORAL

Tamaño 1mm 2mm 3mm >3mm

PERIODO POSTOPERATORIO

Fecha_____

AV

OD_____

OS_____

Resección de pterigión en: OD OS

Síntomas:

Dolor_____

Fotofobia_____

Sensación cuerpo extraño_____

Conjuntiva:

Inyección NINGUNA LEVE MODERADA SEVERA

Secreción NINGUNA LEVE MODERADA SEVERA

Plastía in situ SI NO

Puntos in situ SI NO

Córnea: clara SI NO tiñe SI NO

Tratamiento:_____

Observaciones:_____

Fecha_____

AV

OD_____

OS_____

Resección de pterigión en: OD OS

Síntomas:

Dolor_____

Fotofobia_____

Sensación cuerpo extraño_____

Conjuntiva:

Inyección NINGUNA LEVE MODERADA SEVERA

Secreción NINGUNA LEVE MODERADA SEVERA

Plastía in situ SI NO

Córnea: clara SI NO tiñe SI NO

Tratamiento:_____

Observaciones:_____

Fecha_____

AV

OD_____

OS_____

Resección de pterigión en: OD OS

Síntomas:

Dolor_____

Fotofobia_____

Sensación cuerpo extraño_____

Conjuntiva:

Inyección NINGUNA LEVE MODERADA SEVERA

Secreción NINGUNA LEVE MODERADA SEVERA

Plastía in situ SI NO

Córnea: clara SI NO tiñe SI NO

Tratamiento:_____

Observaciones:_____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **CIRUGÍA DE PTERIGIÓN PRIMARIA EN LA TÉCNICA DE PLASTÍA, UTILIZANDO 5 FLUOROURACILO VERSUS SIN 5 FLUOROURACILO**
Para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.