

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
HOSPITAL CLINICO-QUIRÚRGICO-DOCENTE “HERMANOS AMEIJERAS”



Tratamiento quirúrgico de Pterigión Primario: Injerto Amniótico vs. Autoinjerto Conjuntivo - Límbico & Metanálisis.

Autora:

Dra. C. Belmary Aragonés Cruz



**TESIS PRESENTADA PARA OPTAR POR EL TÍTULO ACADÉMICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

La Habana – 2008

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
HOSPITAL CLINICO-QUIRÚRGICO-DOCENTE HERMANOS AMEJEIRAS.

Tratamiento quirúrgico de Pterigión Primario: Injerto Amniótico vs. Autoinjerto Conjuntivo - Límbrico & Metanálisis.

*AUTOR: Dra. MSc. Belmary Aragonés Cruz **

*TUTOR: DCs. Jaime Alemañy Martorell ***

*ASESORA: D.C. Rosa Eugenia Jiménez Paneque****

Especialista de segundo grado en Oftalmología, Master en Ciencias, profesora instructora

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermandos Ameijeiras”

*** Dr. en Ciencias, Profesor Titular en Oftalmología, Jefe de Servicio de Oftalmología del*

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermandos Ameijeiras”

**** Dra. en Ciencias Médicas, Profesora Titular, Jefa de Departamento de Investigaciones y*

proyectos del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermandos Ameijeiras”

**TESIS PRESENTADA PARA OPTAR POR EL TÍTULO ACADÉMICO DE DOCTOR
EN CIENCIAS MEDICAS**

La Habana – 2008

***“No existe riqueza en el mundo comparable con
la felicidad de aquellos a los que se le ha
devuelto la visión...”***

Fidel Castro Ruz

DEDICATORIA

*A mi familia de los cuales recibo todo el apoyo,
y la fuerza para seguir superándome.*

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su paciencia y dedicación, y por apoyarme en todos mis proyectos de superación,

A mi madre, y padre por cuidar de mis hijos para que yo pueda estudiar, y por siempre apoyar desde niña mi superación.

A mi esposo por todo lo que me apoyó y trabajó.

A mi hermana y a su esposo por encargarse de la logística de la tesis.

A mi tutor Alemañy por su incalculable ayuda

Agradecer a la profesora Rosa Jiménez por su apoyo, estímulo, sabios consejos y total cooperación para que realizara esta tesis

*Al Dr Abel Pernas especialista en bioestadística que fue otro revisor del metanálisis y trabajó
arduamente,*

*Al Dr Carlos Santos por su ayuda desde el comienzo para presentar el proyecto y sabias
recomendaciones*

A Maritza y al Dr Jose Alberto por sus utiles consejos,

*A la Dra Olguita, a la Dra Eddymilvia, a la Dra Aymée Fatjoo por su colaboración con la tesis
desde un principio,*

Al Dr Omar , neurocirujano de mi hospital que me oriento en los pasos lógicos para el doctorado,

*A la profesora de Ingles Yara Coto profesora del diplomado de Ingles médico que me permitió
consolidar el dominio del idioma para hacer el metanálisis.*

*A los doctores en ciencias en Oftalmología Gildo Perez, Rosendo Villar, y Jorge Mtnez Rivalta por
su invaluable ayuda.*

A las dras América Glez, Lourdes Zuardiaz, Idoris Cordero, Dr Hierro, por sus aportes;

A los profesores de Filosofia y del curso de problemas sociales;

A todos los periodistas que me permitieron realizar búsquedas en Internet;

A todas las bibliotecarias del Ameijeiras y a Silvia del Pando Ferrer

A Juan José Rabilero,

Y a mis compañeros del Servicio de Oftalmología que colaboraron en ésta investigación,

Al Dr Frank García que desde el principio vió la importancia de la investigación.

Al CEADEN, especialmente a Isabel Otero y Lenay, que suministraron las membranas amnióticas

*En fin deseo agradecer a todo un colectivo de personas que brindaron su ayuda para la
culminación de esta tesis.*

Muchas Gracias,

La autora.

SÍNTESIS

La alta prevalencia del pterigión primario en Cuba y su elevada tasa de recidiva que hacen necesaria la adopción de una técnica quirúrgica eficaz para prevenir ésta complicación motivaron la realización de la presente investigación. Se compararon 2 técnicas quirúrgicas en el tratamiento del pterigión: el injerto de membrana amniótica con el injerto autoconjuntival y límbico, mediante un ensayo clínico aleatorizado a triple ciegas, n= 224 pacientes, y seguimiento de un año. Se realizó una revisión sistemática de más de dos mil artículos que concluyó con cuatro metanálisis sobre técnicas quirúrgicas. Para cada metanálisis se calculó riesgo relativo, diferencia de riesgo. Como resultados del ensayo hallamos que las tasas de recidivas fueron para el grupo de injerto de membrana amniótica y para el grupo de injerto de conjuntiva con células límbicas, del 7 % y el 3 % respectivamente. Los resultados de los metanálisis plantean que la técnica de injerto conjuntival es significativamente más eficaz que las técnicas de membrana amniótica y el uso de mitomicina C intraoperatoria. Por lo que podemos concluir que el método de injerto conjuntival con limbo resultó más efectivo para el tratamiento del pterigión primario; constituyendo el método de membrana amniótica una alternativa.

ÍNDICE

	Página
Introducción.....	1
Cuerpo de la tesis	
Capítulo I - ENSAYO CLÍNICO	11
Introducción.....	12
Objetivos.....	13
Material y métodos.....	13
Procedimientos quirúrgicos.....	15

Operacionalización de las variables.....	19
Procesamiento estadístico.....,	21
Resultados.....	24
Discusión.....	34
Conclusiones.....	45

Capítulo II - REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS..... 47

Introducción.....	48
Objetivos.....	49
Material y método.....	49
Resultados.....	56
Discusión.....	61
Conclusiones.....	67

ÍNDICE

(Continuación)

Conclusiones y Recomendaciones.....	68
Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	70
Referencias Bibliograficas.....	71
Anexos.....	86

ANEXOS.....	86
Anexo 1 – Cinturón de Cameron.....	87
Anexo 2- Modelo de recogida de información.....	88
Anexo 3- Consentimiento informado de participación.....	90
Anexo 4- Plegable.....	92
Anexo 5- Tabla de asignación aleatoria.....	96
Anexo 6- Tasa de recidiva por autores.....	98
Anexo 7- Tabla de artículos incluidos.....	99
Anexo 8- Guía Consort.....	101
Anexo 9- Evaluación de artículos según Consort.....	103
Anexo 10- Evaluación de artículos según Consort(CONT.).....	105
Anexo 11- Evaluación de calidad metodológica.....	107
Anexo 12- Metanálisis 1: Comparación de injerto de conjuntiva vs. injerto de membrana amniótica. Riesgo relativo.....	108
Anexo 13- Metanálisis 1: Comparación de injerto de conjuntiva vs. injerto de membrana amniótica. Riesgo atribuible.....	111
Anexo 14- Metanálisis 2: Comparación de injerto de conjuntiva vs. mitomicina C intraoperatoria. Riesgo relativo.....	115
Anexo 15- Metanálisis 2: Comparación injerto de conjuntiva vs. mitomicina C intraoperatoria. Diferencia de riesgo.....	119
Anexo 16- Metanálisis 3: Comparación de injerto de conjuntiva vs. esclera desnuda. Riesgo relativo.....	124
Anexo 17- Metanálisis 3: Comparación de injerto de conjuntiva vs. esclera desnuda. Riesgo relativo.....	128
Anexo 18 - Metanálisis 4: Comparación de mitomicina C intraoperatoria vs. esclera desnuda. Riesgo relativo.....	132
Anexo 19- Metanálisis 4: Comparación de mitomicina C intraoperatoria vs.	

esclera desnuda. Diferencia de Riesgo.....	136
Anexo 20- Fotos.....	140

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El pterigión (pterygium, en latín) se define como una hiperplasia fibrovascular de carácter benigno de la conjuntiva bulbar que invade la córnea y se clasifica dentro de las degeneraciones no involutivas o tumoraciones epiteliales benignas corneales. ¹

Su nombre deriva del término griego “*Pteros*” que significa alas; porque su forma recuerda las alas de los insectos. En la población es conocido como “carnosidad”. Su forma es generalmente triangular, con la base localizada en la periferia y el ápex invadiendo la córnea. Normalmente se encuentran en el área interpalpebral, entre las 3 y las 9 horas de las manecillas del reloj.

El examen con lámpara de hendidura revela tres áreas bien distintas del pterigión: la cabeza, el cuello y el cuerpo. La cabeza del pterigión es un área grisácea, plana y avascular situada en el ápex. En el borde anterior de la cabeza del pterigión, se aprecia una línea de hierro pigmentada epitelial, llamada línea de Stocker. El cuello conecta la cabeza y el cuerpo del pterigión, donde se hallan finos neovasos incipientes y anastomóticos. El cuerpo del pterigión se localiza en la conjuntiva bulbar con vasos que son rectos y radiales respecto al ápex del pterigión. La presencia de pequeñas opacidades grisáceas en la membrana de Bowman que se anteponen a la cabeza del pterigión, llamadas islas de Fuchs, se consideran signos de actividad. ²

La prevalencia del pterigión varía de acuerdo a la latitud geográfica. Entre los 30° y 35° de

latitud, la prevalencia es entre el 5 % y 10 %; y la más alta prevalencia entre los 0° y 30°, cercanos al ecuador, es de más de un 10 %. La zona comprendida entre los 40° de las latitudes norte y sur fue definida por Cameron como Cinturón del pterigión.³ (Anexo 1)

La prevalencia relacionada con la latitud geográfica se pone de manifiesto en los siguientes reportes: en la población china de Singapur⁴ es del 7 %, en Victoria⁵ (Melburne, Australia) es del 6,7 %; en las Islas Marshall⁶ es de 14,5 %. En Indonesia⁷ es de un 16,8 %, en Meitkila en Myanmar Central⁸ la prevalencia es de un 19,6 %; en Barbados⁹ es de 23,4 %. También puede haber diferencias entre regiones de un mismo país, por ejemplo en Brasil en la población urbana caucásica la incidencia es de un 1,2 % y aumenta hasta un 36,6 % en los indios adultos de la zona rural.¹⁰

No hay suficientes estudios en Cuba que aporten datos sobre la incidencia ni prevalencia del pterigión. Desde el año 2005 se comenzó un pesquizaje activo de pacientes con diagnóstico de catarata y pterigión con la población de Pinar del Río y se ha extendido a otras provincias, pero aún no se han publicado estos resultados. En el pesquizaje realizado en el año 2008 en el municipio de Centro Habana en la provincia Ciudad de la Habana, de 1 451 afecciones oculares diagnosticadas, se detectaron 245 casos de pterigión, lo que constituye el 16 % del total.

La etiología del pterigión es multifactorial y se invocan factores externos como: la radiación ultravioleta (R.U.V), exposición al polvo, la sequedad ambiental, calor, viento, y otros coadyuvantes físicos, químicos y profesionales y factores endógenos como: edad, mayor proximidad de la inserción tendinosa del músculo al limbo esclerocorneal, susceptibilidad genética y hereditaria, infecciones, inflamaciones, y microtraumas. Otro mecanismo que se expone es una reacción de hipersensibilidad tipo I a elementos irritantes exógenos asociada a una inflamación local que causa un incremento en la producción de IgE.¹¹

Coroneo et al ¹² propone que la R.U.V incide tangencialmente y se enfoca hacia el limbo nasal corneal. La intensidad de la radiación concentrada depende de la curvatura de la córnea y de la profundidad de la cámara anterior. La reflexión nasal y temporal de luz incide y es refractada por la córnea, causando la exposición de RUV, incluso en presencia de gafas de sol y sombreros. Esta teoría se basa en el fenómeno físico de Albedo de que la R.U.V incide en el ojo, y es transmitida por la córnea y concentrada en el limbo medial del ojo; en un 90 %.

Los pterigiones son muy prevalecientes en esquimales, marineros y surfistas y en ellos una consecuencia predisponente es la reflectividad del terreno. El Dr. Balachandra ⁶ realizó un estudio en las Islas Marshall y señala que los residentes de este lugar estaban expuestos a la radiación ultravioleta (RUV), pero además el efecto de las reflexiones exageradas de las piedras de coral acentúan el efecto fototóxico de la RUV total comparable al papel de las playas arenosas. ¹³

Se conoce que la RUV aumentada tiene un efecto acumulativo de la dosis (curva dosis-dependiente), que podría explicar la incidencia alta de pterigión en la población adulta.¹⁴ Por otra parte, Coroneo et al, plantean que las células madre limbares se modifican con exposición crónica a la luz ultravioleta, por lo que hay una rotura de la barrera limbar que causa la invasión conjuntival del epitelio corneal o conjuntivización de la córnea, se produce una inflamación crónica extensa, apoptosis limbar alterada, proliferación celular, remodelación del tejido conjuntival con metaplasia escamosa y angiogénesis. ^{15, 16}

El tratamiento del pterigión ha sido objeto de estudio y preocupación desde épocas remotas. Los estudios iniciales realizados por el médico indio *Susruta*, considerado como el primer cirujano oftalmólogo, datan de mil años a.C, y describen con precisión el *pterigión*, su tratamiento, así como lo fácil que recidiva. *Hipócrates* (469 a.C) sugirió el tratamiento con zinc, cobre, hierro, bilis, orina y leche materna. *Celso* (50 d.C) y *Galeno* (131 d.C) trataron

el *pterigión* con soluciones de vino blanco, vinagre, azúcar así como su pinzamiento y exéresis.¹

En el siglo XIX surgieron y se desarrollaron diferentes técnicas quirúrgicas para el *pterigión*, en 1802 Scarpa promulgó la escisión con pinzas y tijeras, en 1855 Desmarres describió el desvío y sepultamiento. En 1872, por primera vez, Arlt relata sobre el injerto autólogo u homólogo; en 1897 Boeckmann realiza la primera publicación sobre el tema. En 1914 Cazalis propone el injerto autólogo y tras un desuso de más de 70 años; finalmente, se populariza y difunde el injerto conjuntival, en 1985 a través de Kenyon.¹⁷

Sorsby y Symmons, y Rotth, en los años cuarenta, fueron los primeros en informar el uso de membranas amnióticas en la cirugía ocular.¹⁸ En 1940 Rotth utiliza la membrana amniótica en defectos conjuntivales. En 1993, Batlle y Perdomo describieron el uso del amnion como un suplente de la conjuntiva. En 1995 Kim y Tseng¹⁹ plantean la reconstrucción de la superficie ocular con la membrana amniótica, estos experimentos además introdujeron un método de preservación y almacenamiento.²⁰

La recidiva frecuente marcó el desarrollo del tratamiento del *pterigión* desde hace dos siglos, de modo que, al tratamiento exerético inicialmente explorado desde la era anterior a la nuestra se añadieron los tratamientos adyuvantes para prevenir la recidiva.²¹ Hoy este tipo de tratamientos se clasifican en dos grupos: 1) reconstrucción anatómica (autoinjerto conjuntival^{22, 23}, injerto de membrana amniótica^{24, 25}, injerto de mucosa bucal²⁶, queratoplastia lamelar o escleroqueratoplastia^{27, 28}) y 2) uso de agentes físicos y químicos (mitomicina^{29, 30}, betairradiación³¹, radiación blanda³², 5-fluoracilo^{33, 34}, thiotepa³⁵, daunoribicín³⁶, etc.).

Pero, a pesar del enorme desarrollo científico-técnico alcanzado en los últimos años y con los adelantos en la microcirugía ocular, resulta aún desalentador que el *pterigión* en los

inicios del siglo XXI, siga constituyendo un problema objetivo en la práctica oftalmológica.^{37,38}

Un buen número de cirujanos aún aboga por la técnica de la esclera desnuda de Ombrain, pero son elevados los porcentajes de recidiva que reportan Mikaniki³⁹ (21%), Fernández⁴⁰ (33%), Shultz⁴¹ (93,2%), Singh⁴² (52%), Gupta⁴³ (70%); aunque los mencionados autores realizan estudios comparativos y las tasas de recidiva varían entre los mismos, llegan a la conclusión de que la técnica de esclera desnuda es menos eficaz. En el año 1998 se realizó un metánesis donde Sánchez plantea que la técnica de esclera desnuda se asocia con tasas de recidiva elevadas.⁴⁴

Por otro lado, la cirugía ambulatoria y masiva practicada en servicios de Oftalmología de todo el mundo y en particular de nuestro país conlleva a nuevos retos, y a una necesidad de búsqueda del tratamiento óptimo aún más decisiva.

Recientemente han aparecido en la literatura científica un número importante de trabajos dirigidos a evaluar técnicas quirúrgicas y tratamientos adyuvantes, dentro de ellos se destacan los trabajos de Memarzadeh et al⁴⁵, Küçükerdönmez et al⁴⁶, Luanratanakorn et al⁴⁷. Estos autores comparan las técnicas de injerto conjuntival con el injerto de membrana amniótica que son actualmente las técnicas más utilizadas tanto en nuestro país como en el extranjero. Este hecho denota el carácter internacional de la preocupación de la comunidad científica de oftalmólogos. El problema se enfoca en dos aspectos principales: la incidencia de la enfermedad, y su tasa de recidiva. La búsqueda de una técnica quirúrgica óptima o más eficaz debe cumplir con los siguientes criterios: baja tasa de recidiva, pocas o mínimas complicaciones, buena apariencia estética y bajo costo.

La cantidad de tesis de terminación de la residencia o T.T.R evidencia la preocupación de los oftalmólogos cubanos sobre el tema y cada una de ellas evalúa la eficacia de distintas

técnicas quirúrgicas dentro de ellas se destacan las tesis de Paris ⁴⁸, Serrano ⁴⁹ y Tamayo ⁵⁰. Robau ⁵¹ realiza un estudio en el Hospital Luis Diaz Soto (Naval) sobre el uso de colirio de thiotepa postoperatorio; Agramonte ⁵² sobre injerto corneo-conjuntival; Guardia ⁵³ sobre Queratoplastia Lamelar periférica, Rodríguez Montero ⁵⁴ sobre la técnica de Fortunato Trujillo. Como artículos originales relevantes publicados en la Revista Cubana de la especialidad tenemos los estudios comparativos de técnicas quirúrgicas de Alemañy et al ⁵⁵, Díaz et al ⁵⁶, Aragonés ^{57, 58} y Chávez et al ⁵⁹.

La presente tesis presenta los resultados del trabajo de la autora dirigido a contribuir a la búsqueda de la técnica óptima para el tratamiento quirúrgico del pterigión primario a través de dos estudios: 1) un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciegas que compara los resultados obtenidos con dos de las técnicas más connotadas, el injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas y el injerto de membrana amniótica, en cuanto al porcentaje de recidiva para cada grupo y 2) una revisión sistemática de la literatura que contempló los resultados de los ensayos clínicos comparativos y aleatorizados sobre tratamientos quirúrgicos para el pterigión primario en adultos, en cuanto a su problemática principal, la tasa de recidiva.

El ensayo clínico aleatorizado constituye la herramienta metodológica más rigurosa y válida para evaluar la eficacia de procedimientos terapéuticos. Las revisiones sistemáticas son estudios dirigidos a resolver un problema científico a través de la reunión de todo lo publicado al respecto en cierto período.

En el ensayo clínico se incluyeron todos los pacientes con pterigión primario que acudieron a la consulta externa del Hospital Hermanos Ameijeiras en el período comprendido entre septiembre de 2006 y noviembre de 2007, y que cumplían los criterios de inclusión: pacientes con pterigión primario mayores de 15 años, se excluyeron: portadores de pterigión primario grado 1, pterigión recidivante de cualquier grado, casos con perforación

corneal previa o trauma perforante, lesión sospechosa de tumoración maligna de conjuntiva, leucoma corneal, u otras afecciones inflamatorias o degenerativas de la córnea, así como el Síndrome de Sjogren. Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por un mismo cirujano. Los participantes a las intervenciones se asignaban al grupo correspondiente después conocer su consentimiento de participación informado y por escrito. Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron en el grupo 1: injerto de membrana amniótica y en el grupo 2: injerto de conjuntiva autóloga con células límbicas. La asignación a la técnica quirúrgica se realizó mediante aleatorización y se enmascararon el paciente, el evaluador y el estadístico. La medida primaria de análisis de resultados fue la recidiva.

La rápida acumulación de información y su disponibilidad con el aumento imparable de las publicaciones electrónicas puede hacernos olvidar que el conocimiento necesario para la actividad médica debe asentarse sobre bases científicas. La búsqueda de estudios de la mejor calidad es el objetivo de la corriente denominada Medicina Basada en la Evidencia (MBE) y ello conlleva a una revisión profunda y sistemática de la literatura que constituye la base de las llamadas Revisiones Sistemáticas de la literatura.⁶⁰

El metanálisis se define como una disciplina que provee métodos para encontrar, seleccionar y combinar datos de un grupo de estudios con el fin de responder interrogantes importantes de una manera que no es posible con los resultados de estudios individuales. De hecho, en medicina el metanálisis se ha convertido en un instrumento metodológico para la evaluación del efecto de un factor de riesgo, la eficacia de una medida terapéutica o la magnitud de una asociación, sobre la base de la recopilación, combinación y procesamiento de estudios previos. En general incluyen un análisis estadístico combinado (Metanálisis) de los resultados de los trabajos que permite una evaluación cuantitativa del aspecto estudiado a partir de un número mucho mayor de sujetos que los que puede aportar un estudio individual.⁶⁰

Para la revisión sistemática y metanálisis se realizó una búsqueda electrónica de la literatura que implicó primero la evaluación detallada de los títulos y resúmenes para identificar los estudios que luego se revisaban en texto completo. Las fuentes de información utilizadas fueron: MEDLINE, PUBMED, LILACS, MEDCARIB, EBSCO, HINARI, CINAHL, COCHRANE. Las palabras claves para cada base de datos consultada son: *pterygium and (excision or surgery)*. Se incluyeron artículos en cualquier idioma. Fecha de última revisión significativa abril 2008. Se incluyeron estudios comparativos y aleatorizados sobre intervenciones quirúrgicas en el pterigión primario.

La recogida de datos se hizo en formato electrónico de los estudios incluidos. En el proceso de recogida dos evaluadores independientes seleccionaron los estudios y las discrepancias se discutieron con un tercero. De los trabajos seleccionados se procedió a buscar el texto completo. Se evaluó la calidad de los estudios mediante una guía reconocida. La medida del resultado principal fue la recidiva de pterigión.

En conclusión la justificación de la tesis radica en la prevalencia del pterigión en Cuba y la alta tasa de recidiva que convierte a esta afección en un problema práctico actual y la ausencia de una demostración clara de cuál es el tratamiento óptimo, y su elección para el pterigión primario del adulto señala la existencia de un problema científico no resuelto.

La principal importancia del presente trabajo por tanto es científica tanto para nuestro país como internacionalmente. En Cuba no existen reportes de ensayos clínicos en oftalmología sobre el tema, con control de los sesgos y aplicación del método científico de medicina basada en la mejor evidencia. Tampoco se han realizado metanálisis, será el primero, lo cual es *doblemente novedoso*. Además tiene validez externa o generalización, por la capacidad de evitar los errores sistemáticos o sesgos mediante el diseño riguroso y la realización del ensayo clínico que son de aplicación y reproductibilidad internacional. Por

otra parte realiza un aporte social por la alta prevalencia de esta patología en nuestro país, es importante contar con una opción eficaz para el tratamiento de esta entidad oftalmológica. Ambas técnicas permiten realizar cirugías a numerosos pacientes, ya que se realizan miles de cirugías de pterigion anualmente en Cuba; siendo el injerto de membrana amniótica la de más corto tiempo quirúrgico.

El uso del injerto autólogo de conjuntiva no implica costos adicionales y puede tomarse tanto del propio ojo como del adelfo y de la conjuntiva bulbar superior como la inferior. En la presente investigación se preserva la conjuntiva bulbar superior por ser la zona de abordaje quirúrgico de otras afecciones oftalmológicas.

El uso de la membrana amniótica no implica costos elevados sino que al contrario se convierte un desecho biológico en un producto útil y éste apósito de amnios radioesterilizado tiene pocos requerimientos de almacenamiento y una durabilidad de hasta dos años, lo que hace más fácil su transportación y almacenamiento en las instalaciones de salud.

La prevención de la recidiva así como de otras posibles cirugías, es más económico; evitando gastos en cuanto a material quirúrgico, a tratamiento médico y días de rebaja laboral.

Las revisiones sistemáticas y el metanálisis brindan las siguientes ventajas: proveen una visión general de la literatura compleja para la toma de decisiones tanto clínicas como quirúrgicas; aumentan la potencia estadística; aumentan la precisión de los estimados del tamaño del efecto; evalúan y ayudan a resolver conflictos aparentes en la literatura; evalúan importancia y fuentes de verdadera heterogeneidad; evalúan variación de los efectos del tratamiento en distintos lugares; analizan resultados que no fueron objetivos originales; evalúan la magnitud del sesgo de publicación; definen nuevas preguntas de

investigación.⁶⁰

La presente investigación contribuye al alcance de los beneficios que reportará el logro de los objetivos planteados que es conocer cual es la técnica ideal en la cirugía del pterigión.

En ambos estudios contribuimos a responder la pregunta científica de ¿cual es la técnica quirúrgica más eficaz y segura para prevenir la recidiva del pterigión? Y como hipótesis tanto del metanálisis como del ensayo clínico planteamos que la técnica quirúrgica más eficaz para el pterigión primario es el injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas.

Capítulo I

INJERTO AMNIÓTICO VS. AUTOINJERTO CONJUNTIVO-LÍMBICO EN CIRUGÍA DE PTERIGIÓN PRIMARIO. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO,

A DOBLE CIEGAS.

Capítulo I - INJERTO AMNIÓTICO VS. AUTOINJERTO CONJUNTIVO-LÍMBICO EN CIRUGÍA DEL PTERIGIÓN PRIMARIO. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGAS.

El pterigión es una patología de tratamiento netamente quirúrgico y es la cirugía oftalmológica más frecuentemente realizada, después de la catarata. ⁶¹

En los casos leves y no inflamados, el pterigión es normalmente asintomático. Sin embargo, en los casos avanzados o de recidiva, la zona elevada puede causar queratopatía epitelial sintomática con frecuentes episodios de «ojo rojo», produciendo lagrimeo reflejo, fotofobia y sensación de cuerpo extraño.

El tratamiento médico de esta dolencia se limita a los episodios de «ojo rojo» y crisis de inflamación que sufren los pacientes, con antiinflamatorios, esteroideos y no esteroideos tópicos, colirios lubricantes, y lágrimas artificiales. Las drogas antiinflamatorias y lubricantes juegan un papel importante pues minimizan la incomodidad del paciente pero no curan la enfermedad.⁶² Las opciones terapéuticas que se pueden utilizar para tratar los pterigiones pequeños (menores de 2 mm de avance corneal), en los que la cirugía no se considera necesaria, son las medidas profilácticas como el uso de lentes que protejan de los rayos ultravioleta B, la utilización de sombreros y evitar los elementos irritantes; así como tratamiento médico tópico para el alivio de los síntomas con colirios refrescantes, vasoconstrictores y lágrimas artificiales.⁶³

El tratamiento quirúrgico es por tanto la elección para los pterigiones de tamaño mayor de 2 mm tal que constituyen más del 80% aproximadamente de todos los que acuden a la consulta de Oftalmología por esta enfermedad.^{46, 57}

Hoy día, basado en el descubrimiento de la teoría de un limbo sano en la patogénesis del pterigión, se prefieren las técnicas de reconstrucción anatómica y las técnicas quirúrgicas más utilizadas, tanto en Cuba como internacionalmente, son la de injerto conjuntival con células límbicas y la de injerto de membrana amniótica.⁶⁴⁻⁶⁶

Objetivos

General: Evaluar si existen diferencias entre las técnicas de injerto de membrana amniótica

y el injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas para el tratamiento del pterigión primario, en cuanto a la tasa de recidiva.

Específicos:

1) Evaluar si existen diferencias entre estas técnicas con respecto a:

- o Aparición de recidiva en los primeros 6 meses y el año.
- o Tiempo que demora en aparecer la recidiva.
- o Complicaciones post operatorias.
- o Aspecto estético.

2) Evaluar si existen diferencias entre estas técnicas con respecto a:

- o Estado del astigmatismo en relación al estado preoperatorio.
- o Diferencia entre agudeza visual preoperatoria y postoperatoria.

3) Evaluar múltiples variables relacionadas con características del paciente y de la operación que pudieran influir sobre los resultados además del tratamiento.

Colateral: Evaluar la relación entre el tipo de sutura y la tasa de recidiva.

Material y Método

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado, a doble ciegas. Se incluyeron a los pacientes que acudieron a consulta en el período comprendido entre junio de 2006 y noviembre de 2007 y en los que se diagnosticó pterigión primario. Los pacientes fueron remitidos desde su área de salud a la consulta externa del Hospital Hermanos Ameijeiras o fueron detectados en un pesquisaje activo de los municipios Centro Habana y Habana Vieja realizado por el servicio de Oftalmología de nuestro centro en coordinación con la

dirección de los diferentes policlínicos del área antes mencionada.

Los criterios de inclusión contemplaron a todos los pacientes cubanos mayores de 15 años con pterigión primario grado II o más. Se excluyeron casos con pterigión grado I, pterigión recidivante de cualquier grado, con perforación corneal previa o trauma perforante, leucoma corneal, u otras afecciones inflamatorias o degenerativas de la córnea, así como portadores de Síndrome de Sjogren. Si el paciente presentaba pterigión binocular sólo se incluía el peor ojo que era el primero a operar y el que se aleatorizaba.

El diagnóstico se realizó por examen con lámpara de hendidura (biomicroscopía), del segmento anterior y se definió el grado del pterigión mediante medición con regla milimetrada del avance corneal según clasificación de Fuchs ¹ y se plasmó en la planilla de recolección de datos (anexo 2).

Después de corroborar los criterios de elegibilidad se les solicitó a los incluidos el consentimiento de participación de forma libre e informada (anexo 3). Para esto debieron firmar un modelo de consentimiento donde se les aseguró confidencialidad y anonimato. Además del modelo de consentimiento con la explicación minuciosa del estudio, se les entregó un folleto informativo sobre esta entidad (anexo 4).

La asignación al grupo de tratamiento se realizó de forma aleatoria, ver tabla de asignación en el anexo 5. Los pacientes se numeraron de acuerdo a su orden de llegada y se conformaron sobres opacos y cerrados con la asignación al grupo de tratamiento en el interior y el número de orden de llegada por fuera. Fue en el momento antes de la operación, con el paciente acostado en la camilla y el cirujano listo para comenzar, que la enfermera abrió el sobre correspondiente al número de orden del paciente e informó la técnica quirúrgica que debía ser realizada. Este procedimiento garantizó la ocultación de la secuencia aleatoria hasta el último momento posible. Una secretaria de consulta externa

preparó los sobres.

En cada paciente se realizaba interrogatorio y examen oftalmológico completo para verificar los criterios de inclusión y exclusión. Se le indicaban además agudeza visual (A.V), refracción dinámica o ciclopléjica, si menor de 40 años y queratometría cuyos resultados se anotaban en la planilla de recolección de datos. Al finalizar los exámenes se indicaba el chequeo preoperatorio de rutina y la interconsulta con el anestesista.

Grupos de tratamiento: Grupo I- Exéresis del pterigión o pterigiectomía más injerto de membrana amniótica. Grupo II- Exéresis del pterigión o pterigiectomía más injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas. Todas las operaciones las realizó el mismo cirujano oftalmólogo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento preoperatorio, para desinflamar el pterigión y practicar la cirugía en mejores condiciones, con antiinflamatorios esteroideos, prednisolona 1 gota 4 veces al día por una semana y con antiinflamatorios no esteroideos, voltaren 1 gota 4 veces al día por otra semana. Transcurrido este período se examinó al paciente para corroborar que no existía inflamación activa del pterigión, si esto no se corroboraba, se indicaba otro ciclo de dos semanas de tratamiento con otro antiinflamatorio esteroideo (dexametasona o fluorometalona). Una vez que cumplido con todo lo anterior se le asignó fecha operatoria. No hubo pacientes que no alcanzaran un grado aceptable de desinflamación con este tratamiento.⁶²

Procedimientos quirúrgicos

La técnica de ***Injerto Autólogo de Conjuntiva*** consiste en:

- o Limpieza de la piel periocular de pacientes mediante asepsia con povidona yodada diluida al 10%, en círculos concéntricos extendiéndose distalmente desde el ángulo

interno, luego se instiló en márgenes palpebrales y fondos de saco conjuntival una solución de povidona yodada al 5 % y se dejó actuar durante 3 minutos antes de la cirugía.

- o Inyección subepitelial de anestésico (lidocaína más epinefrina sin preservo sólo aplicada en las paredes de la jeringa) en el cuerpo y cabeza del pterigión.
- o Queratectomía corneal comenzando de 1 a 2 mm previo a la cabeza del pterigión. Extirpación de la cabeza de éste, cuello y parte del cuerpo. Disección y extracción del estroma conjuntival y tenon hasta la inserción del músculo recto interno para dejar la conjuntiva limpia sobre la esclera.
- o Limpieza exhaustiva del área escleral con escarificador.
- o La diatermia fue mínima sólo en vasos gruesos y con una potencia inferior a 50 y se utilizó viscoelástico para proteger células limbares y favorecer la coagulación.
- o Inyección subepitelial de anestésico (lidocaína más epinefrina sin preservo sólo aplicada en las paredes de la jeringa) y se creó un plano de disección en el cuadrante temporal superior o inferior.
- o Obtención del injerto libre conjuntival del tamaño deseado para cubrir la porción del pterigión extirpado, de la conjuntiva bulbar inferior, tomando además un injerto corneal de células limbares con bisturí crescent a mano alzada, para reconstruir limbo.
- o Sutura del injerto libre de conjuntiva, de acuerdo con la aleatorización de la sutura (seda virgen 8-0 o *nailon* 10-0), en forma de puntos sueltos, y se afrontó el tejido disecado en la zona cruenta, y se tuvo en cuenta el correcto posicionamiento del limbo del injerto con el limbo operado.

La técnica de ***Injerto de Membrana Amniótica*** consiste en:

- o Limpieza de la piel periocular de pacientes mediante asepsia con povidona yodada diluida al 10%, en círculos concéntricos extendiéndose distalmente desde el ángulo interno, luego se instiló en márgenes palpebrales y fondos de saco conjuntival una

solución de povidona yodada al 5 % y se dejó actuar durante 3 minutos antes de la cirugía.

- o Inyección subepitelial de anestésico (lidocaína más epinefrina sin preservo sólo aplicada en las paredes de la jeringa) en el cuerpo y cabeza del pterigión.
- o Queratectomía corneal comenzando de 1 a 2 mm previo a la cabeza del pterigión. Extirpación de la cabeza de éste y parte del cuerpo. Disección y extracción del estroma conjuntival y tenon hasta la inserción del músculo recto interno para dejar la conjuntiva limpia sobre la esclera.
- o Limpieza exhaustiva del área escleral con escaificador.
- o La diatermia fue mínima sólo en vasos gruesos y se utilizó viscoelástico para favorecer la coagulación.
- o El amnios sacado previamente de la envoltura exterior y se cortó la bolsa de la envoltura del apósito de amnios con una tijera estéril.
- o Se humedeció la membrana en solución salina, al introducirlo en una riñonera, sin retirar aun de la gasa.
- o Se aplicó el amnios sobre la lesión teniendo en cuenta:
 - Que el apósito sobrepase los bordes de la lesión
 - Retirar la gasa adjunta al amnios
 - No retirar la membrana, ésta se reabsorberá en un período de hasta 20 días.
- o Suturar el injerto de membrana amniótica de acuerdo con aleatorización de la sutura de seda virgen 8-0 o *nylon* 10-0, en forma de puntos sueltos, y se afrontó el tejido disecado en la zona cruenta.
- o En todos se utilizará microscopio quirúrgico con gran magnificación.

Procesamiento de la membrana amniótica

El procesamiento de la membrana amniótica fue realizado por el Centro de Estudios

Aplicados al Desarrollo de la Energética Nuclear, (que se identifica con las siglas CEADEN), ellos se encargan de obtener el consentimiento informado y escrito de las embarazadas a término que serán cesáreas y que no poseen ninguna patología (embarazo sin incidencias, sin incompatibilidad RH y con pruebas de *screening* serológicas negativas: VIH, toxoplasma, VHB, VHC, VDRL y FTA). El apósito de amnios así obtenido es radioesterilizado y éste producto tiene pocos requerimientos de almacenamiento y una durabilidad de hasta dos años, lo que hace más fácil su transportación y almacenamiento en las instalaciones de salud.

Todos los pacientes recibieron iguales cuidados postoperatorios que consistieron en: oclusión por 48 horas como mínimo o hasta 96 horas si fuese necesario hasta total epitelización corneal (córnea sin defectos epiteliales a la tinción con fluoresceína), homatropina 1 gota cada 8 horas por 72 horas, metilprednisolona transpalpebral a las 24 horas, ciprofloxacino 1gota cada 4 horas por 1 semana; voltaren y prednisolona tópica con una frecuencia inicial de una gota cada 4 horas y luego se disminuía hasta una gota diaria por un período 2 meses. En casos en los que se observó menisco lagrimal plano o cóncavo se indicaron sustitutos lagrimales una gota cada 6 horas hasta 3 meses. A todos los pacientes se les orientaba sobre los cuidados que debían tener con el uso de colirios tópicos: no contaminar el gotero, agitar el frasco antes de aplicar la gota y esperar 10 minutos entre cada colirio. La sutura se retiró entre los 10-15 días. ⁶³

Seguimiento de los pacientes

La evaluación de los pacientes durante el seguimiento la realizaron otros oftalmólogos del equipo de trabajo que no conocían la técnica empleada en cada paciente. Para asegurar esto el cirujano no especificó el tipo de injerto utilizado en el informe operatorio y no participaba en las consultas de seguimiento a pacientes operados de pterigión durante el tiempo que duró el seguimiento de todos los pacientes del ensayo. Cada paciente fue

evaluado por al menos dos oftalmólogos que debían estar de acuerdo en el resultado del examen que plasmaban en la planilla de recolección de datos.

El período de seguimiento fue desde septiembre 2006-abril 2008. Después de la operación, los pacientes se evaluaron a las 24 horas, a la semana, a los 15 días, al mes y luego mensualmente hasta los 6 meses y luego bimensual hasta el año. Los pacientes podían acudir en períodos intermedios si presentaban nuevos signos o síntomas. El examen de AV, la refracción y la queratometría se repetía a los tres meses, fecha aceptada para la cicatrización.

En cada consulta se evaluó además la presencia de complicaciones que se clasifican según se explica en el siguiente acápite.

Como medida primaria de análisis de resultado se evaluó la aparición de recidiva a los seis meses y al año de seguimiento. Las medidas secundarias fueron: complicaciones, diferencia entre agudeza visual preoperatoria y postoperatoria, estado de ametropía en relación al estado preoperatorio, aspecto estético y la relación de la sutura con la recidiva. En los pacientes que tuvieron recidiva se anotó también el tiempo desde la operación hasta la aparición de ésta.

Definición y operacionalización de variables.

Se consideró recidiva conjuntival la presencia de tejido fibrovascular conjuntival y vasos sin penetrar en la córnea; y la recidiva corneal o verdadera se definió como la presencia de tejido fibrovascular conjuntival con avance en la córnea mayor a 1 mm en la misma zona donde estaba el pterigión antiguo.⁶⁷

La agudeza visual se midió según la cartilla de Snellen.⁶⁸

Se registraron todas las complicaciones que aparecieron, con vistas al análisis estadístico, ya que algunas se presentan con muy poca frecuencia, se clasificaron de acuerdo al grado como leves, moderadas o severas.^{69,70}

Como leves se consideraron: granuloma aséptico, quiste conjuntival, conjuntivitis, epiescleritis, nebécula corneal, hemorragia subconjuntival de un cuadrante, quemosis leve, dehiscencia de sutura, hipertensión ocular que resolvió con tratamiento médico. Como moderadas: queratitis superficial, dellen, granuloma séptico, cicatriz corneal (mácula o leucoma que no llega al eje visual), empeoramiento del astigmatismo regular o no, hemorragia subconjuntival o del injerto que abarque más de 2 cuadrantes, ptosis, edema palpebral, hematoma palpebral, edema del injerto, pliegues o arrugas horizontales, retracción conjuntival, hipertensión ocular que conlleva a tratamiento quirúrgico, necrosis conjuntival, necrosis corneal, o meelting corneal. Y como severas: alteraciones de la motilidad, simbléfaron, neuroma de amputación, úlcera corneal, úlcera escleral, diplopía, cicatriz corneal (mácula o leucoma que no llega al eje visual), endoftalmitis, perforación corneal.

La diferencia de astigmatismo al comparar el resultado preoperatorio con el postoperatorio se evaluó como mejoría, si disminuyó el astigmatismo en una dioptría o más; empeoramiento, si aumentó el astigmatismo en una dioptría o más y sin variación sino ocurrirían cambios.^{68, 71}

Para evaluar el aspecto estético se utilizó la clasificación de Prabhasawat et al⁶³ que consiste en cuatro categorías definidas en base a la recidiva y a la apariencia cosmética. Esta clasificación define como calidad 1 cuando no se observa ninguna diferencia con la apariencia normal, calidad 2 cuando se observa la presencia de vasos episclerales delgados en el área escindida que se extiende al limbo, sin sobrepasarlo con una ausencia de tejido

fibroso, calidad 3 si el tejido fibroso no invade la córnea, pero llega al limbo y calidad 4, cuando existe una recidiva franca en que el tejido fibrovascular invade la córnea.

Como variables de control por su posible relación con los resultados se incluyó: edad, grado de pterigión, tipo de sutura y grado de las complicaciones.

La edad se evaluó en años cumplidos.

El grado del pterigión fue evaluado en cuatro categorías según la clasificación de Fuchs ¹, que se basa en el avance del pterigión en la córnea midiendo a partir del limbo con una regla milimetrada: grado 1) menor de 2mm; grado 2) entre 2 y 4mm; grado 3) entre 4 y 6mm; y grado 4) mayor de 7mm.

Tipo de sutura empleada, Seda virgen 8-0 o *Nailon* 10-0. Esta variable se incluyó como variable de control pero, al constituir una variable de intervención, se asignó de forma aleatoria a los pacientes. Independiente del grupo de tratamiento al que fue asignado, una vez en la camilla de operaciones se acudió a una tabla de asignación aleatoria, que guardaba la enfermera, y se asignó según le correspondiera a cada paciente. ⁷²

Para la descripción de las características clínicas del pterigión en los pacientes incluidos se evaluaron además: síntomas referidos (ojo rojo, sensación de arenilla, ardor, dolor, inflamación), signos clínicos (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, dellen, cuadros de irritación o inflamación de gravedad variable y por episodios), ojo afectado (derecho o izquierdo) y localización del pterigión (nasal o temporal). ⁷³ (tabla 1)

Procesamiento y análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos (en Excel) con la información recogida y se le entregó al

estadístico (asesora) que procesó los resultados de ambos grupos, sin conocer la técnica asignada a cada grupo.

Tabla 1. Operacionalización de variables.

Nombre de la Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa	Años cumplidos
Antecedentes	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Grado del pterigium	Cualitativa ordinal	Grados 1,2,3,4
Clasificación del pterigium primario	Cualitativa nominal dicotómica	Binocular o monocular Unilateral o bilateral
Ojo afectado	Cualitativa nominal dicotómica	Derecho Izquierdo
Características clínicas preoperatorias	Cualitativa ordinal	Inflamaciones, dellen , atrófico.
Agudeza visual	Cuantitativa	Prequirúrgico y postquirúrgico. Según c.la Snellen

Astigmatismo	Cualitativa nominal politémica	Sin variación Mejoría Empeoramiento
Tipo de sutura empleada	Cualitativa nominal Dicotómica	Seda Nailon
Complicaciones Postquirúrgicas	Cualitativa ordinal	Leves Moderadas Severas
Recidiva	Cualitativa nominal Dicotómica	Sí No
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa	En meses
Tiempo libre de recidiva	cuantitativa	En meses
Aspecto estético	Cualitativa	Calidad 1,2, 3, 4

El Tamaño muestral necesario se calculó usando las siguientes formulas propuesta por Casagrande y Pike. ⁷⁴

$$n_A = \frac{y \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(k+1) - P_A \cdot P_B}{y}} \right]^2}{4k(P_A - P_B)^2}$$

con

$$y = \left[Z_{1-\alpha} \sqrt{p(1-p)(k+1)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_A(1-p_A)k + p_B(1-p_B)} \right]^2$$

A partir de los siguientes datos:

P_A (porcentaje de recidiva en el injerto conjuntival)= 7%

P_B (porcentaje de recidiva en el injerto de membrana amniótica)=20%

$\alpha= 0.05$ y $Z_{1-\alpha} = 1,64$

$\beta=0.10$ y $Z_{1-\beta} = 1,28$

$k=1$ (grupos iguales)

El tamaño calculado fue de 94 pero al añadir un 5% de posibles pérdidas de los sujetos, se llega a un tamaño final de 99 pacientes necesarios en cada grupo para detectar la diferencia hipotética.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con la prueba Chi cuadrado para comparación de proporciones para la variable de respuesta principal. Igualmente se utilizó esta prueba para comparar los grupos con respecto a variables demográficas o clínicas cuando éstas eran cualitativas. Para considerar el tiempo en que aparecían las recidivas y evaluar diferencias en cuanto al momento de aparición de estas se empleó el método de Kaplan-Meier para construir la curva de tiempo libre de enfermedad y el test de Log-rank test para comparar las curvas entre los grupos de tratamiento. De esta manera se pudo estimar la probabilidad de que apareciera una recidiva en los distintos momentos del tiempo y comparar estas probabilidades. Para comparar el aspecto estético entre los grupos, se utilizó un método no paramétrico por el carácter ordinal de esta variable.

Para evaluar el efecto independiente del tratamiento sobre la probabilidad de que aparezca recidiva al año se utilizó el Modelo de Regresión Logística con la aparición de recidiva como variable de respuesta y con el tratamiento y el resto de las variables de control, como se indicó en el acápite de operacionalización de variables.

Para el análisis de la variable principal de resultados la comparación entre grupos se hizo de dos maneras: sin los casos perdidos y con éstos considerados como recidivas. Se evaluaba la repercusión que podrían tener las pérdidas en los resultados. Este proceder es parte de lo recomendado para evitar sesgos en caso de pérdidas al seguimiento en los ensayos clínicos y también constituye una especie de análisis de sensibilidad de los resultados a las pérdidas que se conoce como “sensibilidad al peor escenario” (en inglés “worst case scenario”).⁷⁵

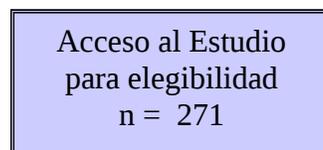
El procesamiento estadístico utilizó una base de datos en Microsoft Excel y se realizó con ayuda del paquete estadístico SPSS para Windows, versión 13.

Resultados

En el período de reclutamiento acudieron con diagnóstico de pterigión 271 pacientes, de los cuales 57 no cumplían los criterios de inclusión para el estudio (figura 1).

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de pacientes en el estudio y los datos perdidos en cada etapa. De los 271 elegibles inicialmente, que fueron remitidos a la consulta con diagnóstico de pterigión, se excluyeron 57 (21 %), de ellos 55 por incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión y dos que rehusaron ser asignados al azar, uno de ellos “porque deseaba conocer la técnica quirúrgica que se le iba aplicar” y el otro “le daba temor a su edad incluirse en un experimento”. Estos dos pacientes tenían 42 y 68 años respectivamente y ambas eran mujeres. 224 pacientes fueron asignados de forma aleatoria (según se explicó en el método) a uno de los dos grupos en estudio, resultando 112 en cada grupo.

En el grupo 1 fueron finalmente intervenidos 111 pacientes (99 %) pues un paciente tuvo un problema familiar y no se llegó a operar. Durante el seguimiento se registraron cuatro pérdidas, por ausentarse al seguimiento, dos de ellos por encontrarse de viaje en el extranjero y de dos no sabemos las razones.



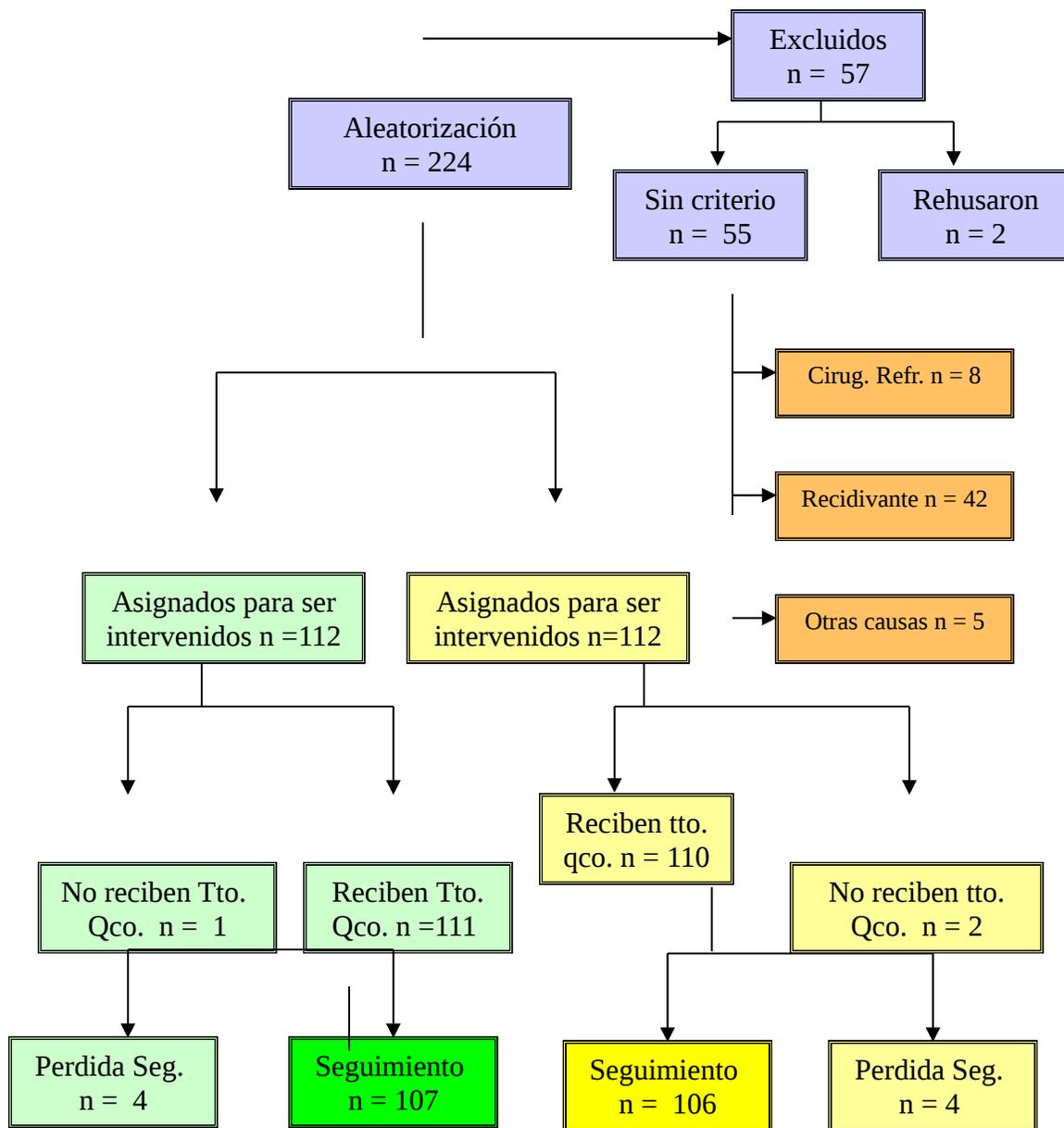


Figura 1. Diagrama de flujo del ensayo clínico

En el grupo 2 fueron finalmente intervenidos 110 pacientes (98 %); de ellos hubo dos pacientes que no llegaron a operarse uno porque presentó conjuntivitis y otro un absceso molar. Durante el seguimiento se registraron cuatro pérdidas al seguimiento uno por haber tenido una cirugía abdominal de urgencia y dos por tener mucho trabajo y que no podían ausentarse del mismo, de uno no sabemos las razones por la que se ausentó al seguimiento.

La tabla 2 muestra las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos. Dentro de las variables sociodemográficas, la distribución por edades fue similar en ambos grupos, alrededor de la mitad de los pacientes se encontraban en las edades comprendidas entre 40 y 60 años en ambos grupos. Y también en ambos grupos el paciente más joven tenía 16 años y el más viejo 79. La media de la edad para el grupo 1 es de 47.8 (Desviación Standard = 13.7) y para el grupo 2 la media es de 48 años (Desviación Standard= 13.9).

Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas

Variables		Grupos de Tratamiento		p
		Grupo I	Grupo II	
Edad	Media	47,8	48,0	p=0,904
	Desv. Est.	13,7	13,9	
Sexo	Masculino	51,4%	55,5%	p=0,541
Cuadro Clínico	Dellen	1,8%	0,9%	p= 0,923
	Inflamaciones	100%	100%	
Grado	II	68,5%	69,1%	p=0,760
	III	27,9%	25,5%	
	IV	3,6%	5,5%	
Lateralidad	OD	46,8%	51,8%	p=0,460
	OI	53,2%	48,2%	
Localización	Temporal	3,0%	3,0%	p=0,923
	Nasal	97,0%	97,0%	
Sutura	Nailon	49,5%	49,1%	p=0,946
	Seda	50,5%	50,9%	

En cuanto al sexo predominó muy discretamente el sexo masculino en ambos grupos (51.4 % y 55.5 % para el grupo 1 y grupo 2 respectivamente).

El grado 2 de pterigión predominó en ambos grupos (68,5 % en el grupo 1 y 69 % en el grupo 2).

Dentro de las características clínicas se observa que los pacientes en su totalidad referían cuadros de irritación o inflamación de gravedad variable y por episodios, los síntomas referidos eran ojo rojo, sensación de arenilla, y ardor. Solo tuvimos 3 pacientes con dellen corneal (en el grupo1 dos ojos y en el grupo 2 un ojo).

En el grupo 1 fueron operados 52 ojos derechos (46.8%) y en el grupo 2, 57 (51.8%).

Predominó la localización nasal del pterigión en ambos grupos. En el grupo 1, hubo 108 y en el grupo 2 hubo 107 pterigiones de localización nasal (97 % en ambos grupos).

En cuanto a la sutura empleada en ambos grupos quirúrgicos, su distribución se basó en una asignación aleatoria que resultó en 55 pacientes con sutura de *Nailon* y 56 con sutura de seda, como era de esperar, la distribución del tipo de sutura fue muy similar en ambos grupos (la sutura de *Nailon* se empleó en 49,5% del grupo 1 y 49,1% del grupo2).

No se observaron diferencias significativas entre grupos con respecto a ninguna de las variables clínicas ni sociodemográficas.

La tabla 3 muestra el principal resultado, la recidiva en los pacientes que fueron seguidos al menos 6 meses. En los primeros 6 meses la recidiva ocurrió en seis pacientes del grupo 1 (5,5 %) y en tres pacientes del grupo 2 (2,7 %). La diferencia entre ambos porcentajes es de 2,8 con un intervalo del 95 % de confianza de -3,4 % - 8,8%, ($p = 0,314$).

La tabla 4 muestra la recidiva en los pacientes que fueron seguidos al año, encontrándose una tasa de recidiva del 7,5 % en el grupo 1 y de 2,8 % en el grupo 2; al aumentar el tiempo de seguimiento sólo se encontró dos recidivas; a los 8 meses y a los 10 meses; pero no se encontró tampoco significación estadística, $p= 0,306$.

Tabla 3. Recidiva en los primeros 6 meses según grupo de tratamiento.

Resultados	GRUPO I		GRUPO II		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Sin recidiva	105	94,5%	107	97,3%	209	95,9%
Con recidiva	6	5,5%	3	2,7%	9	4,1%
TOTAL	111	100%	110	100%	216	100%

Chi Cuadrado de Pearson= 1,01 $p = 0,314$

Tabla 4. Recidiva en el primer año según grupo de tratamiento.

Resultados	GRUPO I		GRUPO II		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Sin recidiva	102	92,5%	107	97,2%	202	94,8%
Con recidiva	8	7,5%	3	2,8%	11	5,1%
TOTAL	111	100%	110	100%	213	100%

Chi Cuadrado de Pearson= 1,05 $p = 0,306$

Al interpretar las pérdidas de seguimiento como fracaso al tratamiento o recidiva, el grupo 1 muestra una tasa de recidiva de 12/111 (11,0 %) y el grupo 2 una tasa de recidiva 7/110 (6,6 %). De incluir las pérdidas como fracasos, la diferencia continuaría siendo no significativa ($p = 0,417$) y el intervalo de confianza para la diferencia de los porcentajes sería (-3,70 – 10,9). Incluir las pérdidas como recidivas no cambiaría los resultados de manera importante. Este proceder es parte de lo recomendado para evitar sesgos en caso de

pérdidas al seguimiento en los ensayos clínicos y también constituye una especie de análisis de sensibilidad de los resultados a las pérdidas que se conoce como “sensibilidad al peor escenario” (en inglés “*worst case scenario*”).⁷⁵(tabla 5)

Tabla 5. Análisis de sensibilidad al peor escenario.

Resultados	GRUPO I		GRUPO II		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Sin recidiva	99	89,0%	103	93,4%	204	95,0%
Con recidiva	12	11,0%	7	6,6%	19	5,0%
TOTAL	111	100%	110	100%	213	100%

p = 0,417

El análisis del tiempo en meses de la operación hasta la recidiva, muestra que nueve de todas las recidivas ocurren en los primeros seis meses, tres de las recidivas en el grupo1 ocurrieron a los tres meses, mientras que en el grupo 2 la primera recidiva en el tiempo ocurrió a los cuatro meses. La curva de supervivencia muestra que en el grupo 1 la probabilidad de mantenerse sin recidivar en los primeros seis meses se estima en 0,94 (I. de C. del 95 %: 0,899– 0,993) y se mantiene igual en los 16 meses siguientes. En el grupo II esta probabilidad se estima en 0,97 (I. de C. del 95%: 0,922–0,994) pero la diferencia entre grupos no es significativa. (figura 2 y tabla 6). O sea, la probabilidad de recidivar antes de los 6 meses se estima en 0,06 para el grupo 1 y 0,03 para el grupo 2. Al comparar ambos grupos mediante el Test de Log Rank tampoco se encontraron diferencias significativas (p = 0,309).

Tabla 6. Probabilidad de mantenerse sin recidiva. Método de Kaplan Meier

Grupo	Tiempo en meses	Eventos (recidivas)	Probabilidad mantenerse sin recidivar	Intervalo del 95% de confianza
G1	3,000	3	0,973	(0,923 – 0,994)
	4,000	4	0,964	(0,910 – 0,990)
	5,000	5	0,955	(0,898 – 0,985)
	6,000	6	0,946	(0,899 – 0,993)
	8,000	6	0,991	(0,950 – 1,000)
	10,000	6	0,991	(0,950 – 1,000)
G 2	4,000	1	0,991	(0,950 – 1,000)

	5,000	2	0,982	(0,936 – 0,998)
	6,000	3	0,973	(0,922 – 0,994)

Funciones de Supervivencia para tiempo sin recaer

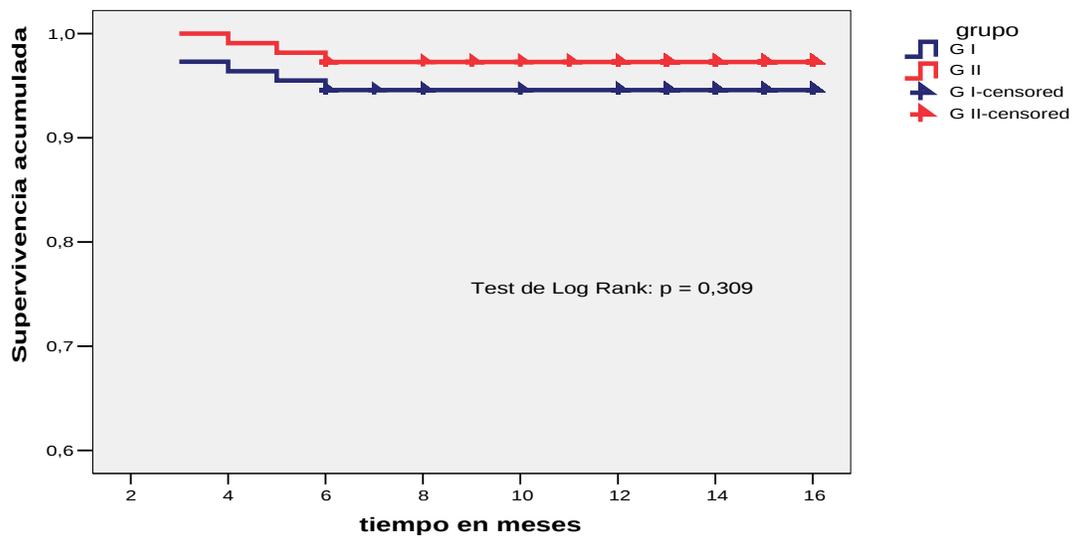


Figura 2. Gráfico de las Funciones de supervivencia para tiempo sin recaer. Test de Long Rank p=0,309

Los resultados de la aplicación del modelo de Regresión Logística para evaluar el efecto del tratamiento independiente de otras variables potencialmente confusoras se muestran en la tabla 7 donde se observa que, una vez controladas las posibles variables confusoras el tratamiento continúa sin tener influencia sobre la probabilidad de que ocurra una recaída al año. Es de notar que este análisis mostró que sólo la gravedad de las complicaciones se relaciona con la ocurrencia de recaídas. La aparición de recaídas en el primer semestre post-operatorio es más probable en los pacientes que han tenido complicaciones leves o moderadas que en los que no tuvieron complicación alguna. (OR = 49 y 47 respectivamente).

Tabla 7. Resultados de la Regresión Logística. Evaluación multivariada de variables que influyen en la recidiva.

Variables	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	I.C 95,0% para EXP(B)	
					inferior	superior
grupo	-0,346	0,812	0,670	0,707	0,144	3,470
edad	-0,019	0,030	0,528	0,981	0,925	1,041
sutura(1)	0,059	0,823	0,943	1,060	0,211	5,317
compl			0,002			
compl(1)	3,897	1,113	0,000	49,238	5,560	436,021
compl(2)	3,868	1,536	0,012	47,867	2,359	971,378
grado	0,544	0,614	0,376	1,722	0,517	5,744
Constant	-5,159	2,091	0,014	0,006		

En cuanto a los resultados secundarios, se observa que en ambos grupos la agudeza visual mejoró en promedio significativamente ($p < 0,001$). La diferencia observada no difirió entre los grupos (tabla 8). Es decir que se observa una mejoría en la AV similar en ambos grupos. (tabla 9)

Tabla 8. Comparación entre AV pre y post.

Grupo 1. (n = 111)	Media	Desv Est,	Intervalo de Confianza para la diferencia después-antes	Mínimo - máximo
avpre	0,8374	0,22274	(0,045 – 0,086)	0 - 0,4
avpost	0,9027	0,17605		
T de Student para muestras pareadas= 6,284 p<0,001				
Grupo 2 (n = 110)	Media	Desv Est,	Intervalo de Confianza para la diferencia después-antes	Mínimo - máximo
avpre	0,8518	0,23007	(0,032 – 0,072)	0 – 0,4
avpost	0,9036	0,19708		

T de Student para muestras pareadas= 5,148 $p < 0,001$

Tabla 9. Diferencia en AV (Post - Pre) según Grupo de Tratamiento

Grupo	Media	N	D.S.
G I	0,0653	111	0,1095
G II	0,0518	110	0,1056
Total	0,0586	221	0,1075

T de Student = 0,933 p = 0,352

En relación con el astigmatismo se compara su resultado preoperatorio con el postoperatorio y se determina si hubo mejoría, si no hubo variación o si tuvo un empeoramiento. La tabla 10 muestra que en el grupo 1 hubo mejoría en el 67.6 %, y en el grupo 2 en un 53.6 %. La significación estadística de la asociación entre la evolución postoperatoria del astigmatismo y el grupo de tratamiento no llega a declararse significativa ($p = 0,0503$) pero el porcentaje de pacientes mejorados es mayor en el grupo 1.

Tabla 10. Cambio en el Astigmatismo por Grupo de Tratamiento.

Astigmatismo	Grupo		Total
	G I	G II	
Igual	31 (29,0%)	47 (44,3%)	78(36,6%)
Mejor	75 (70,1%)	59 (55,7%)	134 (63.0%)
Peor	1(0.9%)	0(0%)	1(0,4%)
Total	107(100.0%)	106(100.0%)	213(100.0%)

Chi Cuadrado de Pearson= 5,883 p = 0,053

La tabla 11 muestra la distribución de los tipos de complicaciones por grupo, no aparece una asociación significativa (p = 0,149) pero se observa un ligero predominio de las complicaciones catalogadas como moderadas en el grupo 1 (3,6 %) con respecto al 2 (0,9 %).

En cuanto a las complicaciones trans-operatorias no se reportan accidentes y la complicación más frecuentes reportada es la hemorragia transoperatoria controlada de forma habitual y en un 92 % de los casos respectivamente en ambos grupos.

Tabla 11. Tipo de complicaciones por grupo.

Complicaciones	grupo		Total
	G I	G II	
ninguna	84(78,5%)	93 (88%)	177(83,2%)
leve	19(17,8%)	12(11,1%)	31(14,5%)
moderada	4(3,7%)	1(0,9%)	5(2,3%)
Total	107(100%)	106(100%)	213(100%)

Chi cuadrado = 3,814 p = 0.189

En cuanto al tiempo quirúrgico, el tiempo promedio de la cirugía era de 9.7 minutos (rango 6–13) con el injerto de membrana amniótica y de 18.5 minutos (rango 12–30) para el injerto de conjuntiva con células límbricas, por lo que es significativamente más corto el tiempo quirúrgico con el grupo de tratamiento 1; p <0.001.

En los resultados cosméticos al evaluar el aspecto estético según Prabhasawat et al,⁶³ predominó en ambos grupos la calidad 1 similar al aspecto normal, en el grupo 1 en un 81,3% y en el grupo 2 en un 84 %, Chi cuadrado = 2,46 p = 0,482. Ver tabla 12.

Tabla 12. Aspecto estético al año por grupo de tratamiento. Calidad en grados por grupo.

Aspecto Estético		grupo		Total
		G I	G II	
Calidad en grados	1	87	89	181
		81,3%	84%	82,6%
	2	8	12	20
		7,5%	11,3%	9,4%
	3	4	2	6
		3,7%	1,88%	2,79%
	4	8	3	11
		7,5%	2,8%	5,15%
Total		107	106	213
		100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado = 2,46 p = 0,482. Prueba U de Mann Whitney: p = 0,774

Discusión

En la actualidad el pterigión continúa siendo una enfermedad oftalmológica, que además de afectar el aspecto estético de la persona, produce una deficiencia en la agudeza visual. Su tratamiento es eminentemente quirúrgico dirigido a su exéresis total pero la frecuente aparición de recidivas incide en que aún se busque la técnica quirúrgica óptima y se evalúen tratamientos adyuvantes con medicamentos o con diferentes injertos que al menos disminuyan la probabilidad de que recidive.^{76, 77}

En la última década se han publicado más de 2000 trabajos donde se aborda esta

enfermedad ^{78, 79} y los distintos procedimientos quirúrgicos que, acompañados muchas veces de medicación coadyuvante, se utilizan para su exéresis con un mínimo de recidivas. ⁸⁰⁻⁸⁴

Entre los procederes más prometedores se encuentran la exéresis con injerto de conjuntiva que puede ser con células límbicas ⁸⁵⁻⁸⁷, o sin ellas, ^{88, 89} o corneo –conjuntival ²³ y la exéresis con injerto de membrana amniótica. ^{90, 91} Varios estudios examinan los resultados de estas dos técnicas con afán comparativo, algunos realizan ensayos clínicos aleatorizados, ⁹²⁻⁹⁴ considerado el mejor diseño para evaluar terapéutica de forma comparada, y otros realizan otros tipos de comparaciones. ⁹⁵⁻⁹⁸

El pterigión aparece con más frecuencia entre los 20 y los 50 años de edad, pero la edad media reportada varía entre los diferentes autores: en la serie de Durkin et al, ⁸ la media de la edad resultó ser 56,2 años pero para Ibáñez-Hdez et al, ⁹⁹ la media fue de 40 años, y para Murat Kaya et al, ¹⁰⁰ de 44 años.

No suele haber más afectación de uno de los sexos cuando las condiciones de vida son similares, sin embargo McCarty et al, ¹⁰¹ encontraron predominio en el sexo masculino 83 %, y atribuyen esta diferencia al hecho de tener más trabajos al aire libre. Sin embargo, algunas series encuentran predominio en el sexo femenino, por ejemplo Ibáñez-Hdez et al ⁹⁹ y Durkin et al ⁸ reportan 57 % y 59.8 % de mujeres en sus series respectivas. Puede ser que en algunos escenarios el predominio del sexo femenino se deba a que muchas mujeres deciden operarse por motivos estéticos con más frecuencia que los hombres. En nuestra serie predomina el sexo masculino pero el margen de predominio es muy estrecho (53,4 %). Tampoco hay evidencias de que un lado se afecte más que otro en los pterigiones unilaterales, Akinci et al ⁶⁴ reportan un ligero predominio en los ojos izquierdos y Young et al, ¹⁰² lo reportan en los ojos derechos pero en ambas series las diferencias entre los porcentajes de cada lado son mínimas. En nuestro estudio en el grupo de tratamiento 1 predominaron los ojos izquierdos y en el grupo 2 los ojos derechos, con p=0,460.

En el pterigión se origina por rotura de la barrera limbar, las células madre limbares se modifican con exposición crónica a la luz ultravioleta, por lo que causa la invasión conjuntival del epitelio corneal o conjuntivización de la córnea.¹⁵ De modo que, de acuerdo al avance corneal que haya alcanzado, se clasifica en grados.¹ Existe coincidencia en cuanto a deben operarse a partir de que alcancen el grado 2 pues el tiempo que tardan en crecer es muy variable y en algunos pacientes no se desarrollan más allá del grado 1. En nuestro estudio solo se incluyen pacientes con grado 2 o más. La clasificación utilizada por los diferentes autores para clasificar el grado de pterigión es muy diversa pero coinciden que el predominio de los casos operados se corresponde con un grado 2 y 3.¹⁰³

En cuanto a la localización del pterigión, los autores concuerdan en que su localización es nasal en más del 90% de los casos. Esto se explica a través de las investigaciones de Coroneo,¹² que apoyan la teoría basada en el fenómeno físico de Albedo.¹⁰⁴

Con respecto a las variables señaladas, nuestros casos se distribuyen de manera similar a lo reportado por otros estudios con objetivos similares.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

Como ya se ha señalado, la recidiva es la preocupación principal en la cirugía del pterigión y por tanto el principal marcador del éxito de la operación, su evaluación requiere un seguimiento de al menos 6 meses, pues el 50% de las recidivas ocurre en los primeros cuatro meses.^{119, 110} En otros estudios se han señalado recidivas a los 18 meses o más después de la operación^{40, 111}. Esto conlleva que los estudios que evalúan resultados de la intervención quirúrgica necesiten un tiempo de seguimiento raras veces libre de pérdidas. Las normas CONSORT recomiendan fuertemente incluir un diagrama de flujo en la publicación de resultados de ensayos clínicos EC pero esta recomendación raras veces se sigue. Algunos estudios ni siquiera reportan la existencia de pérdidas y sus razones. Bekibele et al¹⁰⁸ por ejemplo, reportan que 12 pacientes que fueron aleatorizados finalmente

no se operaron y no aclara las razones. Luanratanakorn et al ⁴⁷ reportan una pérdida de seguimiento por accidente automovilístico fatal. Tananuvat et al ⁹⁴ excluyen 9 pacientes a los que se les opero ambos ojos. Las pérdidas de pacientes que ya han sido asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento inciden directamente sobre la validez de los resultados. En el caso de que se esté evaluando una variable con solo dos categorías de respuesta, como es nuestro caso y en general el caso de la aparición de recidiva como respuesta al tratamiento, el remedio analítico recomendado es el llamado “sensibilidad al peor escenario” ⁷⁵ que evalúa el cambio que se produce en los resultados en caso de que los pacientes perdidos hubieran resultado fracasos (recidivas en este caso). No encontramos otro estudio que empleara este procedimiento, en nuestro caso la inclusión de las pérdidas como fracasos no cambió los resultados finales del trabajo.

En general hay mucha variación en el tiempo de seguimiento reportado por diferentes autores. Fernández et al ⁴⁰ reporta un seguimiento de 14 años, Memarzadeh et al ⁴⁵ un período de 6 meses, Kucukerdonmez et al ⁴⁶ por 13 a 16 meses; David Hui-Kang Ma et al ¹⁰⁶ reporta un seguimiento de dos años. Hirst et al ¹¹⁰ encontraron que el 50% de las recidivas después de la cirugía de pterigión primario aparecen en el cuarto mes postoperatorio y el 97% de la recidiva en el primer año. Nosotros elegimos el seguimiento mínimo de 6 meses para el reporte de recidivas, pero hacemos también la comparación entre pacientes que fueron seguidos al menos un año.

La aparición de recidiva es pues la variable de respuesta principal de la mayoría de los estudios que, como el nuestro, evalúan y comparan diferentes formas de tratamiento para el pterigión. Existen variaciones en el tiempo de seguimiento que dificultan la comparación entre diferentes estudios. Los estudios realizados para evaluar el uso de membrana amniótica reportan tasas entre 35 % y 13 % a los 6 meses ^{45, 99} y entre 40,9 % y 3,6 % al año. ^{94, 46} Tananuvat et al ⁹⁴ por ejemplo realizaron el seguimiento por 14 ± 5 meses en el grupo de membrana amniótica, con una tasa de recidiva de 40.9%; y el período de

seguimiento fue de 12 ± 3 meses en el grupo de injerto de conjuntiva, con una tasa de recidiva de 4.76 % y la diferencia se halló al comparar ambos grupos $P < 0.007$. Para Luanratanakorn et al,⁴⁷ la tasa de recidiva en el grupo de injerto conjuntival es de 12.3 % y de 25 % en el grupo de membrana amniótica y la diferencia se halló al comparar ambos grupos $p = 0.003$. Kuçukerdonmez et al⁴⁶ plantea tasas de recidiva para el grupo 1 membrana amniótica es de 3.6 % y de 3.7 % para el grupo 2 de injerto conjuntival, al comparar ambos grupos en cuanto a la tasa de recidiva no hubo diferencias significativas, con una media de seguimiento de 16.6 ± 3.52 meses y 13.4 ± 2.08 meses respectivamente. En nuestra investigación la tasa de recidiva al año de seguimiento es de 7,5% y 2,8% con las técnicas de injerto de membrana amniótica y de injerto conjuntival con limbo respectivamente; y se asemeja a lo reportado por Kuçukerdonmez et al.

En nuestro estudio las tasas de recidiva a los 6 meses fueron de 5,5 % en el grupo de membrana amniótica y 2,7 % en el grupo de injerto conjuntival y no se halló diferencias significativas. Al compararlo con el estudio de Memarzadeh et al,⁴⁵ este autor plantea tasas de recidiva más altas de 35 % y 25 % en el grupo de membrana amniótica y de injerto conjuntival respectivamente; con una media de seguimiento de $5,9 \pm 2,4$ meses y no fue hallada significación estadística. Esto evidencia lo planteado por Farrah et al sobre las diferentes tasas de recidivas entre los diferentes cirujanos.¹¹²

Una forma de análisis que permite incluir tiempos variables de seguimiento es el uso de las llamadas “Curvas de Supervivencia” que permiten comparar las probabilidades de mantenerse sin recidiva entre grupos en distintos momentos del tiempo. El método de Kaplan Meier para construir estas curvas es el más utilizado en el contexto de los ensayos clínicos. Algunos autores muestran sus resultados con este método: Tananuvat et al⁹⁴ muestra una tasa acumulada libre de recidiva a los 12 meses fue de 0.6 ± 0.15 en el grupo de membrana amniótica y 0.95 ± 0.07 en el grupo de injerto conjuntival ($p=0.0003$); sin embargo David Hui-Kang Ma et al¹¹³ observó la probabilidad de mantenerse 2 años sin recidiva para el grupo de injerto de membrana amniótico era 90.0%, para el autoinjerto de

conjuntiva era de 93.4% y para el grupo de mitomicina C 94.6%, que al comparar los grupos no había diferencia estadística significativa $p = 0.937$.

Kuçukerdonmez et al ⁴⁶ realiza análisis Cox regresión sobre el efecto de las variables edad y el sexo en la tasa de recidiva y en el tiempo al que aparece la recidiva, mostró que éstos factores no influyen en los resultados ($p_1 = 0.477$, $p_2 = 0.715$). Al estratificar las edades en mayores y menores de 50 años fueron comparadas las tasas de recidiva, sin tener en cuenta los grupos de tratamiento, la diferencia estadísticamente significativa no fue encontrada ($p=0.655$). Tampoco, hubo una diferencia significativa al analizar el tipo de pterigión de acuerdo a su morfología y la tasa de recidiva, ($p = 0.347$, sin tener en cuenta el grupo), y este resultado no cambió cuando el análisis de la regresión de Cox era aplicado para la influencia de una edad inconstante ($p = 0.145$).

Nuestros resultados son similares a los de Kuçukerdonmez et al ⁴⁶ y muy diferentes a los de Memarzadeh et al ⁴⁵ lo que puede explicarse porque algunos factores pueden influir en la aparición de recidiva independiente de la técnica quirúrgica empleada, se mencionan entre éstos el grado del pterigión operado, el tipo de sutura empleada, algunas complicaciones que pueden aparecer en el postoperatorio inmediato y la experiencia del cirujano que realiza las intervenciones. En estudios comparativos como el nuestro, además de la asignación aleatoria a los grupos, que es la maniobra metodológica dirigida al control de estos factores se suelen emplear otros métodos que controlen estos factores que pueden confundir los resultados.

En cuanto a la recidiva podemos señalar que las tasas de recidivas informadas varían entre los diferentes procedimientos quirúrgicos pero también entre los cirujanos que llevan a cabo el mismo procedimiento. ¹¹² Para eliminar tal variabilidad, se debe analizar los resultados de diferentes técnicas llevadas a cabo por el mismo cirujano a lo largo del estudio. Con esta variable controlada, y los datos demográficos similares y el seguimiento adecuado, se podría comparar el papel del injerto de conjuntiva y el de la membrana

amniótica como tratamiento coadyuvante a la escisión del pterigión, ambas técnicas pertenecen a las variantes de reconstrucción anatómica. En el anexo 6, se resumen las tasas de recidiva de los artículos que evalúan técnicas quirúrgicas en el pterigión de reconstrucción anatómica.

La relación entre complicaciones de la operación y la recidiva posterior se ha señalado por varios autores.^{45, 46} El granuloma postquirúrgico se relaciona con un cuadro inflamatorio más prolongado a corto plazo y con mayor posibilidad de recidiva a largo plazo.

Las complicaciones del postoperatorio inmediato no pueden ser objeto de aleatorización y no pueden controlarse por esa vía. Nosotros realizamos un análisis multivariado con la idea principal de evaluar el efecto del tratamiento después del control de las variables de confusión mencionadas. No se encontró diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento después del control de las posibles variables de confusión, las complicaciones sí se mostraron relacionadas con la aparición de recidiva, como se esperaba. No es objetivo de este estudio pero este hallazgo señala la necesidad de evitar complicaciones postquirúrgicas para contribuir a evitar la recidiva. No hemos encontrado en la literatura estudios similares al nuestro que realicen este control estadístico de variables de confusión.

El objetivo del tratamiento adyuvante de colocar un injerto después de la escisión del pterigión es reducir la recidiva; y para ello es esencial que el injerto esté bien adherido (anclado) en el período postoperatorio. Se emplean varios materiales de sutura y técnicas para afianzar el injerto, incluyendo suturas absorbibles y non-absorbibles de diámetros diferentes. O se ponen las suturas discontinuas o continuas, con los nudos expuestos o enterrados. En cuanto a las suturas empleadas en el estudio, se corresponde con las más frecuentemente empleadas, en nuestro país no se utiliza el vicril por falta de suministro frecuente o no estar disponible.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Wong et al,¹¹⁷ realizó un ensayo clínico aleatorizado, y presentó como conclusiones del estudio: que las suturas de seda y de nailon son eficaces para suturar el injerto de conjuntiva autóloga o injerto de membrana en la cirugía del pterigión, y causan niveles comparables de incomodidad postoperatoria. La selección del material de sutura dependería de la preferencia del cirujano, disponibilidad, costo y de la disposición del paciente para retirar la sutura.

Como variables de respuesta secundarias incluimos diferencia entre agudeza visual preoperatoria y postoperatoria, estado de ametropía en relación al estado preoperatorio y aspecto estético y complicaciones.

El Pterigión puede amenazar la visión de muchas maneras y puede ser el motivo de miles de procedimientos quirúrgicos anualmente.¹¹⁸ El crecimiento progresivo hacia el eje visual, y el astigmatismo regular o irregular, disminuye la visión sin embargo no todos los autores evalúan estos aspectos comparando el resultado preoperatorio y postoperatorio.^{68,71}

Seitz et al¹¹⁹ realiza un estudio prospectivo de corte transversal en el que concluye que la mejor agudeza visual corregida tiene una relación inversa con el área elevada del pterigión y esta relación es estadísticamente significativa $p=0.001$. La agudeza visual parece depender según Seitz de una altura de 2.5 mm del pterigión. El impacto total del área base del pterigión en la agudeza visual era menos llamativo.

Ibáñez et al⁹⁹ señala que la visión mejoró después de la cirugía de pterigión en el 21% de los pacientes; el resto permaneció sin cambios. Comparándolo con nuestro estudio que en ambos grupos la agudeza visual mejoró en promedio significativamente ($p < 0,001$) pero la diferencia observada no difirió entre los grupos. Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los autores en cuanto a la mejoría de la AV después de la escisión del pterigión.

^{68,71}

En cuanto a la literatura internacional existen varias publicaciones que relacionan el

hallazgo topográfico corneal y la morfología del pterigión con la aparición de astigmatismo. Los estudios de Seitz et al¹¹⁹ corroboraron que una longitud o amplitud de 3 Mm. desde el limbo era lo suficientemente importante como para provocar astigmatismo. También es posible que el pterigión invada el eje visual y cause una pérdida visual grave. Después de cirugías múltiples por recidiva del pterigión también se puede observar casos con simbléfaron, que dificultan la motilidad ocular y pueden provocar diplopía.^{120,121}

En nuestro estudio el astigmatismo mejoró en un 60,6% de forma global y no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Otro gran capítulo de la evaluación terapéutica es lo que se conoce como evaluación de la seguridad, se parte del concepto de que toda intervención sobre el organismo de una persona puede originar algún daño. La evaluación terapéutica es, realmente una evaluación de la relación entre beneficios y riesgos. Una gran variedad o tipos de complicaciones pueden presentarse posterior a la exéresis quirúrgica del pterigión, aunque no suele rebasar el 20 % las complicaciones reportadas debido a su gravedad leve y su resolución con tratamiento médico. Bekibele et al¹⁰⁹ reporta un 11.4% de formación de granuloma en el grupo de tratamiento que utilizó el 5 fluoracilo y un 3 % de formación de granuloma en el grupo de injerto conjuntival y señala un 5.7 % de presencia de infección de la superficie ocular en el grupo de 5 fluoracilo. Ibáñez et al⁹⁹ reporta en el grupo de autoinjerto formación de granuloma (6.5 %) y en el caso de la membrana amniótica sucedió en un (3.5 %), lo cual no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.95$).

La complicación más frecuente en nuestro estudio fue el granuloma aséptico y se relacionó con la posterior aparición de recidiva en el grupo de injerto de membrana amniótica en un 67 % y en el grupo de injerto de conjuntiva autólogo con limbo en un 33 %. Esto se corresponde con otros autores como Ibáñez et al⁹⁹ y no concuerda con Kuçukerdonmez et al⁴⁶ que no reporta ninguna complicación.

El aspecto estético es otra de nuestras variables de respuesta secundarias, aunque se trata de un aspecto que puede ser vital para algunos pacientes. A pesar de lo fácilmente visible que es el pterigión, no todos los autores analizan el aspecto estético en los resultados, quizás por lo subjetivo de ésta evaluación o por el desconocimiento de la clasificación propuesta por Prabhasawat et al ⁶³ desde 1997. Kuçukerdonmez et al ⁴⁶ plantea el éxito cosmético bueno (calidad 1 y 2) con el autoinjerto conjuntival; demostrado por el hecho que el porcentaje total de autoinjerto conjuntival que alcanza calidad 3 a los 16 meses es menor que con el injerto amniótico, 10.0 % y 21.1 % respectivamente; $p = 0.048$.

Consideraciones en cuanto a la recidiva.

Tanto la técnica de autoinjerto conjuntival con células limbicas y la de injerto de membrana amniótica se basan en la importancia de un limbo sano y se reconstruye la función de las células del limbo como barrera y de esta forma previenen la invasión fibrovascular de la conjuntiva en la córnea. La teoría de un limbo sano ha ganado cada vez más adeptos. ¹²²⁻¹²⁶

El pterigión tiene una etiopatogenia multifactorial y la cirugía es el pilar principal de su tratamiento. La búsqueda de una técnica eficaz para la cirugía del pterigión ha sido una preocupación constante de los oftalmólogos, que resuelva su principal complicación, la recidiva. ¹²⁷⁻¹³¹

Se considera que para evitar la recidiva del pterigión, existen diversos factores en la técnica quirúrgica que son importantes. El que más destaca es el tener un lecho corneal liso y una superficie reestablecida tan rápidamente como sea posible, para reducir la irritación y, por consiguiente, acelerar el proceso de epitelización. Otros factores a tener en cuenta son una esclera paralimbar al descubierto de alrededor de 1-1,5mm y la eliminación del exceso de tejido ^{132, 133}, eliminar toda la tenon con cuidado de no seccionar el músculo recto ni su

tendon y sobre todo preservación de la conjuntiva normal. El correcto posicionamiento injerto de conjuntiva en especial colocar limbo con limbo, no invertir el injerto, válido en ambos injertos y el lecho escleral con pequeño o ningún cauterio, durante el procedimiento ha sido sugerido para evitar una respuesta inflamatoria exagerada. ^{134 - 136}

El tratamiento preoperatorio antiinflamatorio permite llevar en mejores condiciones al paciente y disminuir la recidiva, pero no todos los autores, tienen esta práctica. ¹³⁷ Consideramos que éste aspecto pueda influir en la baja tasa de recidiva en comparación con la tasa reportada por otros autores.

Otro aspecto importante es el cumplimiento del tratamiento postoperatorio con un buen control de la inflamación. Se recomienda el uso de esteroides de depósito como la triancinolona o la metilprednisolona. ⁶³ Yaisawang et al ¹³⁸ encontró una tasa de recidiva alta en pacientes que recibieron tratamiento tópico postoperatorio corticosteroideo inadecuado. Sin embargo, la tasa de recidiva disminuía de 14.8% a 4% cuando se excluían los pacientes con la terapia del corticosteroidea inadecuada. El estudio concluye que el uso de los corticosteroides tópicos postoperatorios reduce la tasa de recidiva del pterigión.

Dentro de los cuidados postoperatorios es importante el uso de espejuelos oscuros para la protección de la R.U.V, recomendaciones que no siempre son seguidas por los pacientes. Las condiciones ambientales a las que se exponga el paciente después de la cirugía (por ejemplo, condiciones de trabajo inadecuados con polvo, calor o exposición al sol), pueden contribuir al éxito o fracaso de la modalidad de tratamiento que se haya elegido. En ocasiones es recomendable un cambio de puesto de trabajo. ⁵⁶

Además se recomienda el uso de viscoelástico para proteger las células de Stem, De la Torre et al ⁸⁸ plantea una serie de 82 pacientes los cuales se siguieron por 6 meses y hubo 0% de recidivas, el utilizó como técnica quirúrgica la asociación del Injerto Conjuntival

más el uso intraoperatorio de mitomicina C al 0.04% durante 1 minuto, protegiendo simultáneamente el limbo con viscoelástico. En nuestro estudio colocamos un colchón de viscoelástico con esta finalidad; además por el efecto secundario coagulante, permite disminuir al máximo la diatermia y menor agresión o traumatismo quirúrgico, así como una técnica más depurada.

También se debe tener en cuenta el estado de la película lagrimal del ojo,¹³⁰ ya que la falta de lubricación puede dificultar la cicatrización del ojo, y el estado de la conjuntiva alrededor del ojo afectado y del ojo contralateral cuando se programan autoinjertos conjuntivales. Por tanto debe incluirse dentro del tratamiento postoperatorio el uso de lágrimas artificiales y su dosificación de acuerdo a las características individuales de los pacientes.

Además, se deberían contemplar los antecedentes quirúrgicos tanto las cirugías previas como las futuras (trabeculectomía, catarata, etc.) antes de sacrificar tejido y así se ayuda a prevenir futuras complicaciones. Una alternativa válida utilizada en nuestro trabajo es la toma de la conjuntiva bulbar inferior.^{85, 57}

Farrah et al¹¹³ subraya que la curva de aprendizaje y la experiencia del doctor con las diferentes técnicas quirúrgicas van a tener una gran relevancia en las variaciones que haya en los porcentajes de éxito. Cirujanos que han ejecutados más cirugías de pterigión presentan una tasa de recidiva menor, lo cual sugiere un efecto de curva de aprendizaje, por lo cual los residentes se asocian con mayor tasa de recidiva. Posibles motivos para la variación en el éxito puede estar en la selección de los casos y variabilidad en las técnicas quirúrgicas. Para comparar los resultados de diferentes técnicas quirúrgicas en el pterigión deben ser llevadas a cabo por el mismo cirujano a lo largo del estudio.¹³¹

Con la técnica de injerto conjuntival no se han encontrado grandes complicaciones, su

única limitación es que no haya disponibilidad de conjuntiva sana en el ojo afectado o en el contralateral, o cuando se prevea la realización de cirugía del glaucoma, en cuyo caso la técnica no es aplicable, a menos que se tome conjuntiva bulbar inferior o del ojo contralateral.^{103, 129}

Aunque este estudio muestra que los injertos de la membrana amniótica son ligeramente menos eficaces que los injertos de conjuntiva reduciendo las recidivas después de la escisión del pterigión, esta técnica pudiera ser considerada como una alternativa en el manejo quirúrgico del pterigión y aún más si se considera que la técnica de la esclera desnuda sola tiene una inaceptable recidiva y las complicaciones relacionadas con los tratamientos coadyuvantes (antimetabolitos como la mitomicina-C y la betaterapia) son de moderada a elevada gravedad.¹³⁹⁻¹⁴¹ También puede considerarse que el injerto de la membrana amniótica es la primera elección en los pterigiones bilaterales, con compromiso conjuntival avanzado y difuso (la bi-cabeza).^{142, 143}

Conclusiones del ensayo clínico.

- o La técnica de injerto conjuntival autólogo se asocia con una tasa de recidiva menor y por tanto con una mayor eficacia.
- o El injerto de membrana amniótica es una técnica quirúrgica alternativa en la cirugía de pterigión primario.
- o El tiempo al que aparece la recidiva es igual en ambos grupos.
- o Las complicaciones transoperatorias y postoperatorias fueron mínimas y de gravedad leve.
- o El aspecto estético más favorable predominó en ambos grupos de tratamiento.
- o La agudeza visual postoperatoria mejoró en promedio significativamente en ambos grupos.
- o El astigmatismo postoperatorio presentó mejoría clínica en un 60,6% de forma global

en ambos grupos.

- o Las suturas de seda y nailon se asocian con igual tasa de recidiva.
- o Al realizar analisis multivariado, la gravedad de las complicaciones es la única que se relaciona con la ocurrencia de recidivas.

Capítulo II

Revisión sistemática y metanálisis sobre técnicas quirúrgicas para el tratamiento de pterigión primario.

Capítulo II – REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS SOBRE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE PTERIGIÓN PRIMARIO.

El término *meta-análisis* fue introducido por primera vez en 1976 dentro del campo de las ciencias de la educación, para designar "todo análisis estadístico de una gran colección de resultados de la literatura individual, con el propósito de integrar los resultados". ¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Se realizan miles de cirugías anuales de pterigión en diferentes lugares del mundo ya que la enfermedad tiene una prevalencia de hasta un 10%. ³ Al menos en países desarrollados, el pterigión representa un inconveniente estético serio además de los problemas de la visión que lo acompañan. ^{68, 101}

Realizar la exéresis simple del pterigión no representa una dificultad técnica mayor, la principal complicación es que, una vez operado, la recidiva es más frecuente en un tiempo relativamente corto si la técnica quirúrgica no incluye tratamiento adyuvante. ¹¹⁰ Los porcentajes de recidiva en estudios comparativos con la técnica de esclera desnuda entre los diferentes autores varían por ejemplo Kilic et al ⁸⁶ reporta 27 %; Mikaniki et al ³⁹, 21 %, Fernández et al ⁴⁰, 33 %; Shultz et al ⁴¹, 93,2 %, Singh et al ⁴², 52 %; Gupta et al ⁴³, 70 %. Los autores anteriormente mencionados realizaron un seguimiento de al menos un año como promedio. De modo que la recidiva, ha sido el hilo conductor del desarrollo de técnicas quirúrgicas para la solución de esta enfermedad oftalmológica. ^{88, 89}

Hoy se conoce que se han desarrollado más de 10 técnicas quirúrgicas para el pterigión y constantemente se perfeccionan. Sobrepasan los 2000 artículos encontrados sobre pterigión. ^{109, 110, 136} A esto se une el antecedente de haberse realizado una revisión sistemática con metanálisis sobre técnicas quirúrgicas para el pterigión primario en 1998, hace 10 años.

⁴⁴Esta revisión incluía la comparación de la esclera desnuda con el uso de Mitomicina C y

autoinjerto de conjuntiva y concluye que no debería utilizarse la técnica de esclera desnuda sola por sus elevadas tasas de recidiva.

De 1998 hasta la fecha se han publicado más de 304 artículos originales que evalúan eficacia de tratamientos quirúrgicos y más de 100 artículos sobre investigaciones en el pterigión sobre aspectos genéticos,¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ histológicos,¹⁵⁰⁻¹⁵⁴ angiográficos,¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ topográficos,^{119, 120} estudios de prevalencia;¹⁵⁸⁻¹⁶¹ así como cultivos in Vitro de células epiteliales,¹⁶² y hasta el uso de pericardio como injerto en la cirugía.¹⁶³

De modo que la búsqueda de la mejor técnica quirúrgica o el mejor tratamiento adyuvante continúa siendo un objetivo vigente de la Oftalmología. Constituye el propósito principal de este estudio: evaluar, de forma comparativa, los resultados de distintas intervenciones quirúrgicas para el pterigión primario en pacientes adultos en cuanto a la tasa de recidiva.

Objetivos

General: Evaluar los resultados de las intervenciones quirúrgicas para el pterigión primario, en pacientes adultos; en cuanto a la tasa de recidiva después de cada tratamiento.

Material y método

El universo lo constituyeron todos los artículos publicados sobre tratamientos quirúrgicos del pterigión primario. Para el cumplimiento de los objetivos se realizó en primer lugar una revisión sistemática de la literatura. Para la revisión sistemática se siguieron los pasos que se recomiendan en el Manual 4.1.6. para Revisores de la Biblioteca Cochrane¹⁶⁴ y que se describen a continuación. Los artículos debían ser estudios de investigación, es decir, no se incluían editoriales, trabajos de revisión, cartas al editor u otros tipos de artículos científicos.

Criterios de selección: Los criterios de inclusión de los estudios para esta revisión fueron:

Tipos de estudios: Esta revisión sólo incluyó ensayos clínicos comparativos y aleatorizados.

Tipos de participantes: Los participantes en los ensayos incluidos debían ser personas mayores de 15 años con pterigión primario; sin distinción de sexo, raza, procedencia u ocupación, ni grado de pterigión.

Tipos de intervención: Las intervenciones incluirán todas las técnicas para el tratamiento quirúrgico del pterigión primario: La escisión simple o desnudo solo, escisión más tratamiento adyuvante, cualquiera de lo siguientes: injerto autólogo de conjuntiva o autoplastia conjuntival, injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas, uso de antimetabolitos intraoperatorio como la mitomicina C (MMC independiente de la concentración, o 5-fluoracilo, o doxorubicin, uso de antimetabolitos postoperatorio como la mitomicina C (MMC), o 5-fluoracilo, beta-irradiación postoperatoria, injerto de membrana amniótica (AMT), injerto de membrana amniótica AMT en la combinación con MMC, injerto autólogo de conjuntiva en la combinación con MMC.

Tipos de medidas de resultados: La medida del resultado principal será la recidiva de pterigión.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron los estudios retrospectivos, y de los prospectivos: las series de casos, los estudios no comparativos y los comparativos no aleatorizados de pterigión primario, los estudios de pterigión recidivante de cualquier grado. Además se excluyeron los estudios que no separan los resultados de los pterigión primario y

recidivante, y los estudios anteriores a 1998.

Obtención y análisis de datos: El proceso de recogida fue doble mediante el cual dos evaluadores independientes seleccionaron los estudios que cumplieron los criterios de inclusión y un tercer evaluador evaluó las discrepancias y buscó el consenso. De los trabajos que resultaron seleccionados se procedió a buscar el texto completo.

Conflictos de interés: no existen.

Revisión Sistemática

Estrategia de búsqueda: La primera etapa de revisión de los resultados de una búsqueda electrónica consistió en la evaluación detallada de los títulos y resúmenes para determinar los artículos que reunían los requisitos predeterminados para ser escogidos. Las fuentes de información utilizadas: MEDLINE, PUBMED, LILACS, MEDCARIB, EBSCO, HINARI, CINAHL, COCHRANE, MEDSCAPE, SIGLE.

Las palabras claves para cada base de datos consultada serán: para bases de datos en inglés (pterygium and excision) y para bases en español (pterigión, y exéresis). La búsqueda decidimos limitarla el año, luego al de 1998-2008. No existen limitaciones de idioma, a excepción del chino. Fecha de última revisión significativa abril 2008.

La búsqueda arrojó un total de 2077 artículos (de Medline 1886 y de Lilacs 142, MedCarib13, Scielo 22, Sigle 78, Cinahl 20, Cochrane 322, E.B.S.C.O 2077) a partir de los cuales se inició la selección de los artículos. Si al examinar la información disponible se podía determinar que un artículo no cumplía los criterios de inclusión, el artículo se rechazaba. Sí, a criterio del revisor, el título o el resumen del artículo ofrecían dudas que impedían rechazarlo definitivamente, se buscaba el texto completo del artículo. Las discrepancias acerca de si un ensayo debía incluirse o no en la revisión se resolvían

mediante discusión con un tercer evaluador hasta llegar a consenso. Se buscó seleccionar los artículos que cumplieran con lo referido antes en cuanto a objetivos del trabajo, criterios de inclusión y exclusión. También se realizó el proceso de rastrear las referencias de un artículo a otro denominado "buscar perlas" (pearling) método de la ascendencia o de concatenación de citas.

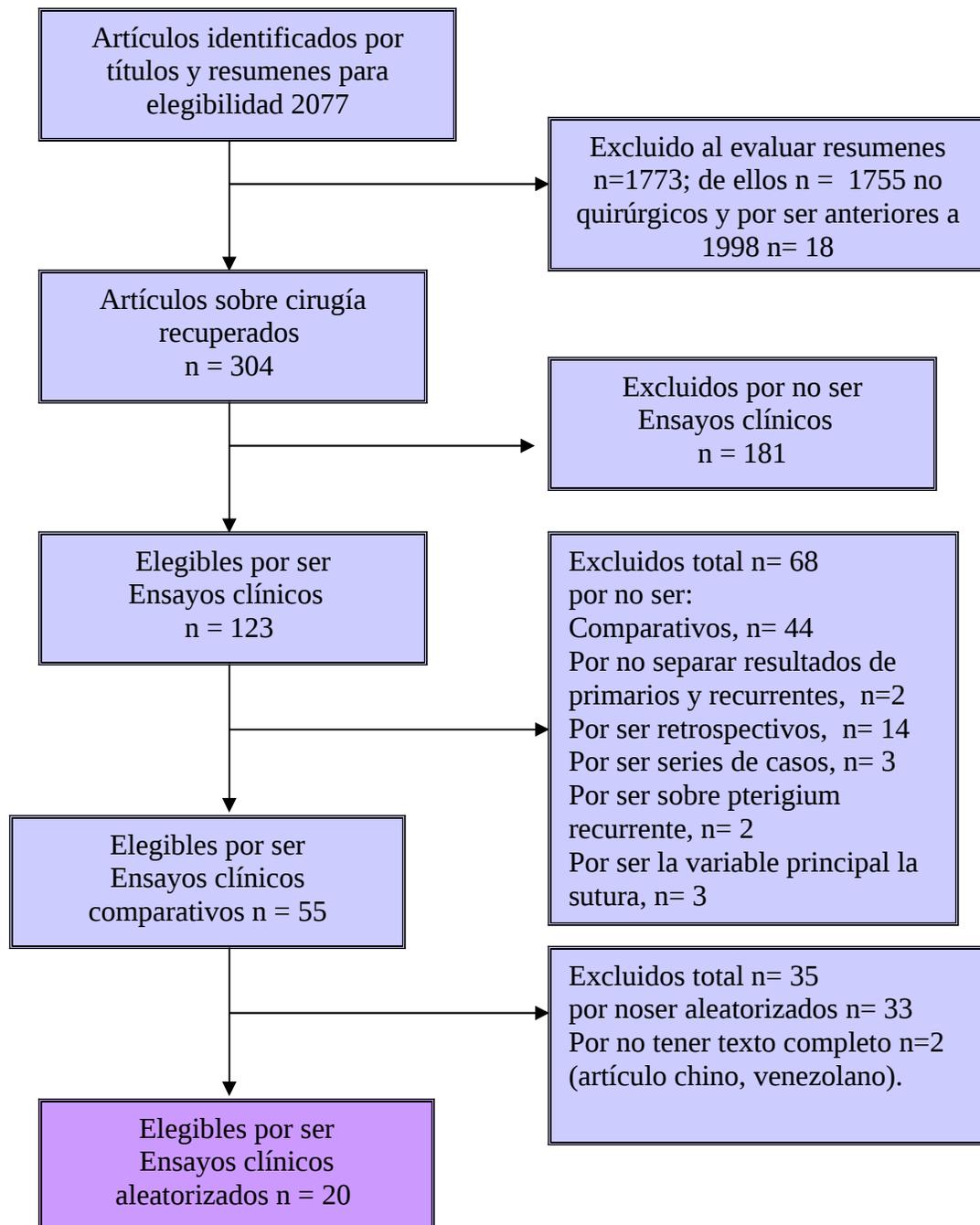


Figura 3. Diagrama de flujo de revisión sistemática

La primera selección consistió en una minuciosa revisión de los títulos y los resúmenes, se rechazaron 1755 artículos (84.4 %) debido a que no se trataba de técnicas quirúrgicas y 249 (11, 98 %) trabajos que no eran ensayos clínicos controlados. Se procedió entonces a la búsqueda de los textos completos de los 55 trabajos restantes. Se logró acceder a éste en 53 artículos (96 %) y de éstos se rechazaron 33 artículos (62,3 %) en los que se corroboró que no se cumplía alguno de los criterios de selección adoptados. De modo que el trabajo final fue realizado con 20 artículos. Los dos artículos a cuyo texto completo no se logró acceder fueron: uno de una revista china, y otro de una venezolana, ambos del 2002.

La figura 3, diagrama de flujo de Revisión sistemática, muestra el proceso de búsqueda y selección de artículos y en el anexo 7 se muestran los que finalmente se incluyeron.

Calidad metodológica

La calidad metodológica de cada artículo se evaluó a partir de los criterios expuestos por la llamada Declaración CONSORT (**Normas Consolidadas para la Publicación de Ensayos Clínicos**).¹⁶⁵ Se señalan en este trabajo cuáles deben ser los aspectos básicos que debe tratar un artículo que reporte un ensayo clínico controlado y aleatorizado en el anexo 8 y cuáles son los elementos metodológicos que deben estar presentes para considerarlo de buena calidad metodológica. Se aplicaron además 3 acápite más sobre la cirugía según Jimenez¹⁶⁶ que son: categoría del cirujano, tratamiento preoperatorio y postoperatorio. Cada uno de

estos aspectos contiene varios elementos que dan origen a los 25 criterios que se desglosan en el anexo 9 y 10.

Además de utilizar dos revisores que evaluaron la calidad según los criterios CONSORT, se realizó una prueba piloto sobre una muestra de artículos, que permitió uniformar los criterios de clasificación de los artículos. Los dos revisores evaluaban los mismos artículos de forma independiente y las discrepancias se discutían con un tercer evaluador hasta llegar a consenso. Con el fin de enlazar la experiencia en el contenido temático del estudio con la experiencia metodológica, un revisor era un especialista en oftalmología (autora) y el otro era especialista en bioestadística. Jadad et al ⁷⁵ en su libro recomienda este tipo de vínculos entre los revisores. En el anexo 11 se muestra la evaluación de la calidad metodológica de cada artículo incluido.

El resultado de la evaluación se clasificaba en tres categorías ¹⁶⁴ como: Bajo riesgo de sesgo (los posibles sesgos tienen poca probabilidad de afectar los resultados). Si cumple al menos 4 de los criterios siguientes, (considerados mayores) 8, 9, 10, 11, 13, 24 y 25 del consort y 13 de los criterios menores, a saber (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23). Riesgo moderado de sesgos (los sesgos posibles originan alguna duda sobre los resultados). Los que cumplen 3 de los criterios mayores y al menos 12 de los menores. Riesgo alto de sesgos (los sesgos posibles debilitan seriamente la confianza en los resultados). El resto de los artículos.

Después de haber realizado todos estos pasos de la revisión sistemática se procedió a evaluar si había datos suficientes para realizar el metanálisis.

Metanálisis

Con los 20 artículos escogidos de manera definitiva se procedió a evaluar la posibilidad de

emplear metanálisis para resumir la información comparativa entre las técnicas. Se buscaron entonces los artículos que evaluaban las mismas técnicas quirúrgicas con el mismo tipo de resultados. Las técnicas consideradas fueron las siguientes: la esclera desnuda, el injerto de conjuntiva, el injerto de membrana amniótica, el uso de mitomicina intraoperatoria.

Se encontró que sólo dos estudios evaluaban más de dos técnicas a la vez. Por tanto, no era posible reunir información de más de dos estudios que evaluaran las mismas tres o más técnicas y se procedió a identificar los estudios que evaluaban las mismas dos técnicas. En ese caso se encontraban 18 estudios: 6 estudios comparaban el injerto conjuntival con el injerto de membrana amniótica, 5 estudios comparaban el injerto conjuntival con el uso de mitomicina intraoperatoria, 3 estudios comparaban el injerto conjuntival con la esclera desnuda y 4 estudios comparaban el uso de mitomicina intraoperatoria con la técnica de esclera desnuda. De manera que podían realizarse 4 metanálisis con cada medida de efecto.

En todos los casos el metanálisis se realizó con los siguientes pasos. Primero se evaluaba la heterogeneidad de los resultados de los artículos incluidos y si no se rechazaba la hipótesis de homogeneidad, se procedía a la búsqueda del indicador común de efecto y su significación estadística. Se evaluaba también la posible existencia del sesgo de publicación y se realizaba análisis de sensibilidad.

Valoración de heterogeneidad: Una de las pruebas más convenientes para valorarla es la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird, preferida por cuestiones de validez y sencillez computacional. Las pruebas de homogeneidad son análisis estadísticos formales para examinar si la variación observada en los resultados del estudio es compatible con la variación esperada únicamente por azar. Mientras más significativos sean los resultados de la prueba (el valor p sea más pequeño), es más probable que las diferencias observadas no sean debidas únicamente al azar.

Síntesis de los resultados

Debido a que la variable de respuesta principal era la tasa (o porcentaje) de recidiva al año, se decidió utilizar el riesgo relativo o cociente entre tasas de recidiva de las dos técnicas comparadas y la diferencia de riesgos o diferencia entre las tasas de recidiva. Ambas constituyen maneras de identificar la diferencia entre las dos técnicas y en cierto sentido, son equivalentes pero si bien el cociente de riesgos evalúa la magnitud de la diferencia (cuántas veces mayor es una que la otra) la diferencia absoluta entre las tasas de recidiva ayuda a identificar qué parte del riesgo o tasa de recidiva se debe al tratamiento mejor.

Sesgo de publicación.

Para evaluar la existencia de Sesgo de Publicación se utilizaron las pruebas de Begg y Egger, y gráficos correspondientes (gráfico de embudo y de Egger). Una manera de investigar si una revisión está afectada por un sesgo de publicación consiste en preparar un "gráfico de embudo" (funnel plot) y examinar si tiene signos de asimetría. El gráfico se basa en la suposición de que los estudios que tendrían mayor probabilidad de no ser publicados serían los que no muestran diferencias (estudios "negativos"), sobre todo si eran de pequeño tamaño. Inversamente, si hubiera sesgo de publicación, entre los estudios pequeños (en los que hay mayor probabilidad de que se alteren los resultados por azar) se tendería a publicar los que mostraran diferencias. En principio, en una comparación entre dos opciones terapéuticas, los diferentes ensayos clínicos realizados sobre una misma cuestión deberían producir estimadores de diferencias (en forma de razón de ventajas o de riesgo relativo) para cada ensayo que se agrupasen alrededor de un estimador central, y mostrarían tanta mayor dispersión alrededor de este valor cuanto más pequeño fuera su tamaño, de modo que si se representara una gráfica que en el eje de ordenadas se registre el número de pacientes en cada ensayo y en el eje de abscisas la magnitud del riesgo relativo, la nube de puntos se distribuiría en forma de embudo invertido.

Análisis de sensibilidad

El Análisis de Sensibilidad se realizó estimando el cambio que se producía en el efecto global cuando se eliminaba cada artículo. Se ilustraron los resultados con el llamado “gráfico de influencia”.

Resultados

Del total de 20 artículos incluidos, 18 fueron incluidos en algún tipo de metanálisis, los cuales se listan en el anexo 7. Se evaluaron con metanálisis las siguientes comparaciones:

Injerto conjuntival con membrana amniótica: n=6 artículos

Injerto conjuntival con mitomicina C: n= 5 artículos

Injerto conjuntival con esclera desnuda: n= 3 artículos

Esclera desnuda con mitomicina C intraoperatoria: n= 4 artículos

En el anexo 12, el primer metanálisis compara las tasas de recidiva de la técnica de injerto conjuntival con el injerto de membrana amniótica. Se incluyeron 6 estudios, que se corresponden con los números 2, 5, 8, 14, 15, 21, con un total de 734 pacientes. En el análisis de la heterogeneidad, como se observa en el gráfico y en la prueba de Dersimonian y Laird's, no se rechaza la homogeneidad, por tanto, se procede a buscar el indicador de efecto común. El análisis de efectos fijos nos permite concluir que el tratamiento de pterigiectomía más injerto conjuntival resultó significativamente más eficaz que el tratamiento con injerto de membrana amniótica. Sin embargo el resultado global con el análisis de efectos aleatorios el RR no resulta significativo. De cualquier forma la estimación puntual del RR global es 0,5, lo que indica que la tasa de recidiva con técnica de injerto conjuntival es menor que la tasa de recidiva con el injerto de membrana amniótica.

Esta última técnica tiene el doble de las recidivas que se presentan con la técnica con injerto conjuntival.

En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación, en el gráfico solo un artículo se observa sobre la línea que delimita el “embudo”. La prueba de Begg no arroja un resultado significativo $p=0,2597$. Con la prueba de Egger, más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis de ausencia de sesgo ($p = 0,6714$). No parece probable que los resultados sean equívocos debido a un sesgo de publicación.

El análisis de sensibilidad realizado con nuestros estudios pone de manifiesto que no se producen cambios relativamente importantes al eliminar algunos artículos, excepto el 5. éste artículo tiene calidad alta, como se demuestra en el anexo 11.

En el Anexo 13 se realiza el análisis de las diferencias de riesgos se encuentra heterogeneidad la ($p= 0.0006$) con un Coeficiente RI 0.8073 debida sobre todo, como se observa en el gráfico de Galbraith, al estudio 8 que se separa del resto y se coloca fuera de la franja que indica la homogeneidad. El modelo de efectos fijos señala una diferencia combinada igual a 0,05 (5%) significativamente distinta de 0 y favorable a la técnica 1 en los efectos aleatorios, la diferencia combinada no alcanza la significación estadística pero continúa favoreciendo a esta técnica. En este caso un sesgo de publicación sí podría estar presente según el gráfico de embudo, algo que no se evidencia cuando se analiza el RR como medida de efecto, pero la prueba de Egger no se muestra significativa. El análisis de sensibilidad no muestra cambios importantes al eliminar ninguno de los estudios. La diferencia entre las tasas de recidiva se mantiene entre 3 y 8 %.

En el anexo 14, el segundo metanálisis compara la tasa de recidiva de la técnica de injerto conjuntival con el uso de mitomcina C. Se incluyeron 5 estudios que se corresponden con los números 3, 4, 7, 14, 17, con un total de 411 ojos. En el análisis de la heterogeneidad, no se rechaza la hipótesis nula de homogeneidad ($p = 0,2895$). Cuatro de los estudios muestran

un estimado del RR favorable a la técnica de injerto conjuntival pero solo en el estudio 7 el RR se muestra significativamente menor de 1. En el estudio 17 el RR favorece al tratamiento de pterigiectomía mas uso de mitomicina pero no es significativo. El RR combinado favorece al tratamiento con autoinjerto conjuntival pero no alcanza la significación (RR = 0,64 para efecto fijos y 0,62 para efectos aleatorios). Los gráficos de embudo y de Egger no muestran elementos que indiquen sesgo de publicación. En el análisis de sensibilidad no aparecen cambios importantes al excluir ninguno de los estudios.

En el análisis de la diferencia entre tasas de recidiva (diferencia de riesgos) en el Anexo 15 no se rechaza la homogeneidad y la diferencia combinada es solo significativa para el modelo de efectos fijos. En ambos casos la tasa de recidiva es menor con el uso de la técnica de injerto conjuntival pero la diferencia es pequeña (5%) aunque el Intervalo de confianza del 95% tiene 10% como límite superior para esa diferencia.

En el análisis de la sensibilidad se observa que la eliminación de los estudios 7 ó 4 no conduciría a un cambio importante en la magnitud de la diferencia pero sí se perdería la significación estadística, esto se observa bien en el gráfico de influencia.

En el anexo 16 el tercer metanálisis compara el injerto conjuntival con la esclera desnuda y se incluyen tres estudios: el 10, 16, 17. En esta comparación se rechaza la hipótesis de homogeneidad ($p=0,0012$), la simple inspección visual nos permite observar que en el gráfico de L'Abblé, que es más específico para los ensayos clínicos, el trabajo 17 está por encima de la línea bisectriz y el resto de los estudios por debajo, separados, lo que indica efectos contradictorios de los diferentes estudios. De modo que, un estimado combinado aquí pierde sentido. No obstante se destaca que el estudio 16 tiene más de 4 veces el número de participantes de cualquiera de los otros dos artículos ($n=415$); este hecho, le confiere un valor extraordinario a este estudio donde el injerto conjuntival mostró mucha más eficacia en prevenir la recidiva que la esclera desnuda (RR= 0,04 IC 95%: 0,01-

0,11), la tasa de recidiva de la esclera desnuda fue 9 veces la que se presentó con el injerto conjuntival. El análisis de sensibilidad también pierde sentido cuando hay tanta heterogeneidad en los estudios.

Al evaluar el efecto como diferencia de riesgos (o tasas de recidiva) en el Anexo 17 se rechaza de nuevo la homogeneidad entre los estudios, en el Gráfico de L'Abbé se observa que no cambia el sentido de la diferencia entre los estudios pero el tamaño de la diferencia de tasas es muy distinto de un estudio a otro. Sin embargo, tanto el modelo de efectos fijos como el de efectos aleatorios señalan una diferencia de tasas mayores de 25 % ($p < 0,005$). El gráfico de embudo sugiere la existencia de algún sesgo de publicación pero la Prueba de Egger no rechaza la hipótesis de que no existe este tipo de sesgos. El análisis de sensibilidad no indica cambios en el sentido de las diferencias.

En esta comparación resulta clara la superioridad de la técnica del injerto conjuntival sobre la técnica de la esclera desnuda en cuanto a diferencia de tasas y cociente de tasas.

En el anexo 18, el cuarto metanálisis compara el uso de la mitomicina C con la esclera desnuda y se incluyen cuatro estudios el 11, 12, 13, 17. No se rechaza la homogeneidad y la simple inspección visual nos permite observar que no hay heterogeneidad en el sentido de los efectos encontrados. La n total es de 206 con similitud en los tamaños de muestras que oscilan entre 38 y 60 paciente. El RR combinado, igual que los RR individuales favorecen claramente al uso de Mitomicina C ($RR=0,3$, IC 95 %: 0,17-0,5 para efectos fijos). En el análisis de sensibilidad no se observan cambios importantes en el RR combinado al excluir ninguno de los estudios.

Al analizar las diferencias de riesgos en el anexo 19 se rechaza la hipótesis de homogeneidad, la diferencia entre tasas de recidiva favorece a la mitomicina C en los cuatro estudios pero el valor de esa diferencia está entre 20 y 65%. Tanto el modelo de

efectos fijos como el de efectos aleatorios señalan a la esclera desnuda como una técnica que tiene muchas más recidivas que el uso de mitomicina C. En ambos modelos la estimación de la diferencia combinada señala 40% más de recidiva en el grupo con esclera desnuda. No se rechaza la hipótesis de que no existe sesgo de publicación aunque el gráfico de embudo sugiere su existencia. En el análisis de sensibilidad al mayor cambio lo produce la eliminación del estudio 12 pero no conduce a un cambio en la significación estadística de la diferencia de tasas.

En la tabla 13 se resumen los resultados de todos los metanálisis para las variables riesgo relativo y diferencias de riesgo.

Tabla 13. Resumen de resultados de metanálisis. RR y las diferencias de riesgo.

Técnicas comparadas	Efectos	RR	IC 95%	p	Dif. de tasas (%)	IC 95%	p
Injerto de membrana amniótica vs. técnica de injerto conjuntival	Fijos	1,92	1,22- 3,03	p<0,05	5%	1% , 9%	p<0,05
	Aleatorios	1,82	0,9 – 3,57	NS	7%	-2%, 16%	NS
Uso de mitomocina C vs.	Fijos	1,56	0,74 – 3,23	NS	5%	0,2%, 10%	p<0,05

técnica de injerto conjuntival	Aleatorios	1,61	0,69 – 3,70	NS	5%	-1,5%, 11%	NS
Esclera desnuda vs. injerto conjuntival	Fijos	5,88	3,03 – 12,05	p<0,05	33%	27%, 39%	p<0,05
	Aleatorios	4,55	0,72 – 33,3	NS	29%	11% , 46%	p<0,05
Esclera desnuda vs. mitomicina C	Fijos	4,17	2,33 – 7,69	p<0,05	43%	33%, 54%	p<0,05
	Aleatorios	4,35	2,22 – 6,17	p<0,05	41%	21%, 61%	p<0,05

Discusión

El número de publicaciones científicas ha experimentado en los últimos años un crecimiento tan notable que sobrepasa la capacidad de los sistemas de control de calidad científicos y, probablemente, la de los especialistas para valorar, interpretar y asumir críticamente sus resultados.¹⁴⁹ Ante la enorme cantidad de artículos originales, y dado que la evidencia científica no es fruto del resultado de un único esfuerzo investigativo sino de la integración y la replicación de los resultados de distintos estudios, surge la necesidad de realizar revisiones críticas integradoras de la literatura médica. Muy raramente un único estudio ha contribuido de forma definitiva al avance del conocimiento biomédico. Contrariamente, es frecuente encontrar estudios con objetivos similares que presentan resultados poco homogéneos o, incluso, contradictorios.^{167, 168}

Desde sus inicios en el ámbito de la Medicina, el metanálisis se ha utilizado mayoritariamente para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Las revisiones puestas al día de forma continuada, tales como las ofrecidas por la Cochrane Database of Systematic Reviews¹⁶⁴ facilitan el llevar a cabo meta-análisis en este tipo de estudios experimentales. En general, puede decirse que los ensayos clínicos aleatorizados ofrecen una mayor evidencia útil que la que ofrecen los de cohorte, y éstos mejor que la que ofrecen los estudios de casos y controles.¹⁶⁹

Las técnicas metanalíticas se han convertido en instrumentos imprescindibles para la evaluación de la evidencia científica, lo cual ha permitido grandes avances en el

conocimiento de la historia natural de numerosas afecciones y de sus posibles tratamientos.

170

En el caso del tratamiento quirúrgico del pterigión el uso de una revisión sistemática con comparaciones a base de metanálisis estuvo justificado por la gran cantidad de estudios recientes que evalúan y comparan resultados con técnicas distintas. Ya en 1998 Sanchez-Thorin et al ⁴⁴ publicaron una revisión sistemática con metanálisis con el fin de evaluar técnicas quirúrgicas para el tratamiento del pterigión.

A partir de la revisión sistemática realizada por nosotros pudieron realizarse cuatro comparaciones metanalíticas entre dos técnicas. No fue posible realizar metanálisis para comparar tres o más técnicas porque no había estudios suficientes para esto, es decir no encontramos más de un estudio que evaluaran las mismas tres o más técnicas.¹⁰⁵

La comparación entre la técnica de injerto conjuntival (IC) con el injerto de membrana amniótica (MA) arroja se inclina por considerar que la primera se acompaña de una tasa de recidiva menor que la segunda. El riesgo relativo (RR) se encuentra alrededor de 2 pero la diferencia de riesgos o “riesgo atribuible” señala que la técnica de injerto conjuntival evitaría solo entre 5% de las recidivas. Este resultado se obtuvo a partir de 6 estudios y 734 pacientes lo que le brinda una alta credibilidad. En el ensayo clínico (EC) realizado recientemente por nosotros se encuentra un resultado similar, 3% de recidiva a los 6 meses con IC y 5, 4% con MA aunque la diferencia no fue significativa. Se realizó además un quinto metanálisis donde se compara el injerto conjuntival con células límbicas con el injerto de membrana amniótica sólo 3 estudios realizaban dicha comparación con un total de 537 pacientes, la diferencia tampoco fue significativa.

La comparación entre la tasa de recurrencia de la técnica de injerto conjuntival con el uso de mitomicina C (5 estudios y 411 ojos) arroja un estimado del RR favorable a la técnica

de injerto conjuntival pero no se alcanza la significación estadística para el RR estimado (0,64). La tasa de recurrencia es menor con el uso de la técnica de injerto conjuntival aunque la diferencia estimada es pequeña (5 %), lo que señala que la IC solo evitaría 5 % de las recidivas. Un resultado similar al descrito antes cuando se compara la IC con la MA. De modo que la IC se muestra superior a la MA y al uso de mitomicina C (MC) pero solo ligeramente.

Las comparaciones de las IC y la de MC con la técnica que deja la esclera desnuda arrojan resultados muy desfavorables para esta última. No hay dudas de que la técnica de esclera desnuda es inferior a la adición de IC o MC puesto que el riesgo de recidiva está entre 4 y 6 veces mayor con esta técnica que con las otras dos y las diferencias se mueven entre 30 y 40%.

El metanálisis de Sanchez-Thorin et al (S-T) aporta evidencias sobre el riesgo elevado de recidiva del pterigión con la técnica de resección con esclera desnuda cuando la comparó con otras técnicas quirúrgicas disponibles en ese momento. Se estimó aquí que el odds de recidiva (razón recidiva/no recidiva) del pterigión era 25 veces mayor con la técnica de esclera desnuda que con el uso adyuvante de mitomicina C intraoperatoria y 6 veces mayor que con el autoinjerto de conjuntiva. Los RR globales estimados fueron de 2 para la comparación entre esclera desnuda e IC y de 3 para la comparación entre ED y MC. Estos RR son en general ligeramente menores que los nuestros, lo que podría significar que el tiempo ha terminado de corroborar la bondad de las dos técnicas comparadas con respecto a la esclera desnuda. Las diferencias de riesgos encontradas por nosotros son ligeramente menores que las de S-T para estas comparaciones. En el anexo 17 se resume el metanálisis de S-T.

Tabla 14. Resumen de técnicas comparadas en el metanálisis de S-T.

Técnicas comparadas	Efectos	RR	IC 95%	Diferencia de tasas (%)	IC 95%
ED vs IC (2 estudios)	Fijos	2,2569	1,38 - 3,69	38,37%	18,9% - 57,8%
	Aleatorios	2,2569	1,38 - 3,69	37,24%	11,2% - 63,3%
ED vs MMC (4 estudios)	Fijos	3,4164	2,09 -5,58	48,96%	39,2% - 58,7%
	Aleatorios	8,4735	2,10 -34,26	49,63%	34,0% -65,2%

S-T et al recomendaba a los cirujanos y a los investigadores clínicos no utilizar la técnica de resección de esclera desnuda si querían prevenir las recidivas. Pero esta recomendación no fue totalmente seguida por los cirujanos ya que nuestra revisión de estudios aleatorizados en los 10 años después de la publicación de S-T et al, encontró 7 estudios en los que esta técnica se compara con otras. Quizás porque las alternativas existentes no se consideran lo suficientemente ventajosas. El injerto conjuntival autólogo posterior a la exéresis del pterigión ofrece las ventajas teóricas de reconstruir la arquitectura del limbus corneoescleral como barrera, y proveer de células límbicas sanas que faciliten la curación del epitelio corneal pero el tiempo que consume este procedimiento es una limitación de este proceder. El agente antibiótico-antineoplásico Mitomicina C que inhibe selectivamente ADN, ARN celular y síntesis de la proteína, puede disminuir la recidiva pero las complicaciones serias que provoca, limita su uso. La búsqueda de una dosis y concentración ideal para este medicamento así como tiempo de aplicación mínimo de mitomicina C que proporcione menos complicaciones y mayor eficacia del tratamiento, en cuanto a la recidiva, es un problema que debe ser aún resuelto. Según nuestros resultados, hasta el momento ambos procedimientos resultan muy superiores a la esclera desnuda con respecto al efecto principal que se evalúa, la tasa de recidivas. Aunque no se ha realizado un estudio comparativo dirigido a evaluar la relación riesgo/beneficio o costo/beneficio de los procedimientos, todo parece indicar que la esclera desnuda continuará en desventaja si se compara con cualquiera de estas dos alternativas. Una comparación de este tipo entre

Mitomicina C, autoinjerto conjuntival o injerto de membrana amniótica parece necesaria ante el estado actual del conocimiento ya que no hay resultados concluyentes en cuanto a cuál de estos tres procedimientos debería seleccionarse y promoverse en el futuro.

Los períodos de seguimiento y definiciones de recidiva del pterigión también son evaluados de forma diferente entre estudios. Para Sánchez el período de seguimiento fue entre 1 y 33 meses. Las recidivas evidentes ocurrieron a los 1-2 meses normalmente después de la cirugía, un período cubierto por todos los estudios elegibles. Los estudios de Singh et al⁴² y Frucht-Pery et al⁴⁴ incluidos en el metanálisis de S-T informan un total de cuatro casos recurrentes. En nuestro estudio el tiempo de seguimiento debía ser de al menos 1 año; puesto que se ha planteado que el 50% de las recurrencias después de la cirugía de pterigión primario aparecen en el cuarto mes postoperatorio y el 97% de la recurrencia en el primer año.

Otros aspectos del metanálisis deben ser también evaluados.

Tanto en el Metanálisis realizado por S-T et al como en el nuestro, los estudios identificados como elegibles fueron ensayos clínicos aleatorizados^{86, 87}. No obstante se observa que en el presente estudio más artículos (Sánchez 5 artículos, Aragonés 20 artículos) cumplieron los criterios de elegibilidad permitiendo realizar 4 metanálisis.

En ambos casos pocos mantuvieron las normas de calidad recomendadas por la declaración Consort para el desarrollo y publicación de las investigaciones clínicas en esta área. Esto no es una sorpresa, es conocido que solo un bajo porcentaje de lo que se publica alcanza nivel de calidad aceptable.

Si de calidad metodológica se trata, es también conocido que la evaluación de la eficacia de técnicas quirúrgicas se encuentra, en cierto sentido, en desventaja con respecto a la

evaluación de eficacia de medicamentos u otros tratamientos no quirúrgicos.¹⁵⁴ En el texto de Spilker⁸⁸ se señala que en la evaluación de calidad de reportes sobre eficacia de técnicas quirúrgicas habría que añadir otros aspectos además de los concebidos para cualquier estudio de este tipo. La especialización de los cirujanos que practican las técnicas, el tratamiento preo y postoperatorio son algunos de los aspectos que deben considerarse. En el presente metanálisis para evaluar la calidad metodológica utilizamos los 22 acápites del Consort;^{86, 87} y adicionamos 3 acápites de la guía Spilker⁸⁸ para la evaluación de procedimientos quirúrgicos: la especialización del cirujano individual, tratamiento preoperatorio y postoperatorio.

La homogeneidad es un requisito necesario para que los resultados combinados del metanálisis sean confiables. Cuando las muestras no son homogéneas teóricamente se deben tomar los estimados combinados para el enfoque de efectos aleatorios. Pero esto no elimina la falta de confianza derivada de estudios muy heterogéneos. En nuestro metanálisis la falta de homogeneidad se evidenció en una de las comparaciones basada en RR y en tres de las basadas en diferencia de riesgos. En el metanálisis de S-T encontró falta de homogeneidad solo en una de las dos comparaciones basadas en RR. No obstante, nuestros resultados combinados fueron similares para ambos modelos tanto en las comparaciones en las que se rechazó la homogeneidad como en los que ésta no se rechazó.

El perjuicio que origina la posible falta de publicación de ensayos con resultados negativos también es una limitación de cualquier metanálisis. Ni en el metanálisis que presentamos aquí ni en el de S-T se apreciaron evidencias de sesgo de publicación. Pero ya se conoce que la prueba estadística utilizada para evaluar la presencia de este tipo de sesgos presenta baja potencia, es decir que la probabilidad de detectar un posible sesgo de publicación es relativamente baja, especialmente si, como aquí el número de estudios primarios que se considera es pequeño^{98, 99}.

Sin embargo en la actual investigación si existen diferencias significativas con respecto a la seguridad y eficacia de las técnicas quirúrgicas en el pterigion primario y permite concluir que la técnica de injerto conjuntival con células límbicas tiene más bajo riesgo de recidiva postquirúrgica.

Teniendo presente las limitaciones del estudio, nosotros consideramos que el presente estudio tenía el criterio de elegibilidad adecuado para el metanálisis. Nosotros creemos que las diferencias entre los estudios elegibles sólo deben afectar mínimamente los resultados generales y conclusiones de este estudio.

Conclusiones de la revisión sistemática y metanálisis.

- Las técnicas de injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas y la de injerto de membrana amniótica son las técnicas adyuvantes de mayor eficacia en el tratamiento quirúrgico del pterigion primario.
- La técnica de injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas es la que se asocia con menor tasa de recidiva.
- La técnica de aplicación de mitomicina C intraoperatoria es superior a la técnica de esclera desnuda e inferior a la técnica de injerto de conjuntiva con células límbicas.
- La técnica de esclera desnuda es inferior a cualquiera de las otras técnicas evaluadas, al menos en cuanto a tasa de recidiva se refiere.

**CONCLUSIONES
GENERALES
&
RECOMENDACIONES**

CONCLUSIONES GENERALES

- La técnica de injerto conjuntival autólogo presentó una menor tasa de recidiva.
- Las técnicas de injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas y la de injerto de membrana amniótica son las técnicas adyuvantes de mayor eficacia en el tratamiento quirúrgico del pterigion primario.
- La técnica de injerto de membrana amniótica es una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento del pterigión primario.
- Las complicaciones postoperatorias fueron mínimas y de gravedad leve.
- El aspecto estético más favorable predominó en ambos grupos de tratamiento.
- La agudeza visual y el astigmatismo postoperatoria presentaron mejoría clínica.
- La gravedad de las complicaciones se relaciona con la ocurrencia de recidivas.
- La técnica de esclera desnuda es inferior a cualquiera de las otras técnicas evaluadas, al menos en cuanto a tasa de recidiva se refiere.
- La técnica de aplicación de mitomicina C intraoperatoria es superior a la técnica de esclera desnuda e inferior a la técnica de injerto de conjuntiva con células límbicas.

RECOMENDACIONES

- Utilizar como técnica de elección para el pterigión el injerto de conjuntiva con células límbicas tanto de conjuntiva bulbar superior como inferior.
- Generalizar el uso de la membrana amniótica radioesterilizada como una alternativa terapéutica tanto para el pterigión primario como recidivante y contribuir al entrenamiento en esta técnica, la cual es de fácil aprendizaje.
- Recomendamos realizar estudios sobre la incidencia del pterigión en nuestro país y mapa pronóstico de prevalencia en las distintas provincias.
- Estudios de costo/beneficio que permitan arribar a la conclusión de cuál de estas técnicas debería seleccionarse en primer lugar.

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

Referencias Bibliograficas

- 1- Duke-Elder SS. Degenerative and pigmentary changes. En: System of Ophthalmology. 3 rd ed. London: Henry Kimpton; 1977: 569-85.

- 2- Barraquer JI. Etiology pathogenesis, and treatment of the pterygium. In: Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology, Symposium on Medical and Surgical Diseases of the Cornea. St. Louis, MO: CV Mosby; 1980:167-78.
- 3- Cameron ME. Pterygium throughout the world. Charles C. Thomas publisher: Springfield, Illinois, 1965.
- 4-Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK, Tan DT. The prevalence and risk factors for pterygium in adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. *Am J Ophthalmol* 2001 Feb; 131(2): 176-83.
- 5- McCarty CA, et al. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:289-92.
- 6- Balachandra HK. Coral stone landscape and pterygia; is there an association? *Pac Health Dialog*. 2005 Mar; 12(1):81-3.
- 7- Gazzard G, Saw SM, Farook M, Koh D, Widjaja D, S-E Chia, Hong CY, Tan DTH .Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002 December 1; 86(12): 1341 - 6.
- 8-Durkin S R, Abhary S, Newland H S, Selva D, Aung T, Casson R J The prevalence, severity and risk factors for pterygium in central Myanmar: the Meiktila Eye Study.*Br. J. Ophthalmol*. 2008 Jan; 92(1): 25 - 9.
- 9-Luthra R; Nemesure B, Wu SY, Xie SH, Leske MC. Frequency and Risk Factors for Pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*, December 1, 2001; 119(12): 1827 - 32.
- 10-Paula JS, Thorn F, Cruz AA. Prevalence of pterygium and cataract in indigenous populations of the Brazilian Amazon rain forest. *Eye* 2006; 20: 533–6.
- 11-Tan DTH, Chee SP, Dear KGB, *et al*. 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- Coroneo MT. Albedo concentration in the anterior eye -a phenomenon that locates some solar diseases. *Ophthalmic Surgery* 1990; 60-6.
- 13-Walsh JE, Bergmanson JPG, Wallace D, Saldana G, Dempsey H, McEvoy H, Collum LMT. Quantification of the ultraviolet radiation (UVR) field in the human eye in vivo using novel instrumentation and the potential benefits of UVR blocking

hydrogel contact lens. *Br J Ophthalmol* 2001 September 1; 85(9): 1080 - 5.

14- Sliney DH. Geometrical gradients in the distribution of temperature and absorbed ultraviolet radiation in ocular tissues. *Dev Ophthalmol* 2002; 35:40-59.

15- Kwok LS, et al. Prevention of the adverse photic effects of peripheral light-focusing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1501-7.

16-Dushku N, John MK, Schultz GS, *et al.* Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 695–706.

17- Mejía LF, Sánchez JG, Escobar H. Management of primary pterygia using free conjunctival and limbal-conjunctival autografts without antimetabolites. *Cornea*. 2005 Nov;24(8):972-5.

18- Fontenla JR, Vázquez X, Díaz P, Gatell J, Pita D. Membrana amniótica. Características, efectos y aplicaciones en oftalmología. *JANO* 2003 feb; 64: 53-68.

19-Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, Gao YY, Baradaran-Rafii A. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology* 2005; 112: 896-903.

20- Murube J. Early clinical use of amniotic membrane in medicine and ophthalmology. *The Ocular Surface* 2006; 4(3): 7-12.

21-Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Jul; 18(4):308-13.

22-Dadeya S, Malik KP, Gullian BP. Pterygium surgery: conjunctival rotation autograft versus conjunctival autograft. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002 Jul-Aug; 33(4):269-74.

23- Frau Eric. Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta oftalmologica escandinava* 2004; 82:59-63

24-Bhat Pooja; Foster CS. Amniotic Membrane Grafting. *Ophthalmology* 2008 Jan; 7(1): 1–7.

25-Rguez Ares T. Membrana amniótica en enfermedades oculares de la superficie ocular. *Arch Soc Esp*. 2002; 9.

- 26-Forbes J, Collin R, Dart John. Split thickness buccal mucous membrane grafts and β irradiation in the treatment of recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1420-3.
- 27-Titiyal Jeewan S, Ray Manotosh, Sharma Namrata, Sinha Rajesh, Vajpayee Rasik B. Intralamellar Autopatch With Lamellar Keratoplasty for Paracentral Corneal Perforations. *Cornea* 2002; 21(6): 615-8.
- 28- Solomon A, Ellies P, Anderson D, Touhami A, Grueterich M, España E, y colaboradores. Long-term outcome of keratolimb allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002; 109:1159-66
- 29-Wood TO, Williams EE, Hamilton DL, *et al.* Pterygium surgery with mitomycin and tarsorrhaphy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 108-14.
- 30-Alves Mônica; Rosa Stênio Ferreira; Gadioli Daniel et al. Subconjuntival Mitomicin C as adjuvant therapy to surgical treatment of pterygium: preliminary results. *Rev. bras. oftalmol* 2003 jan; 62(1):35-40.
- 31-Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract.* 2004 Oct; 58(10):920-3.
- 32-Camara Jorge G, de la Cruz-Rosas Beverly, Nguyen Ly T. The Use of a Radiofrequency Unit for Harvesting Conjunctival Autografts in Pterygium Surgery. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:165-7.
- 33- Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemo adjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea* 2003; 22(5): 522-6.
- 34- Pherwani A, Vakil V, Eatamadi H, *et al.* Postoperative subconjunctival 5-fluorouracil in the management of recurring pterygium. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 398-9.
- 35- Tassy A, Ribe D. Thiotepe eyedrops to prevent pterygium recurrences. 18 years of utilization. *J. Fr. Ophtalmol*, 1999; 22(2): 215-9.
- 36-Dadeya S, Kamlesh , Khurana C, Fatima S. Intraoperative daunorubicin versus conjunctival autograft in primary pterygium surgery. *Cornea* 2002 Nov; 21(8):766-9.
- 37-Fang QY, Sha XY, Guo LP, Yao DQ, Chen ZQ. Study on microsurgical procedures for pterygium operation and its therapeutic effects. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2007 Oct; 43(10):876-80.

- 38-Müller S, **Stahn J**, **Schmitz K**, **Behrens-Baumann W**. Recurrence rates after pterygium excision with sliding conjunctival flap versus free conjunctival autograft. **Ophthalmologe** 2007 Jun; 104(6):480-3.
- 39-Mikaniki E; Rasolinejad SA. Simple excision alone versus simple excision plus mitomycin C in the treatment of pterygium. *Ann Saudi Med.* 2007 May-Jun; 27(3):158-60.
- 40-Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, *et al.* Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye* 2005; 19:1182–90.
- 41-Jürgenliemk-Schulz Ina M. Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose beta-irradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1; 61(1):311-2.
- 42- Singh G, Wilson M R, Foster C S. Long term follow up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment for pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. *Cornea* 1990; 9: 331-4.
- 43-Gupta VP, Saxena T. Comparison of single-drop mitomycin C regime with other mitomycin C regimes in pterygium surgery. **Indian J Ophthalmol.** 2003 Mar; 51(1):59-65.
- 44-Sanchez-Thorin JC, Rocha G, Yelin JB. Meta-analysis on the recurrence rates after bare sclera resection with and without mitomycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 661-5.
- 45-Memarzadeh F, Fahd AK, Shamie N, Chuck RS. Comparison of de-epithelialized amniotic membrane transplantation and conjunctival autograft after primary pterygium excision. *Eye* 2008; 22, 107–112.
- 46-Küçükerdönmez C; Akova YA; Altinörs DD. Comparison of conjunctival autograft with amniotic membrane transplantation for pterygium surgery: surgical and cosmetic outcome. *Cornea* 2007 May; 26(4):407-13.
- 47-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* 2006; 90: 1476–80.
- 48-Gutierrez Paris P. Pterigi3n recidivante. Presentaci3n de una t3cnica original. T.T.R 1974.

- 49- Serrano Manuel. Tratamiento antirrecurrente del pterigión con tritriolenfosfamida.T.T.R 1975
- 50-Tamayo García J. Cirugía del pterigión. Su evolución. T.T.R 1986.
- 51- Robau Alfonso A. Experiencias en el tratamiento del pterigión con la utilización del colirio thitepa. T.T.R 1978.
- 52- Agramante Centelles I. Autoinjerto corneo-conjuntival en bloque en el pterigión. T.T.R 1990.
- 53-Guardia Bajuelo J. Queratoplastia lamelar periférica en el pterigión primario y recidivante.T.T.R 1978.
- 54- Rodriguez Montero P. Pterigión primario. Comparación de dos técnicas quirúrgicas. T.T.R 1989.
- 55- Alemañy Glez M.T, Padrón Alvarez V, Marín Valdés M.E, García González F. Autoplastía conjuntival en el pterigium primario. Rev Cubana Oftalmol 1996; 9(2).
- 56-Diaz Alfonso L, Machado Hector E, García Alvarez H, Alegre Núñez J. Estudio comparativo de 2 técnicas quirúrgicas para la cirugía del pterigión primario. Rev Cubana Oftalmol. 2000; 13(2):84-92.
- 57-Aragones Cruz B. Estudio prospectivo de trasplante conjuntival con células liméricas o sin ellas, en el *pterygium* primario. *Rev Cub Oft* 2006; 19(2).
- 58-Aragones Cruz B. Utilización de la membrana amniótica radioesterilizada en cirugía de *pterygium*. *Rev Cub Oft* 2006; 19(2).
- 59-Chávez Pardo, Iris; Sanz Pérez, Raúl; Cordovi Carrandi, Silvia; Rodríguez Bencomo, Dania de Jesús. Resultados en el tratamiento quirúrgico del pterigión primario y recidivante. *Arch. méd. Camaguey* 2006 jul.-ago;10(4).
- 60- Molinero Luis M. Metanálisis. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión 2003 marzo.
- 61-Dominguez Glez JJ; León Hdez FA. Epidemiología del pterigión quirúrgico en la Isla de la Palma. *Arch.Soc.Canar.Oftal* 2002; 13.

62- Kheirkhah, Ahmad; Casas, Victoria; Sheha, Hosam; Tseng, Scheffer et al. Role of Conjunctival Inflammation in Surgical Outcome After Amniotic Membrane Transplantation With or Without Fibrin Glue for Pterygium. *Cornea* 2008 Jan, 27(1):56-63.

63- Prabhasawat P, Tesavibul N, Leelapatranura K, Phonjan T. Efficacy of subconjunctival 5-fluorouracil and triamcinolone injection in impending recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2006 Jul; 113(7):1102-9.

64- Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin-C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* 2007 Oct;27(5):281-5.

65- Biswas MC, Shaw C, Mandal R, Islam MN, Chakroborty M. Treatment of pterygium with conjunctival limbal autograft and mitomycin C--a comparative study. *J Indian Med Assoc* 2007 Apr;105(4):200-4.

66-Bozkir N, Yilmaz S, Maden A. Minimally invasive pterygium surgery: A new approach for prevention of recurrence. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Jan-Feb; 18(1):27-31.

67- Castellano AG; Malfatti FA; Zago RJ; Carvalho AC et al. Amniotic membrane transplantation associated with conjunctival autograft for primary pterygium treatment. *Arq. bras. oftalmol* 2005 sept.-oct; 68(5):657-60.

68- Yagmar M, Altan A, Ozcan MD, Sari S, Ersoz RT. Visual acuity and corneal topographic changes related with pterygium surgery. *J Refract Surg* 2005;21:166-70.

69-Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, et al. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. *Cornea* 2004; 23: 330–8.

70- Bahar I, Weinberger D, Gatton DD, Avisar R . Fibrin glue versus vicryl sutures for primary conjunctival closure in pterygium surgery: long-term results. *Curr Eye Res*. 2007 May; 32(5):399-405.

71- Maheshwari S. Effect of pterygium excision on pterygium-induced astigmatism. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51:187-8.

72- Koranyi G, Seregard S, Kopp. Cut and paste: a no suture, small incision approach to

pterygium surgery. *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88:911-914

73- Massaoutis P, Khemka S, Ayliffe W. Clinical outcome study of a modified surgical technique for pterygium excision. *Can J Ophthalmol* 2006; 41:74-8.

74- Spilker B. *Guide to clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 320-9.

75- Jadad AR. *Clinical Trials. A user's guide*. London, BMJ Books 1998.

76- Jung Hyun Park , Jin Wook Jeoung, Won Ryang Wee, Jin Hak Lee, Mee Kum Kim, Jae Lim Lee. Clinical efficacy of amniotic membrane Transplantation in the treatment of various ocular surface diseases. *Contact Lens & Anterior Eye* 2008; 31:73–80.

77- Dupps WJ Jr, Jeng BH, Meisler DM. Narrow-strip conjunctival autograft for treatment of pterygium. *Ophthalmology* 2007 Feb;114(2):227-31.

78-Kase S et al. Expression of p27 and cyclin D1, and cells proliferation in human pterygium. *Br J Ophthalmol* 2007 Jul; 91(7): 958-61.

79- Ooi JL, Sharma NS, Sharma S, Papalkar D, Oakey M, Dawes P, Coroneo MT. Ultraviolet fluorescence photography: patterns in established pterygia. *Am J Ophthalmol* 2007 Jan; 143(1):97-101.

80-Anuch J Patricio; Becker C Daniel. Manejo quirúrgico del pterigium. *Arch. chil. oftalmol* 2004;61(2):51-6.

81- Folliot S, Vabres B, Weber M, Péchereau A. Amniotic membrane transplantation and limbic-conjunctival autograft for recurrent pterygium, either invasive or with optic axis involvement. *J Fr Ophthalmol* 2006 Feb;29(2):169-75.

82-Chandra A, Maurya OP, Reddy B, et al. Amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *J Indian Med Assoc* 2005; 103:364–6.

83- Fernández-Vega Sanz L, Baamonde Arbaiza MB, Fernández-Vega Sanz J. Tratamiento del pterigium recidivante con injerto de membrana amniótica. A propósito de un caso. *Arch Soc Canar Octal*. 2003; 14.

84- Leonard P.K; Tan Donald T.H; Cajucom-Uy HB, Roger W. Autologous cultivated conjunctival transplantation for pterygium surgery. *Am Jophthalm* 2005;139: 611-9.

85-Wong AK, Rao SK, Leung AT, et al. Inferior limbal-conjunctival autograft

transplantation for recurrent pterygium. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48:21–4.

86- Kilic A, Gurler B. The efficiency of limbal conjunctival autografting in pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 365–70.

87- Suárez Pérez J.C, et al. Autoinjerto conjuntival de células límbricas para el tratamiento del pterigion, una alternativa para disminuir la recidiva. *Rev Cub Med Mil* 2007; 36 (2).

88- De la Torre A, Toro L, Ximena Nuñez M. Cirugía de pterigión sin recidivas. *Coloma Med.* 2004; 35:161-3.

89- Levy RL, Naidu S, Jacobson L. Safety and efficacy of the technique of complete tenon's membrane excision and mitomycin C in pterygium surgery. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 105–8.

90- Stangogiannis-Druya E, Martínez M, Paz LE, Márquez K, Stangogiannis-Druya C. Trasplante de membrana amniótica o autoinjerto conjuntival en pterigión nasal recidivantes, Hospital Universitario de Caracas. *Rev.Oftalmol Venez.* 2004; 60(4).

91-Solomon A, Espana EM, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. *Ophthalmology* 2003;110: 93-100.

92- Al Fayed MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2002; 109: 1752–5.

93- Frucht-Pery J, Raiskup F, Ilsar M, *et al.* Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin C for prevention of primary pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1044–50.

94- Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea* 2004; 23:458-63.

95- Katircioglu YA et al. Comparison of Three Methods for the Treatment of Pterygium: Amniotic Membrane Graft, Conjunctival Autograft and Conjunctival Autograft plus Mitomycin C. *Orbit* 2007 Jan; 26, (1): 5– 13.

96- Halit Oguz. Amniotic membrane grafting versus conjunctival autografting in pterygium surgery. *Ophthalmology* 2005; 33 (4) , 447–8.

97-Lani Aisa Haidar; Lani Luiz Alexandre. Transplante autólogo de conjuntiva em pterígio primário. *Arq. bras. oftalmol.* 2005 jan.-fev.; 68(1):99-102.

98- de la Hoz F, Montero JA, Alio JL, Javaloy J, Ruiz-Moreno JM, Sala E. Efficacy of mitomycin C associated with direct conjunctival closure and sliding conjunctival graft for pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*. 2008 Feb; 92(2):175-8.

99-Ibañez-Hdez Miguel A; Ramos Espinosa Karina. Cirugía de pterigium: membrana amniótica vs autoinjerto de conjuntiva. *Rev. Mex. Oft* 2006 enero-feb; 80(1):9-11.

100- Murat Kaya. Vertical conjunctival bridge flaps in pterygium surgery. *Ophthalmic surg laser imaging* 2003 Jul-Aug; 34(4):279-83.

101- Muawyah D. Al-Bdour, Mo'tasem M. Al-Latayfeh et al. Risk factors for pterygium in an adult Jordanian population. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2004; 82: 64–7.

102- Young AL, Leung GY, Wong AK, Cheng LL, Lam DS. A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br.J.Ophthalmol* 2004; 88 (8): 995-7.

103- Aragonés Cruz B. Factores predictivos de recidiva del pterigion primario. *Revista Cubana de Oftalmología* 2008; 21(2).

104- Aragonés Cruz B. Relacion positiva de la radiacion ultravioleta y el pterigion primario. *Revista Cubana de Oftalmología* 2008; 21(2).

105- Keklikci U, Celik Y, Cakmak SS, et al. **Conjunctival-limbal autograft, amniotic membrane transplantation, and intraoperative mitomycin C for primary pterygium.** *Ann Ophthalmol* 2007 Dec; 39(4):296-301.

106- Ma DHK, See LC, Hwang YS, et al. Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. *Cornea*. 2005; 24:141-50.

107-Oguz H, Kilitcioglu A, Yasar M . Limbal conjunctival mini-autografting for preventing recurrence after pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* 2006 Mar-Apr; 16(2):209-13.

108- Rohan W Essex, Grant R Snibson, Mark Daniell, Derek M Tole. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Ophthalmology* 2003; 32 (5): 501–4.

109-Bekibele CO; Baiyeroju AM; Olusanya BA; Ashaye, AO; et al. Pterygium treatment using 5-FU as

adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye* 2008 Jan; 22 (1): 31-4. .

110- Hirst Lawrence W. The Treatment of Pterygium. *Survey of Ophthalmology* 2003 march-april; 48(2).

111- Raiskup F, Solomon A, Landau D, *et al.* Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1425–8.

112- Hui-Kang Ma D, Lai-Chu S, Su-Bin L, Jui-Fang Tsai R. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol.* 2000;84: 973.

113- Farrah JJ, Lee GA, Greenrod E, *et al.* Outcomes of autoconjunctival grafting for primary pterygia when performed by consultant compared with trainee ophthalmologists. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 857–60.

114- Marticorena J, Rodriguez-Ares MT, Tourino R, *et al.* Pterygium surgery: conjunctival autograft using a fibrin adhesive. *Cornea* 2006; 25: 34–6.

115- Wan P, He Z, Wang Z. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in the pterygium excisions with amniotic membrane transplantation. *Yan Ke Xue Bao* 2005 Dec;21(4):105-9.

116- Uy HS, Reyes JM, Flores JD, Lim-Bon-Siong. Comparison of fibrin glue and sutures for attaching conjunctival autografts after pterygium excision. *Ophthalmology* 2005 Apr; 112(4): 667-71.

117- Wong VWY; Rao SK; Lam DSC. Polyglactin sutures versus nylon sutures for suturing of conjunctival autograft in pterygium surgery: a randomized, controlled trial. *Act. Ophth. Scand.* 2007 Sept; 85(6): 658-61.

118- Elisa T Lee *et al.* Visual Impairment and Eye Abnormalities in Oklahoma Indians. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1699-704.

119- **Seitz B, Gütay A, Kühle M, Kus MM, Langenbacher A.** Impact of pterygium size on corneal topography and visual acuity - a prospective clinical cross-sectional study. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2001 Sep; 218(9): 609-15.

120- Cinal A, Yasar T, Demirok A, Topuz H. The effect of pterygium surgery on corneal topography. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:35-40.

121- Walkow T, Daniel J, Meyer CH, *et al.* Long-term results after bare sclera pterygium resection with excimer smoothing and local application of mitomycin C.

Cornea 2005; 24: 378–81.

122- Xi XH, Jiang DY, Tang LS. Transplantation of amniotic membrane and amniotic membrane combined with limbal autograft for patients with complicated pterygium. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2003; 28:149–51.

123- Liu ZG. To improve the surgical level in pterygium. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2007 Oct; 43 (10): 865-7.

124- Miyai T, Hara R, Nejima R, et al. Limbal allograft, amniotic membrane transplantation, and intraoperative mitomycin C for recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2005; 112: 1263-67.

125-Nabawi KS, Ghonim MA, Ali MH. Evaluation of limbal conjunctival autograft and low-dose mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003 May-Jun; 34(3):193-6.

126- Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, et al. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2003; 110:119–24.

127- Viveiros MH; Schellini SA; Candeias J; Padovani CR. Exposure of normal Tenon's capsule fibroblasts from pterygium to 5-fluorouracil and mitomycin C. *Arq Bras Oftalmol* 2007 Jan-Feb; 70(1):73-7.

128- Ucakhan Ömür Ö, Kanpolat A. Combined "symmetrical conjunctival flap transposition" and intraoperative low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 219–25.

129-Küçükerdönmez C, Akova YA, Altinörs DD. Vascularization is more delayed in amniotic membrane graft than conjunctival autograft after pterygium excision. [Am J Ophthalmol](#). 2007 Feb; 143(2): 245-9.

130- Kilic Adil et al. Effect of Pterygium Excision by Limbal Conjunctival Autografting on Tear Function Tests. *Annals of Ophthalmology* 2006; 38(3):235-8.

131- Ti SE, Chee SP, Dear KB, et al. Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:385–9.

132-Avisar R, et al. Pterygium surgery with mitomycin C: How much sclera should be left bare? [Cornea](#) 2003; 22(8): 721-5.

- 133- **Avisar R**, et al .Intraoperative mitomycin C 0.02% for pterygium: effect of duration of application on recurrence rate. *Cornea* 2003 Mar; 22(2):102-4.
- 134-**Ang LP, Chua JL, Tan DT**. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Jul; 18(4):308-13.
- 135-Fajardo M.A, Fajardo Adalís. Alternativa quirúrgica que disminuye las recidivas en cirugía de pterigión. *Rev Med Hondur* 2007; 75:124-7.
- 136-**Sodhi PK, Verma L, Pandey RM, Ratan S**. Comparison between the role of intraoperative mitomycin C and doxorubicin in preventing the recurrence of primary pterygium. *Ophthalmic Res*. 2005 Jan-Feb; 37(1):1-6.
- 137- Aragonés Cruz B. Estudio comparativo de membrana amniótica y mitomicina C en el pterigion recidivante. *Rev Cub Oftal* 2008;21(2).
- 138-**Yaisawang S, Piyapattanakorn P**. Role of post-operative topical corticosteroids in recurrence rate after pterygium excision with conjunctival autograft. *J Med Assoc Thai*. 2003 Jun;86: 215-23.
- 139-Rodríguez JA, Ferrari C, Hernandez GA. Intraoperative application of topical mitomycin C 0.05% for pterygium surgery. *Bol Asoc Med P R* 2004; 96: 100–2.
- 140- **Esquenazi S**. Autogenous lamellar scleral graft in the treatment of scleral melt after pterygium surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 Dec; 245(12): 1869-71.
- 141-Safianik B, Ben-Zion I, Garzozzi HJ. Serious corneoscleral complications after pterygium excision with mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 357–8.
- 142- Arun K. Jain, Reema Bansal, Jaspreet Sukhija. Human Amniotic Membrane Transplantation With Fibrin Glue in Management of Primary Pterygia. A New Tuck-in Technique. *Cornea* 2008; 27:94–9.
- 143- Alemañy González J et al. Usos de la membrana amniótica humana en oftalmología. *Rev Cubana Oftalmol* 2006;19(1).
- 144- Petitti DB. Meta-analysis, Decision analysis, and Cost-Effectiveness analysis. New York: Oxford University Press, 2000.
- 145-Stroup DF, Berlin IA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008–12.

146- Sutton A J, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for Meta-analysis in Medical Research. New York: John Wiley&Sons, 2000.

147- **Vogt J**, et al. Mutation analysis of CHRNA1, CHRN1, CHRND, and RAPS1 genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. **Am J Hum Genet.** 2008 Jan; 82(1):222-7.

148- **Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, Tsai FJ.** Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. **Mol Vis.** 2007 Aug 15;13: 1436-40.

149-**Gao Y, Zhang MC, Peng Y.**Expression of cyclooxygenase-2 in pterygium and effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on human pterygium fibroblasts **Zhonghua Yan Ke Za Zhi** 2007 Oct;43(10):881-4.

150-Bau DT. **Evaluation of transforming growth factor and vascular endothelial growth factor polymorphisms in Taiwan Chinese patients with pterygium.** European Journal Of Ophthalmology 2008 Jan-Feb; 18 (1):21-6.

151-**Chui J. The role of substance P in the pathogenesis of pterygia.** Investigative Ophthalmology & Visual Science 2007 Oct; 48 (10): 4482-9.

152-Adiguzel U et al. **Cyclooxygenase-2 expression in primary and recurrent pterygium.** European Journal Of Ophthalmology 2007 Nov-Dec; 17 (6): 879-84.

153-Tong, L. **Expression of p27 (KIP1) and cyclin D1, and cell proliferation in human pterygium.** British Journal of Ophthalmology 2008 Jan; 92 (1): 157-157, 1/2p.

154-Li W et al. **Down-regulation of Pax6 is associated with abnormal differentiation of corneal epithelial cells in severe ocular surface diseases.** The Journal Of Pathology 2008 Jan; 214 (1): 114-22.

155--Abdiu O et al. **Antiangiogenic activity in tears: presence of pigment-epithelium-derived factor. New insights and preliminary results.** Ophthalmic Research [Ophthalmic Res], 2008; 40 (1):16-8.

156-Bahar Irit; Kaiserman Igor; McAllum Penny; Rootman David; Slomovic Allan. **Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization in Recurrent Pterygium.** Current Eye Research 2008 Jan, 33 (1): 23-8.

157-Li YP. **Preliminary study of vascular mimicry in pterygium.** Chinese Journal Of Ophthalmology [Zhonghua Yan Ke Za Zhi], 2007 Oct; 43 (10): 872-5.

158-Lu P. **Pterygium in Tibetans: a population-based study in China.** *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2007 Dec; 35 (9): 828-33.

159-Ma K. **Prevalence of and factors associated with pterygium in adult Chinese: the Beijing Eye Study.** *Cornea* 2007 Dec; 26 (10): 1184-6.

160-Hussain Arif, Haroon Awan, Daud Khan Mohammed. Prevalence of non-vision-impairing conditions in a village in Chakwal district, Punjab, Pakistan. *Ophthalmic Epidemiology* 2004; 11(5): 413–26.

161-Tan CSH, Lim TH, Koh WP, Liew GC, Hoh ST, Tan CC, AuEong KG. Epidemiology of pterygium on a tropical island in the Riau Archipelago. *Eye* (2006) 20, 908–12.

162-Gutiérrez C Rocío C., et al. Cultivo de Células Epiteliales Limbales en Membrana Amniótica Humana en el Tratamiento de las Quemaduras Corneales por Álcali. *Rev. Oftalmol. Venez.* 2004 abr.; 60(2).

163- Alvarenga Lenio S.; de Sousa Luciene Barbosa; de Freitas Denise.; Mannis Mark J. Efficacy and Safety of Recurrent Pterygium Surgery Using Human Processed Pericardium. *Córnea* 2002 August; 21: 542-5.

164- Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.0* [updated March 2003]. In: *The Cochrane Library 2003: (2)*. Oxford: Update Software. Updated quarterly.

165-Moher David, Schulz Kenneth F, Altman Douglas G, for the CONSORT Group*. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191–94.

166- Jimenez Paneque R., et al. Methodologic Requirements for Assessing Surgical Procedures in Current Medical Literature. *World J Surg.* 2003; 27: 229-33.

167- Kari-Pekka Martimo et al. Effect of training and lifting equipment for preventing back pain in lifting and handling: systematic review. *BMJ* 2008; 336; 429-31.

168-Eric Manheimer et al. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336; 545-9.

169-Bonfill Xavier, Marzo Mercè. *Guías de práctica clínica: tenerlas, que sean de*

calidad y que salgan del armario. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(13):496-7.

170-Rikkert van der Valk, et al. Intraocular Pressure–Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Ophthalmology* 2005; 112:1177–85.

ANEXOS

Anexo 1 – CINTURON DEL PTERIGIÓN, SEGÚN CAMERON

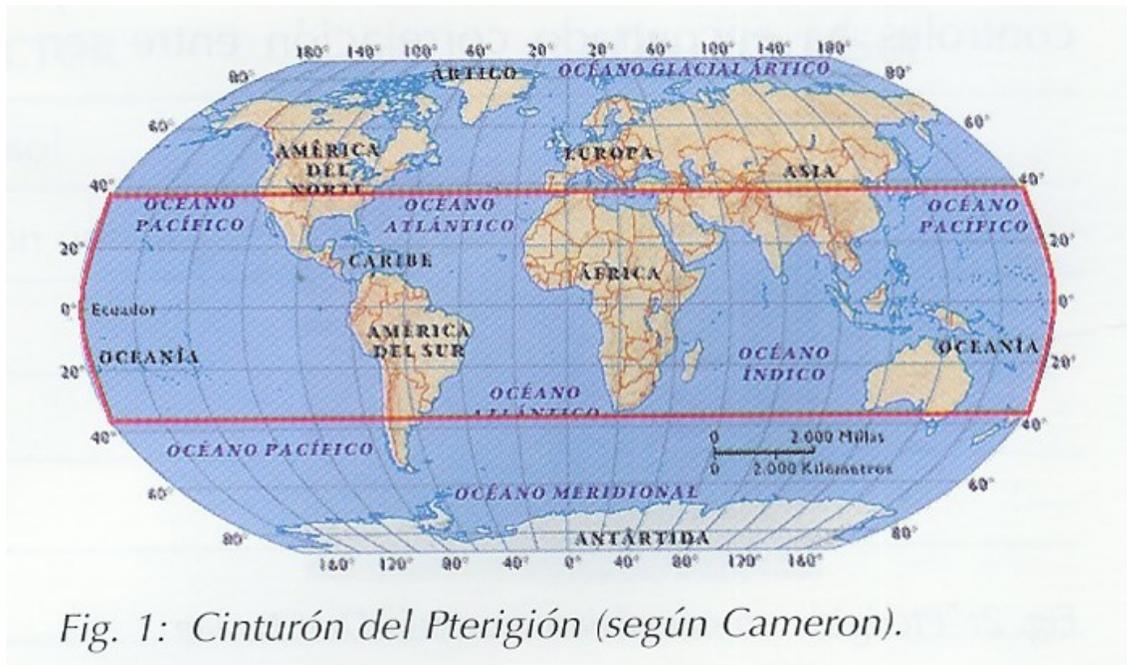


Fig. 1: Cinturón del Pterigión (según Cameron).

Anexo 2 Modelo de recogida de información

MODELO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

I - DATOS GENERALES DEL PACIENTE					No.
Nombre:		1er Apellido:		2do Apellido:	
Edad:	CI:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Raza:	Teléfono:	
Ocupación:		Dirección:			
Antecedentes patológicos personales:					
Antecedentes patológicos familiares:					
Alergias:			Traumatismos:		
Tratamientos Previos:					
II - DATOS PREQUIRÚRGICOS					
Motivos de la cirugía:				Agudeza Visual:	
Lámpara de hendidura:					
Cornea:				Cristalino:	
Conjuntiva:				Otros:	
Refracción:	OD			OI	
Recidiva:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Milímetros:		Tiempo:
Cirugías prevías:			Fecha:		Tipo:
			Fecha:		Tipo:
			Fecha:		Tipo:
III - DATOS TRANSOPERATORIOS					
Técnica Quirúrgica:					
Fibrosis	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>			
Diatermia	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>			
Sutura	Tipo:		No.		

Complicaciones:				
IV - DATOS POSTOPERATORIOS				
Epitelización y/o cicatrización:				
Opacidad Corneal Residual:				
Complicaciones:				
Astigmatismo:		Mejor:	Peor:	Sin Variación:
Agudeza Visual:				
Curación			Alta	

Anexo 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN

Ensayo clínico controlado aleatorizado y a doble ciegas.

Se trata de un ensayo clínico, es decir, una investigación donde se incluyen pacientes que desean participar voluntariamente. En este estudio se evalúan y comparan dos técnicas quirúrgicas, el implante o injerto de membrana amniótica con el injerto autólogo (de la propia persona) de la conjuntiva.

En la actualidad, se utilizan y aplican internacionalmente estas dos técnicas quirúrgicas basado en principios similares a los que justifican la utilización de las mismas en países con alto desarrollo científico. El dilema del pterigium o “carnosidad” consiste en el alto índice de recidiva (reaparición) por ello pretendemos conocer cual de ellas es mejor.

Toda la información que sigue, usted deberá leerla detenidamente y consultarla si lo considera necesario antes de decidir su participación.

¿Por qué se realiza este estudio?

La intención es conocer cual es la técnica ideal para la cirugía del pterigium teniendo en cuenta índice de recidiva, apariencia cosmética agradable, mínimo de complicaciones y bajo costo.

¿Qué tipo de pacientes y cuántos participarán?

En este estudio participarán todos los pacientes que acudan a consulta que cumplan con los siguientes criterios: pterigium grado 2, 3, 4. Con edad superior a 15 años.

Se excluyen los pacientes con las siguientes características: menores de 15 años, pterigium primario grado 1 y los recidivantes.

¿En qué consiste la investigación?

Si usted acepta participar en el estudio, será necesario realizarle un chequeo oftalmológico preoperatorio que garanticen que usted cumple con los criterios necesarios para participar en el mismo. Una vez incluido, usted será intervenido quirúrgicamente y se empleará la técnica de exéresis de pterigium más injerto de conjuntiva autóloga (de la misma persona y de ese ojo, conjuntiva bulbar inferior) o se realizará la escisión más injerto de membrana amniótica radio-esterilizada y ambas intervenciones se harán de forma ambulatoria. La selección de la técnica empleada en cada paciente será calculado al azar y dispuesto en una tabla de aleatorización que desconocerá el paciente y el médico será informado en el propio acto quirúrgico.

¿Con qué frecuencia le serán indicadas consultas?

Los pacientes tendrán consultas de seguimiento al día siguiente, a la semana, a los 15 días, al mes, y luego cada tres meses por un año.

En cada consulta se le realizará como mínimo agudeza visual, examen biomicroscópico

con lámpara de hendidura, tinción con fluoresceína.

¿Qué tiempo permaneceré en el estudio?

Permanecerá en el estudio 12 meses, una vez incluido continuará su seguimiento por consultas cada 3 meses, después del primer mes.

Los investigadores pueden decidir que usted interrumpa el tratamiento si: presenta síntomas y signos de infección, alergia y/o toxicidad.

Usted puede decidir en cualquier momento su retirada del estudio sin que esto afecte su atención médica posterior.

¿Conlleva riesgos mi participación en el estudio?

Usted puede presentar efectos secundarios o complicaciones con el tratamiento. La mayoría de ellos, de intensidad leve o moderada, según la experiencia que se tiene de la utilización de estos tratamientos: inflamación, infección, dolor, reacciones alérgicas a las gotas, conjuntivitis, alteraciones en la distribución de la lágrima con la necesidad de sustitutos de la lágrima, granuloma como reacción a la sutura, ardor o escozor después del uso de gotas, hematoma, o recidiva.

Se describen en la literatura necrosis del injerto y perforación corneal pero son muy raros. Los eventos adversos pueden o no requerir tratamiento como antiinflamatorios más potentes, a veces coadyuvante oral o subconjuntival, antibióticos más potentes, analgésicos orales, lágrimas artificiales en gotas o gel, retirar sutura en vez de esperar a su reabsorción, resolución espontánea del hematoma o su evacuación, nueva cirugía.

No deberá suspender el uso de los medicamentos que tiene indicado para enfermedades sistémicas u oculares. No obstante debe informarle a su oftalmólogo por posibles interacciones medicamentosas y se determine las especificidades de cada caso. Se proscribire el uso de aspirina o anti-inflamatorios esteroideos previo a la cirugía de 15-21 días.

El personal médico y de enfermería responsable de su atención, está debidamente calificado para hacer frente a estas situaciones.

Para mayor información al respecto, puede consultar a los investigadores responsables.

¿Qué beneficios puedo obtener con la participación en ésta investigación?

El pterigium resuelve una vez que ha avanzado en la córnea sólo con tratamiento quirúrgico. Estas dos técnicas se llevan a cabo en nuestro país pero no se ha realizado un estudio teniendo en cuenta todos los requisitos de una investigación con carácter científico, teniendo en cuenta los nuevos conceptos de medicina basada en la evidencia, la bioética y los pilares básicos de un ensayo clínico grupos comparables, objetividad científica (enmascaramiento), aleatorización. Por otra parte contribuirá a un nuevo conocimiento para la comunidad científica en cuanto a la técnica más eficaz para el pterigium y además que le servirá de base a otros pacientes.

¿Existirá confidencialidad en el manejo de todo lo referente a mi persona?

Su identidad no será revelada en ninguna publicación científica.

¿Tengo otras opciones de tratamiento?

En nuestro país ambas técnicas son las más difundidas, usted simplemente puede decidir no incluirse en el estudio.

¿Cuáles son los derechos como participante?

Usted puede consultar cada vez que lo desee este documento. Además debe recibir periódicamente información acerca de los resultados de la cirugía y su recuperación.

Le reiteramos que puede abandonar el estudio cuando desee.

Para considerar la propuesta de participación en el estudio y teniendo suficiente información he decidido tomar parte en la investigación. Para que así conste, firmo el presente consentimiento junto con el médico que me ha dado las explicaciones y un testigo

De que así ha sido, a los de del 200 .

Anexo 4 – FOLLETO PLEGABLE INFORMATIVO

¿Qué es un Pterigium?

Pterigión o ***Pterigium***, palabra derivada del griego *Pteros*, que significa alas y dada a ésta entidad por recordar la forma de las alas de los insectos. Popularmente se conoce como “*carnosidad*”.

Consiste en un crecimiento anormal del tejido de la conjuntiva (parte blanca del ojo) hacía la córnea.

Por su apariencia antiestética y su naturaleza progresiva, que es fácilmente visible, el *pterigium* es una de las más antiguas afecciones oculares descritas.



*En ésta imagen se puede apreciar un **pterigium** en un avanzado estado de desarrollo.*

¿Qué molestias provoca?

- Ardor
- Hiperemia Conjuntival (Ojo Rojo)
- Sensación de arenilla
- Cansancio visual
- Lagrimeo
- Astigmatismo
- Disminución de la capacidad visual

¿Cuáles son las causas del *pterygium*? (¿Qué lo provoca?)

Su aparición se relaciona frecuentemente con la exposición a factores irritantes tanto físicos (viento, calor, radiaciones, polvo) como químicos.

Algunos autores lo relacionan con algunas profesiones como: labradores, albañiles, marineros, chóferes, etc. Actualmente se le da cierta importancia a los antecedentes inmuno-alérgicos.

Su incidencia y “*recidiva*” es mayor en países tropicales, por lo cual se tienen en cuenta los factores climáticos. Se plantea que en los países cercanos al Ecuador la incidencia puede llegar hasta un 10%.

¿Qué es la *recidiva*?

Es la reaparición del *pterygium* después de extirpado mediante la intervención quirúrgica.

¿Con que rapidez se desarrolla el *pterygium*?

Depende de cada individuo y puede variar en días, meses y años.

¿Cuál es el tratamiento indicado para *pterygium*?

El único tratamiento efectivo existente hoy día es quirúrgico. A diferencia de lo que muchos piensan, no se emplea láser en la operación.

¿Cuándo someterse a la cirugía?

El oftalmólogo determinará el momento más apropiado para realizar la intervención quirúrgica, teniendo en cuenta: el grado de desarrollo, uso de lentes de contacto, afectaciones en la visión, estética, y necesidad de otras

intervenciones posteriores, por ejemplo catarata, glaucoma, etc.

¿En qué consiste la intervención quirúrgica?

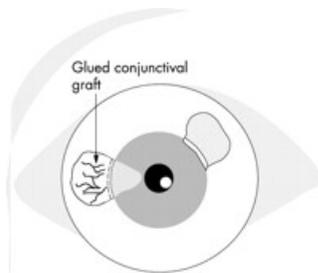
Se trata de una microcirugía, que se realiza con ayuda del microscopio por parte de un cirujano oftalmólogo.

No es dolorosa y se realiza con anestesia local, frecuentemente mediante la aplicación de gotas.

El objetivo principal es extirpar el tejido del *pterygium*, y tratar esa área, evitando su reaparición.

¿Cómo disminuir la posibilidad de reaparición el *pterygium*?

El cirujano realizará un injerto en la zona de donde se extirpó el *pterygium*. El injerto puede proceder de otra área del propio ojo del paciente o externo, por ejemplo con el uso de “*membrana amniótica*”.



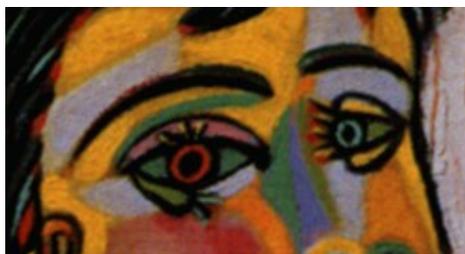
La flecha indica el “injerto”, realizado a partir de tejido donado del área señalada.

¿Cómo es la recuperación?

El paciente juega un papel importante siguiendo correctamente el tratamiento con colirios antibióticos y antiinflamatorios. Manteniendo el ojo tapado las primeras 24-72 horas posteriores a la operación.

RECOMENDACIÓN

EL USO DE ESPEJUELOS OSCUROS, PARA PROTEGERSE DE LA LUZ SOLAR, DISMINUYE LA PROBABILIDAD DE ENFERMEDADES OFTÁLMICAS COMO LA CATARATA Y EL PTERIGIUM



Elaborado por:
Dra. MSc. Belmary Aragonés Cruz
Especialista de II Grado en Oftalmología
belmaryc@infomed.sld.cu
Hospital Clínico Quirúrgico
Hermanos Ameijeiras

Servicio de Oftalmología

PTERIGIUM

(Carnosidad)



Información básica

La Habana 2006

Anexo 5. TABLA DE ASIGNACIÓN PARA EL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO A DOBLE CIEGAS

MEMBRANA AMNIÓTICA		AUTOPLASTIA	
1	102	4	100
2	104	5	103
3	105	7	106
6	109	9	107
8	111	10	108
11	113	14	110
12	115	16	112
13	118	18	114
15	121	21	116
17	123	22	117
19	124	24	119
20	126	25	120
23	128	27	122
26	136	32	125
28	138	33	127
29	141	35	129
30	143	36	130
31	147	37	131
34	148	41	132
38	149	42	133
39	151	44	134
40	152	45	135
43	154	47	137
46	158	48	139
49	161	50	140
51	163	52	142
53	164	54	144
57	167	55	145
58	170	56	146
59	171	61	150
60	173	62	153
64	174	63	155
65	176	66	156
67	177	71	157
68	178	72	159
69	181	75	160
70	182	76	162
73	183	77	165
74	184	79	166
78	188	83	168
80	189	84	169
81	191	85	172
82	192	86	175
92	193	87	179
93	195	88	180
95	196	89	185
96	197	90	186
97	198	91	187
99	199	94	190

Anexo 6. Tasa de Recidiva de Estudios realizados y publicados por diferentes autores.

Referencia	Tipo Pterigium	Cirugía	Tasa de Recidiva (%)	No. de Ojos
Prabhawat 1997	Primario	MA	10,9	46
	Primario	TC	2,6	78
Ma 2000	Primario	MA	3,8	80
	Primario	TC	5,4	56
Solomon 2000	Primario	MA	3,0	33
Tekin 2001	Primario	MA	10,7	28
	Primario	ED	38,7	31
Ivekovic 2001	Primario	TCL	7,4	27
	Primario	MA	15,4	13
Tananuvat 2004	Primario	MA	40,9	42
	Primario	TC	4,8	44
Luaratanakorn 2006	Primario	MA	25,0	148
	Primario	TC	12,3	106
Kücukerdönmez 2007	Primario	MA	3,6	27
	Primario	TC	3,7	28
Katircioglu 2007	Primario	MA	25	16
	Primario	TC	16	18
Memarzadeh 2008	Primario	MA	35	23
	Primario	TC	25	40
Ibáñez 2006	Primario	MA	13	26
	Primario	TC	11	30
Keklici 2007	Primario	MA	16,7	12
	Primario	TC	11,1	18
Kilic	Primario	ED	27	84
	Primario	TCL	7	29

MA - Membrana Amniótica

TC - Transplante Conjuntival

ED - Esclera Desnuda

TCL - Transplante Conjuntival Limbal

Anexo 7. LISTADO DE ARTÍCULOS INCLUIDOS

No.	Autor	Título	Año
1	Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft.	Bekibele	2008
2	Comparison of Conjunctival Autograft With Amniotic Membrane Transplantation for Pterygium Surgery.	Küçükerdönmez	2007
3	Comparison Of Limbal-Conjunctival Autograft And Intraoperative 0.02% Mitomycin-C For Treatment Of Primary Pterygium.	Akinci	2007
4	Treatment of Pterygium with Conjunctival Limbal Autograft and Mitomycin C — A Comparative Study.	Biswas	2007
5	Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision.	Luanratanakorn	2006
6	Comparison between the role of intraoperative mitomycin c and doxorubicin in preventing the recurrence of primary pterygium.	Sodhi	2005
7	A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary Pterygium.	Young	2004
8	The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft.	Tananuvat	2004
9	Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium.	Al Fayez	2002
10	Estudio comparativo de 2 técnicas quirúrgicas para la cirugía del Pterygium primario.	Diaz	2000
11	Intraoperative mitomycin C in the treatment of Pterygium.	Yanyali	2000
12	Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study.	Lam	1998
13	Randomized trial of intraoperative	Panda	1998

	mitomycin C in surgery for pterygium.		
14	Conjunctival-limbal autograft, amniotic membrane transplantation, and intraoperative mitomycin C for primary pterygium.	Keklici	2007
15	Cirugía de pterigium: membrana amniótica vs autoinjerto de conjuntiva.	Ibáñez	2006

Anexo 7. LISTADO DE ARTÍCULOS INCLUIDOS
(Continuación)

No.	Autor	Título	Año
16	Vertical conjunctival bridge flaps in pterygium surgery.	Murat Kaya	2003
17	Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin C for prevention of primary pterygium recurrency.	Frucht Perry	2006
18	Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose β -irradiation: A prospective randomized clinical double-blind trial.	Jürgenliemk-Schulz	2004
19	Es eficaz la Mitomicina C en el tratamiento del pterigión primario?	Perez	1998
20	Comparative study of management of pterygium with bare sclera technique versus amniotic membrane transplantation.	Singh	2003
21	Estudio comparativo y aleatorizado para la cirugía del Pterygium primario.	Aragonés	2008

Anexo 8. DECLARACION CONSORT. Lista de comprobación de puntos a incluir cuando se informe un ensayo clínico aleatorizado.

SECCION Y TEMA	PTO. #	DESCRIPTOR
TITULO Y RESUMEN	1	Como se asignan los participantes a las intervenciones
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	2	Antecedentes científicos, explicación y razonamiento
METODOS PARTICIPANTES	3	Criterios de elección de los participantes, así como los dispositivos, servicios donde los datos fueron recolectados
INTERVENCIONES	4	Precisar detalles de las intervenciones de cada grupo y también precisar cuando y como fueron realmente administradas
OBJETIVOS	5	Especificar los objetivos e hipótesis
RESULTADOS	6	Definir claramente las medidas primarias y secundarias de los resultados y cualquier método utilizado para incrementar la calidad de las mediciones: múltiples observaciones, entrenamiento previo de los observadores, o asesorías.
TAMAÑO O DE LA MUESTRA	7	Como se determinó el tamaño de la muestra, análisis intermedio, y reglas de finalización.
ALEATORIZACION, generación de la secuencia <u>Criterios mayores</u>	8	Método seleccionado para la generación de la secuencia aleatoria de asignación, así como detalles de cualquier restricción ej., bloques o estratificación.
DISTRIBUCION A CIEGAS <u>Criterios mayores</u>	9	Método usado para la implementación de la secuencia aleatoria, ej: contenedores numerados o guía telefónica central; clarificando si la secuencia fue ocultada hasta que se realizaron las intervenciones.
IMPLEMENTACION <u>Criterios mayores</u>	10	Quien generó la secuencia de asignación, quien enrolo a los participantes y quien asigno a los pacientes a los grupos.

CIEGO, ENMASCARAMIENTO <u>Criterios mayores</u>	11	Si los participantes, los que administraron la Intervención y los que evaluaron los resultados fueron ciegos a la asignación de grupos; de ser así como se evaluó el éxito del proceso de cegado.
METODO ESTADÍSTICO	12	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos de resultados primarios, metodos de análisis individual, tales como análisis de subgrupos o analisis ajustados.
RESULTADOS Flujos de participantes <u>Criterios mayores</u>	13	flujo de participantes para cada estadio grupo (usar diagrama de flujo);describir las desviaciones del protocolo y razones.
RECLUTAMIENTO	14	Definir fecha de reclutamiento y de seguimiento
DATOS BASALES	15	Datos demográficos de base y características clínicas de cada grupo.
NUMEROS ANALIZADOS	16	Análisis por intención de tratar; números de participantes (denominador) en cada grupo incluido en cada análisis

Anexo 8. DECLARACION CONSORT. Lista de comprobación de puntos a incluir cuando se informe un ensayo clínico aleatorizado. (Continuación)

SECCION Y TEMA	PTO. #	DESCRIPTOR
RESULTADOS Y ESTIMACION	17	Para cada resultado primario y secundario, un resumen de resultado de cada grupo, y el efecto estimado de la muestra y su precisión (por ej. intervalo de confianza de 95%.
ANALISIS AUXILIAR	18	Agregar multiplicidad informando cualquier otro análisis de realizado, incluyendo análisis de subgrupos y análisis ajustado, incluyendo preespecificados y aquellos exploratorios.
EFFECTOS ADVERSOS	19	Todos los efectos adversos, o efectos colaterales de cada grupo.
COMENTARIOS interpretación	20	Interpretación de los resultados tomando en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo potencial o de imprecisión, y de peligros asociados con la multiplicidad de análisis y resultados
GENERALIZIBILIDAD	21	Generalizibilidad, validez externa de los hallazgos del estudio.
EVIDENCIA GLOBAL	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual.
CATEGORÍA DE LOS CIRUJANOS PARTICIPANTES <u>Criterios mayores</u>	23	Especialista o residente.
CUIDADOS ESPECÍFICOS PREOPERATORIOS <u>Criterios mayores</u>	24	Detallar si los pacientes recibieron tratamientos Preoperatorios y explicar cuales fueron.

16	No cumple	Parcial	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple
17	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple
18	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple
19	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
21	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Anexo 9. EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS SEGÚN CONSORT
(Continuación)

No.	8 Generación secuencial	9 Asignación aleatoria	10 Implementación	11 Enmascaramiento	12 Métodos estadísticos	13 Flujo de participantes
1	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple
2	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple	Cumple	No cumple *
3	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Parcial	No cumple *
4	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple *
5	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple
6	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
7	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
8	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
9	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
11	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
12	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	No cumple *
13	No cumple	No cumple	No cumple	Dudoso	Cumple	Cumple

14	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple
15	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Parcial
16	No cumple					
17	No cumple	Dudoso				
18	No cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Parcial	No cumple
19	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple
21	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Anexo 10. EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS SEGÚN CONSORT
(Continuación)

No.	14 Reclutamiento	15 Datos Basales	16 Análisis numérico	17 Resultados y estimación	18 Análisis Auxiliares	19 Eventos adversos
1	Cumple	Parcial	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
2	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple
3	No cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
4	Cumple	Parcial	Cumple	Parcial	No cumple	No cumple
5	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	No cumple
6	No cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
7	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
8	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	Cumple	Cumple
9	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
11	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple
12	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple

13	Parcial	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
14	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
15	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	Cumple	Cumple
16	Cumple	Parcial	Cumple	Parcial	No cumple	No cumple
17	Cumple	Parcial	Cumple	Parcial	No cumple	Cumple
18	Cumple	Parcial	Parcial	Parcial	No cumple	Cumple
19	Cumple	Cumple	Cumple	Parcial	Cumple	Cumple
21	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Anexo 10. EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS SEGÚN CONSORT
(Continuación)

No.	20 Discusión, Interpretación	21 Generabilidad (validez externa)	22 Evidencia completa	23 Residente o Especialista	24 Tto previo a la cirugía	25 Tto postoperatorio
1	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
2	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
3	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
4	Parcial	Dudosa	Parcial	Especialista	No cumple	Cumple
5	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
6	Cumple	Dudosa	Cumple	Residente	No cumple	Cumple
7	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
8	Cumple	Parcial	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
9	Cumple	Parcial	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple

11	Cumple	Dudosa	Cumple	Especialista	Cumple	Cumple
12	Cumple	Parcial	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
13	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
14	Cumple	Dudosa	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
15	Cumple	Dudosa	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
16	Parcial	Dudosa	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
17	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
18	Cumple	Parcial	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
19	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	No cumple	Cumple
21	Cumple	Cumple	Cumple	Especialista	Cumple	Cumple

Anexo 11. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS.

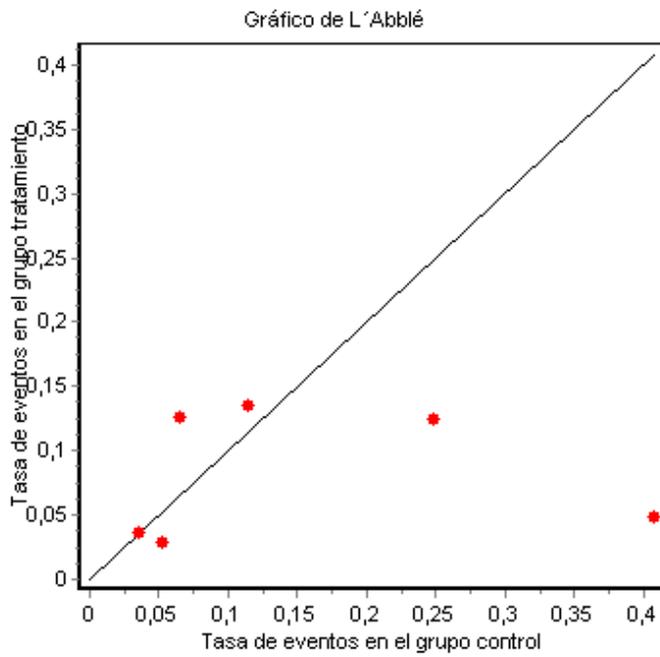
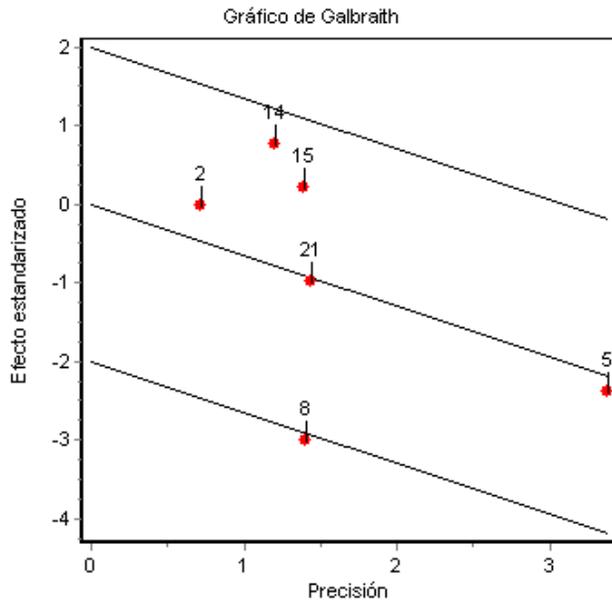
Riesgo de sesgo		Criterios de Calidad	No. de la Publicación
A)Bajo riesgo de sesgo	Los posibles sesgos tienen poca probabilidad de afectar los resultados	Si cumple al menos 4 de los criterios mayores y 13 de los criterios menores	1, 2, 5, 21

B) Riesgo moderado de sesgos	Los sesgos posibles originan alguna duda sobre los resultados	Los que cumplen 3 de los criterios mayores y al menos 12 de los menores.	10,13, 14, 18
C) Riesgo alto de sesgos	Los sesgos posibles debilitan seriamente la confianza en los resultados	El resto	3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 19.

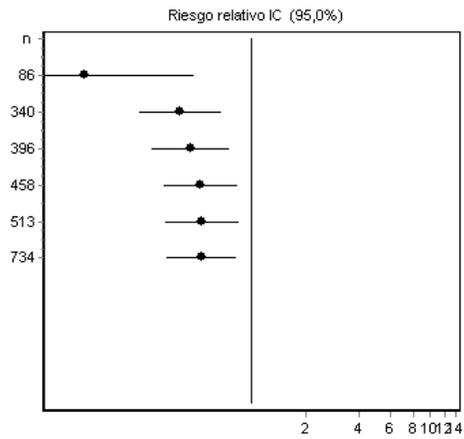
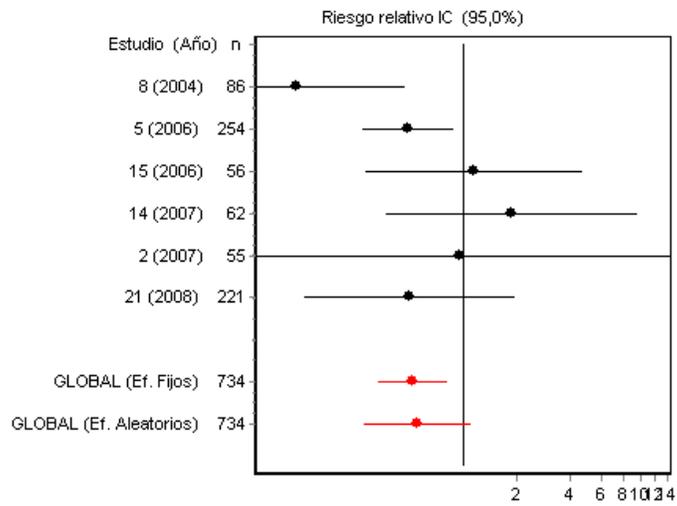
Anexo 12. META-ANÁLISIS: RIESGOS RELATIVOS.COMPARACIÓN INJERTO CONJUNTIVAL CON INJERTO DE MEMBRANA AMNIÓTICA.

Nivel de confianza: 95,0%, Número de estudios: 6, n=734

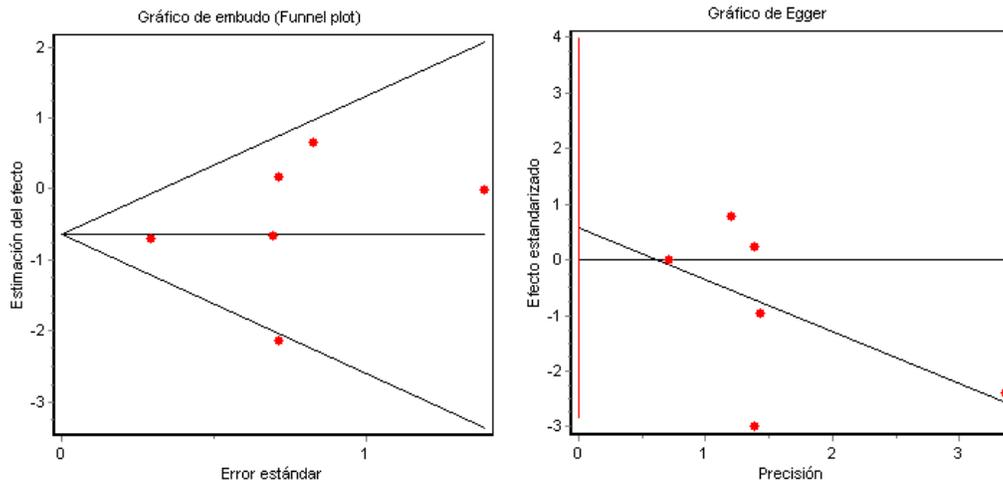
Heterogeneidad



Forc

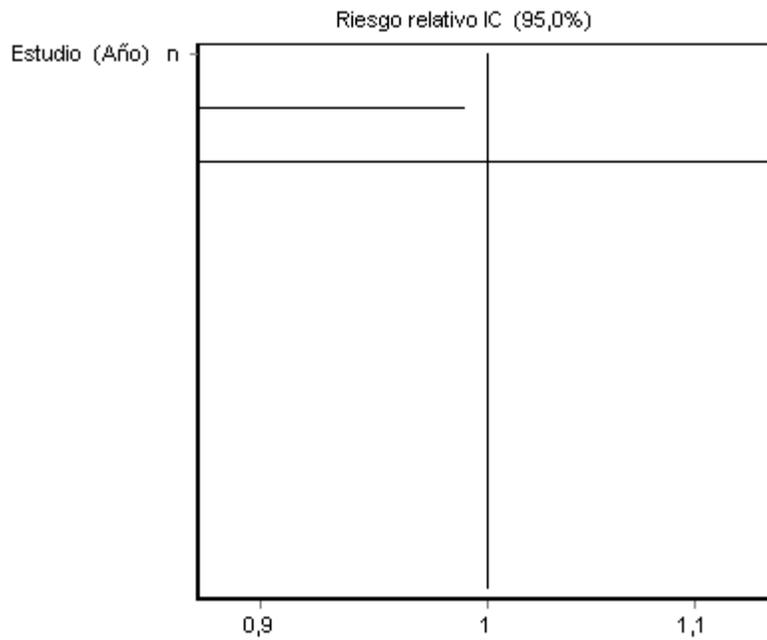


Sesgo de publicación



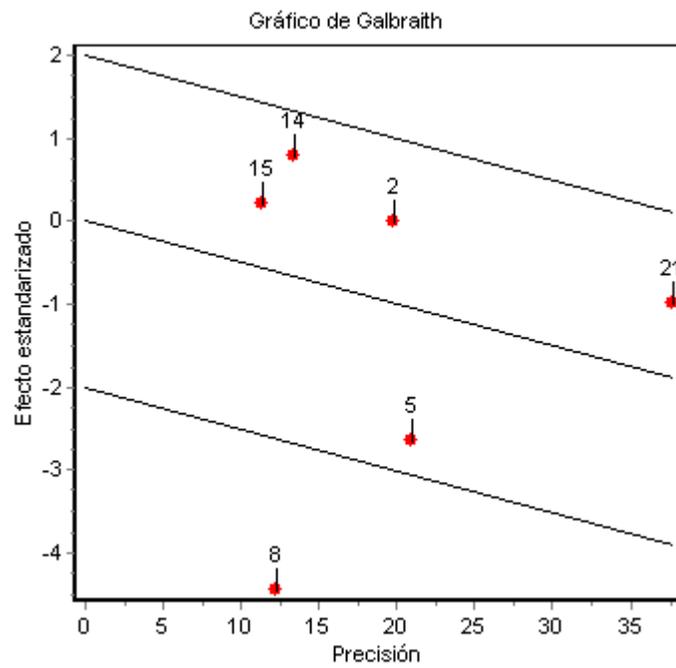
Análisis de sensibilidad

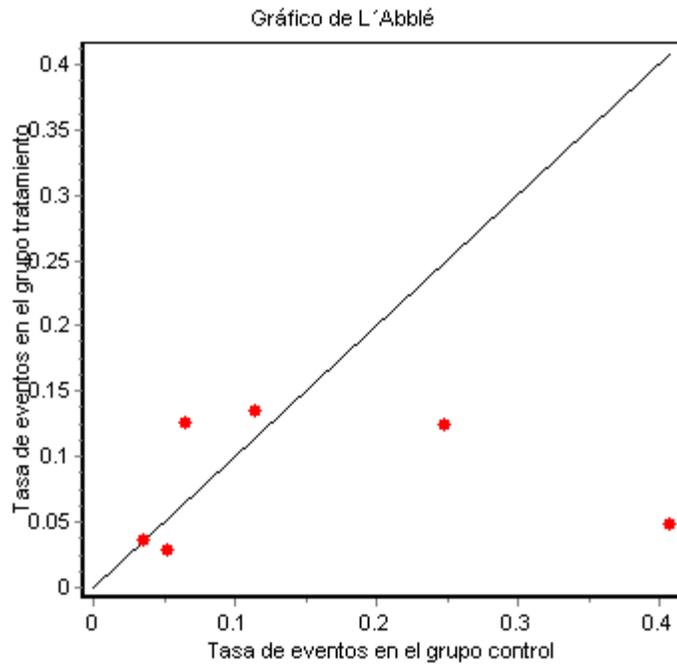
Gráfico de influencia



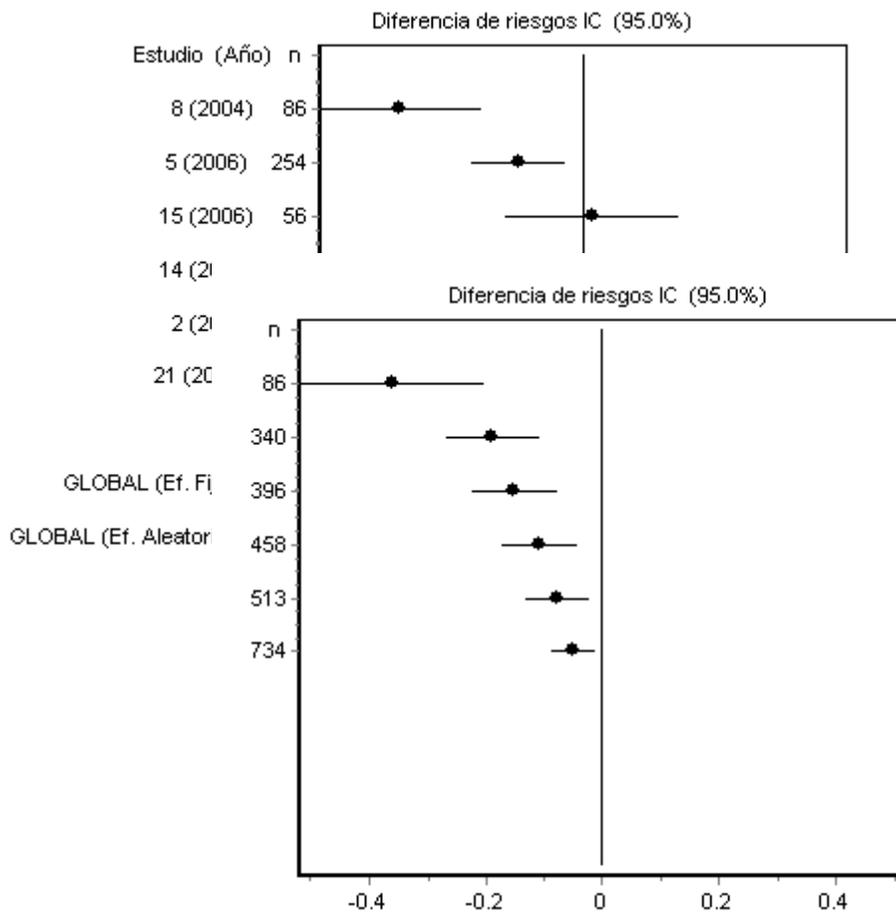
Anexo 13. DIFERENCIA DE RIESGOS. COMPARACIÓN INJERTO CONJUNTIVAL CON INJERTO DE MEMBRANA AMNIÓTICA.

Heterogeneidad

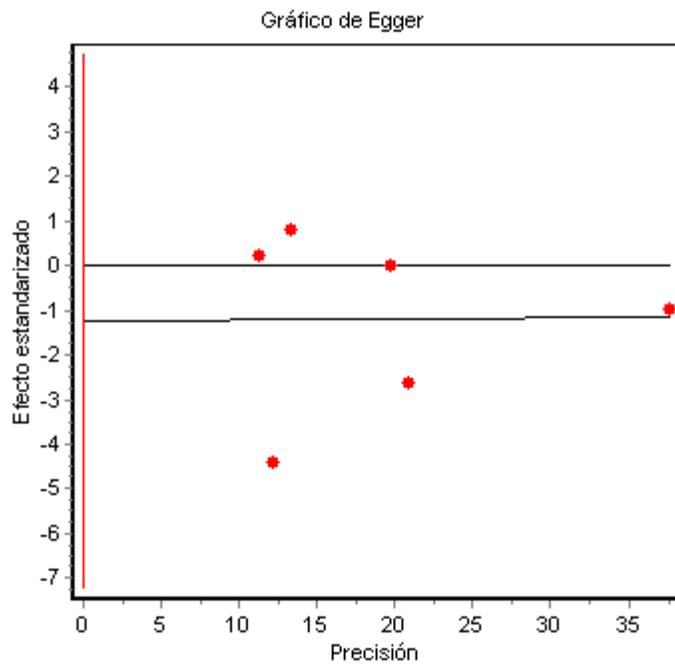
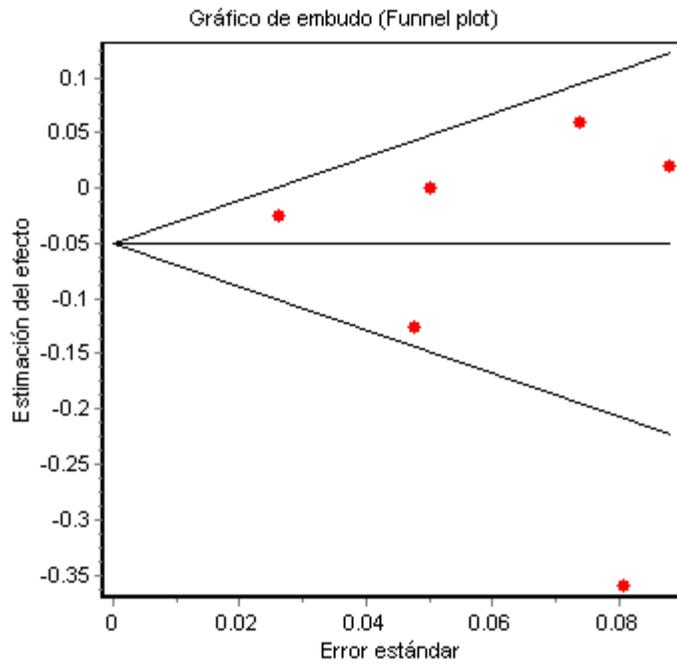




Forest plot. Meta-análisis acumulado (efectos fijos)

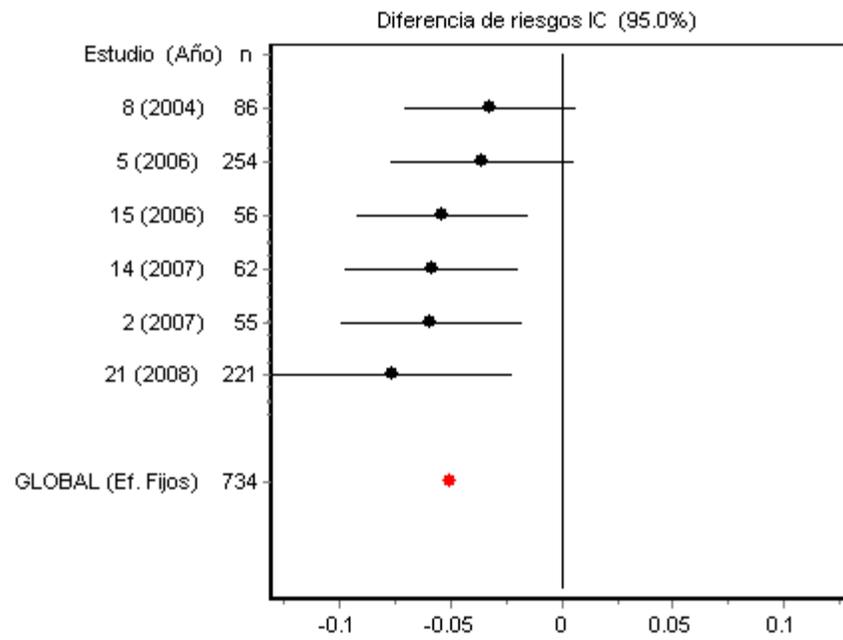


Sesgo de publicación



Análisis de sensibilidad.

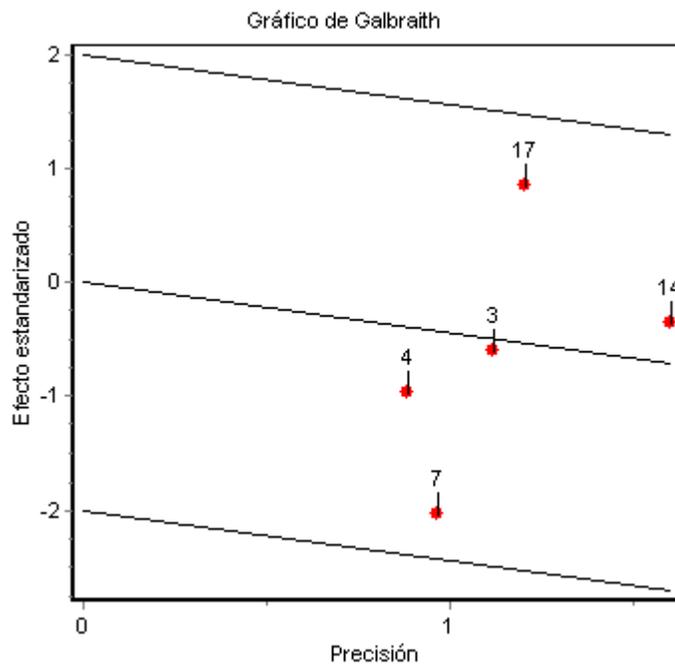
Gráfico de influencia



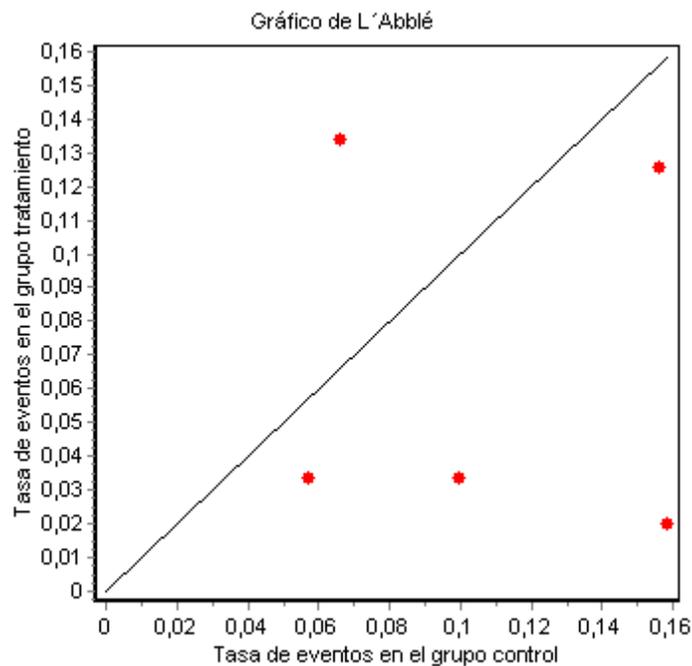
Anexo 14. META-ANÁLISIS: RIESGOS RELATIVOS. COMPARACIÓN INJERTO CONJUNTIVAL VERSUS MITOMICINA C

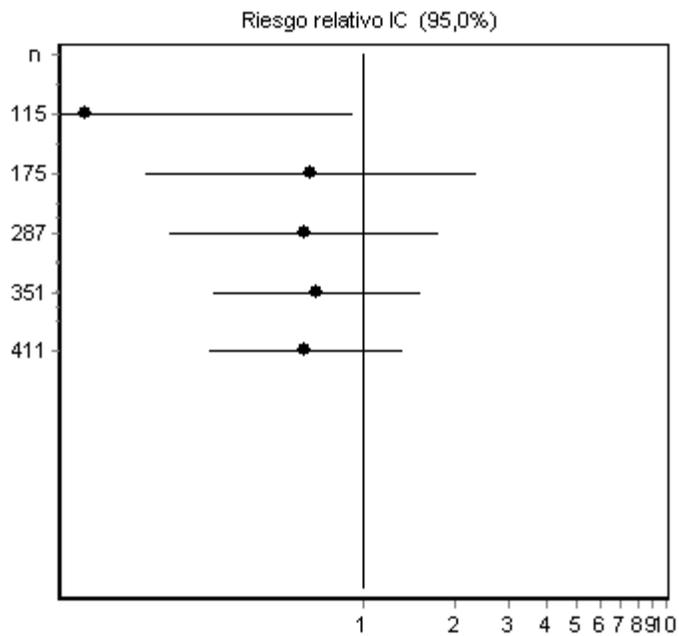
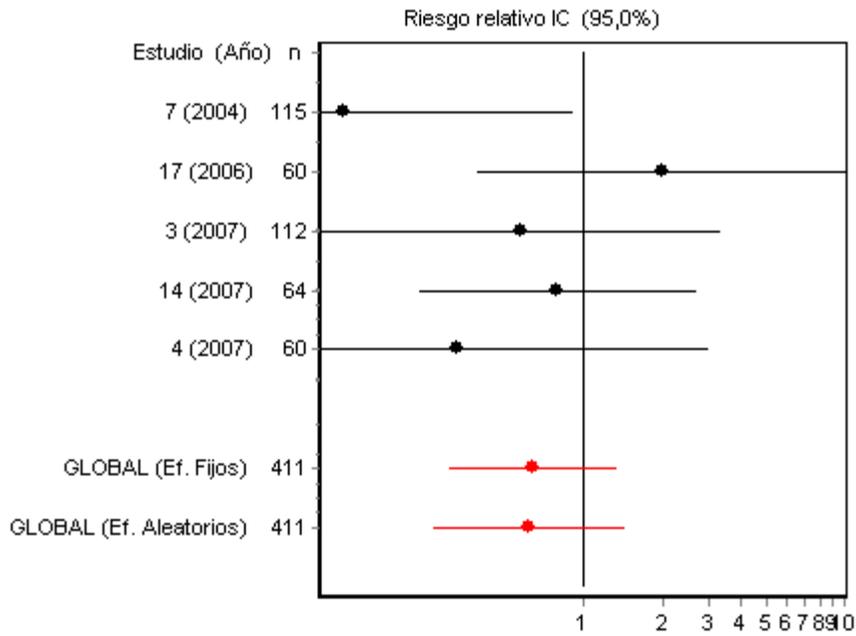
Nivel de confianza: 95,0%, Número de estudios: 5, n=411

Heterogeneidad

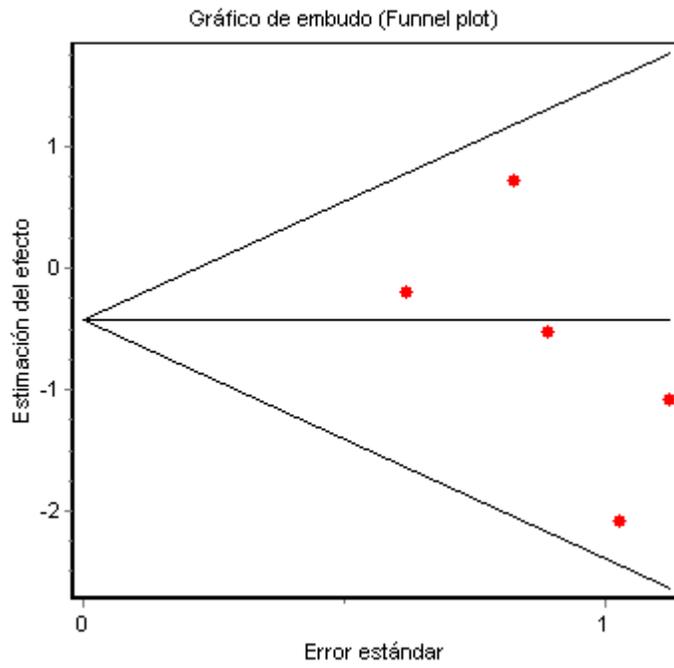


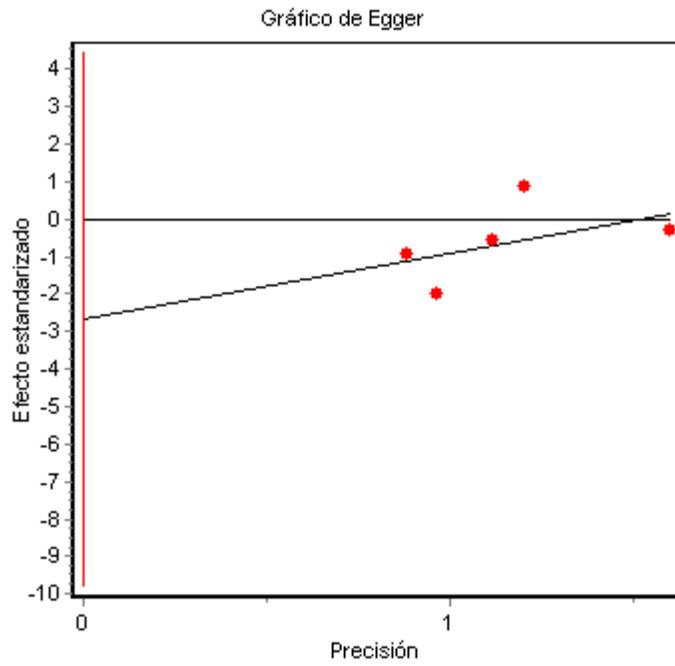
Forest plo





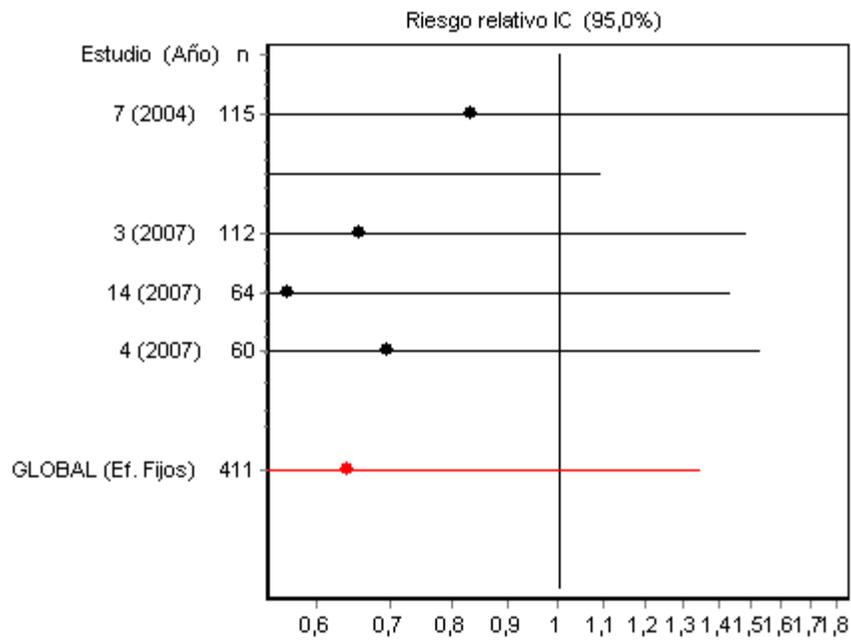
Sesgo de publicación





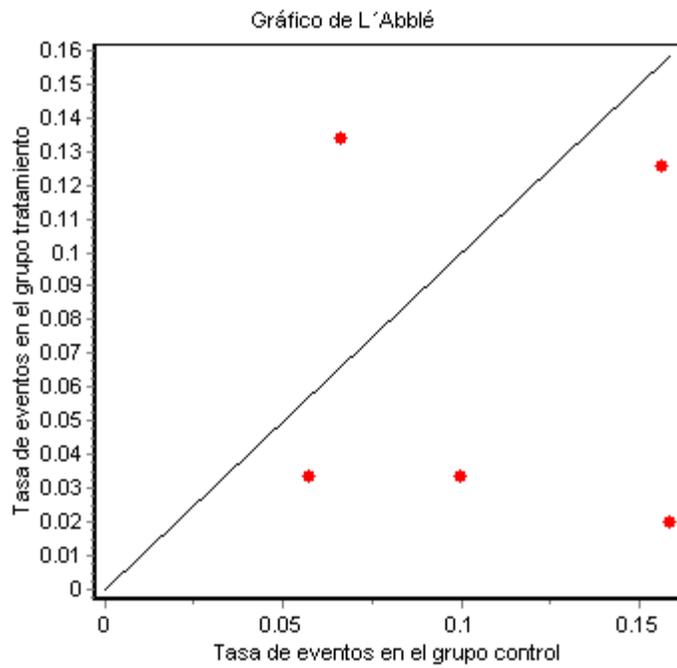
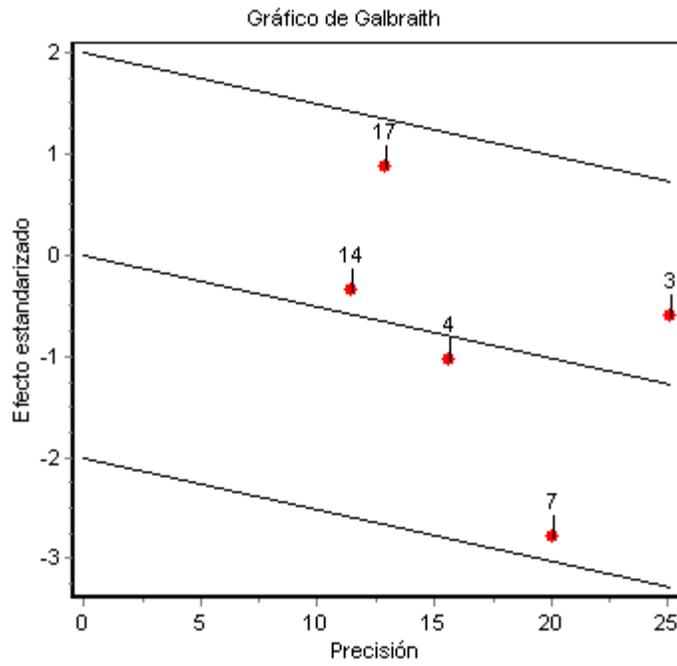
Análisis de sensibilidad

Gráfico de influencia

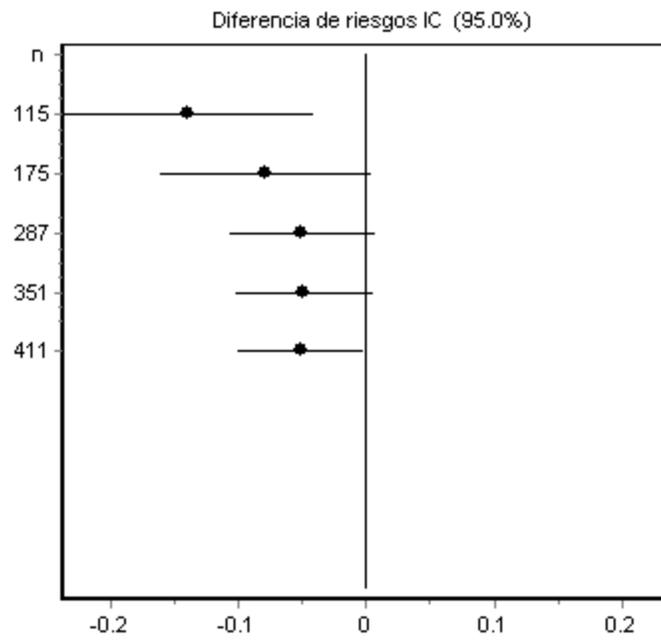
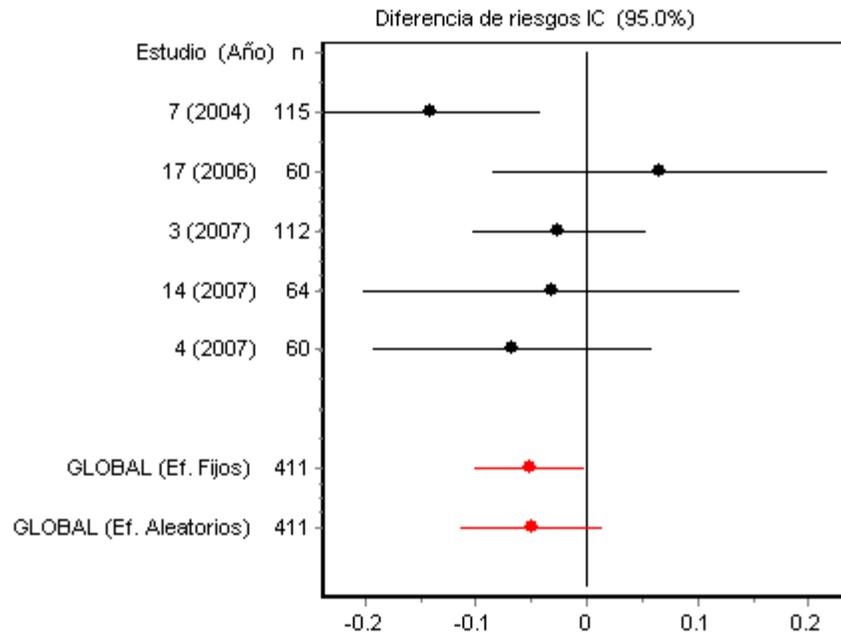


Anexo 15. DIFERENCIA DE RIESGOS. COMPARACIÓN INJERTO
 CONJUNTIVAL VERSUS MITOMICINA C
 Nivel de confianza: 95.0%, Número de estudios: 5, n =411

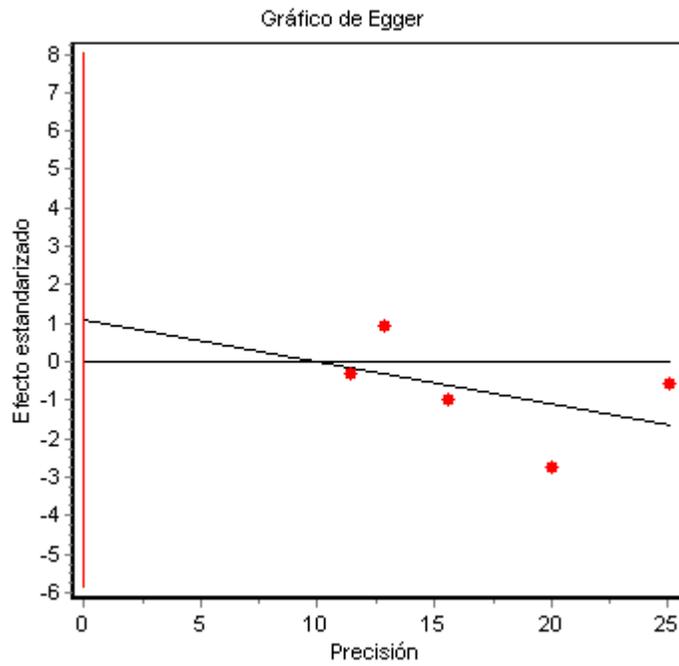
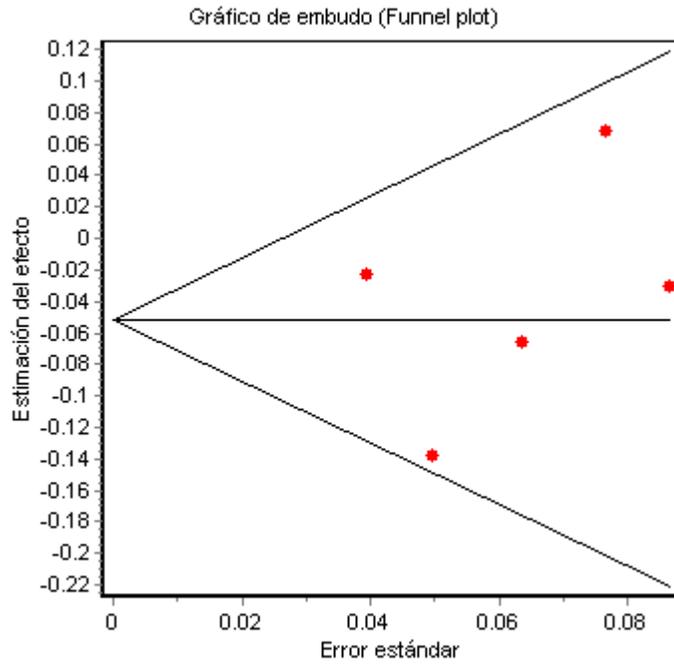
Heterogeneidad



Forest plot. Meta-análisis acumulado(efectos fijos)

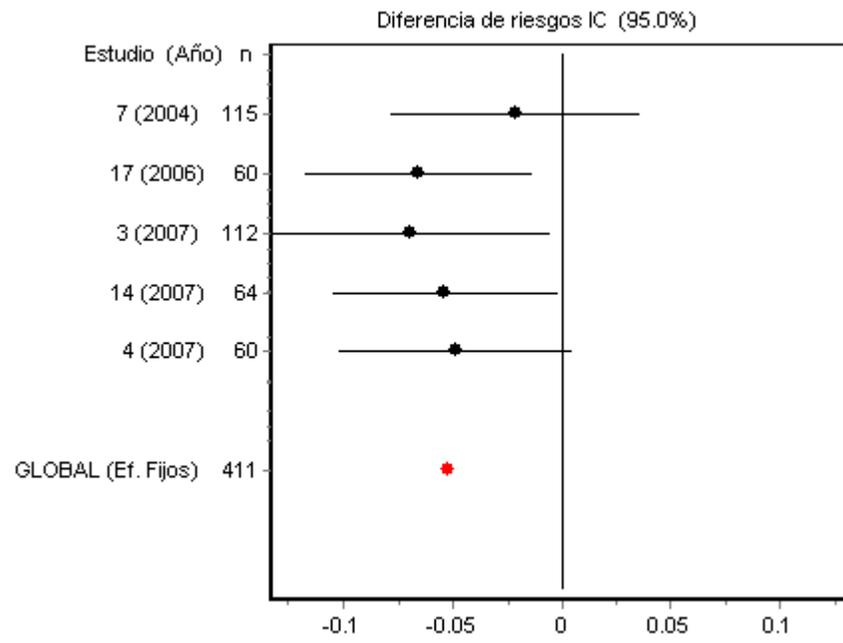


Sesgo de publicación



Análisis de sensibilidad

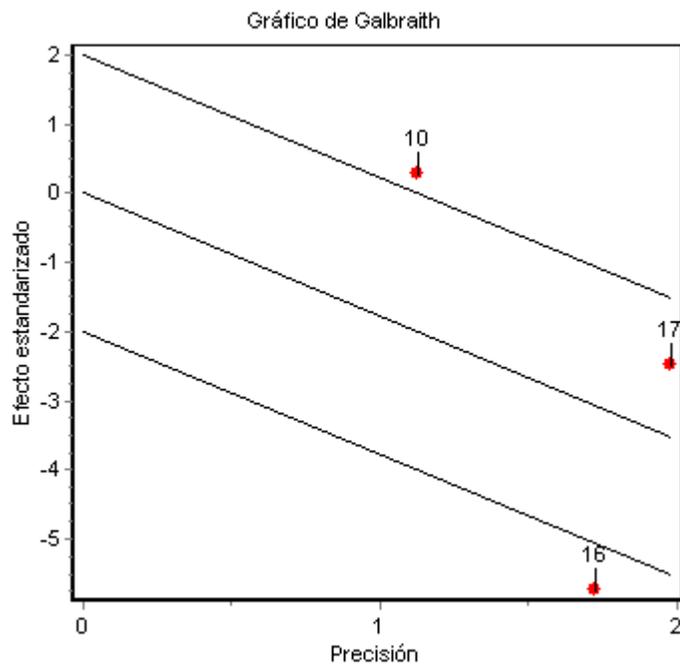
Gráfico de influencia

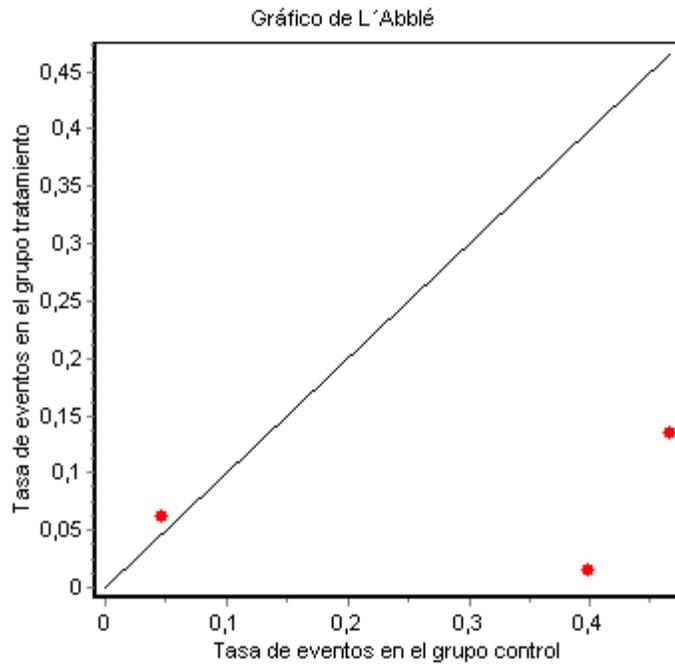


Anexo 16. META-ANÁLISIS: RIESGOS RELATIVOS. COMPARACIÓN INJERTO CONJUNTIVAL VERSUS ESCLERA DESNUDA.

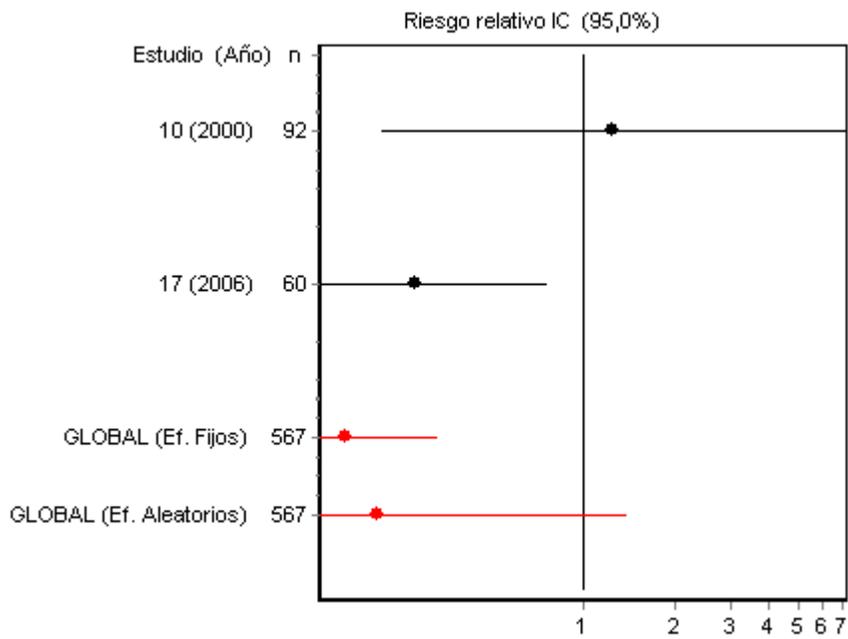
Nivel de confianza: 95,0%, Número de estudios: 3,n=567

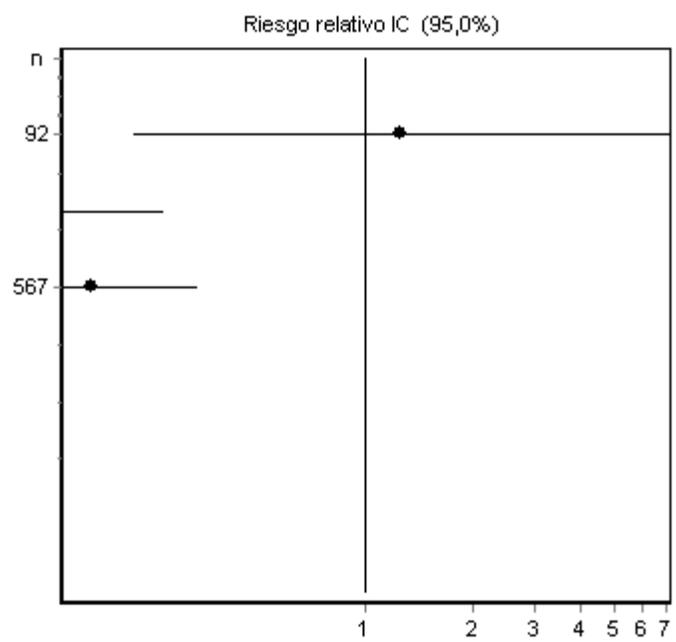
Heterogeneidad



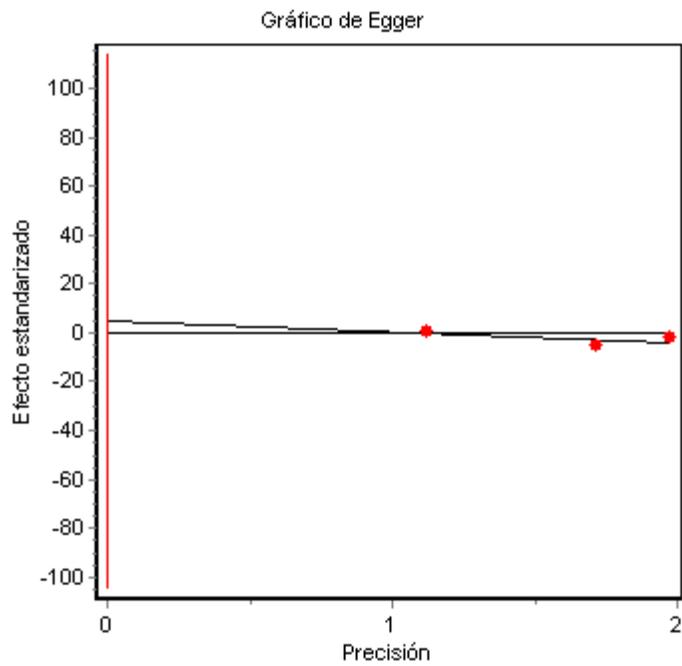
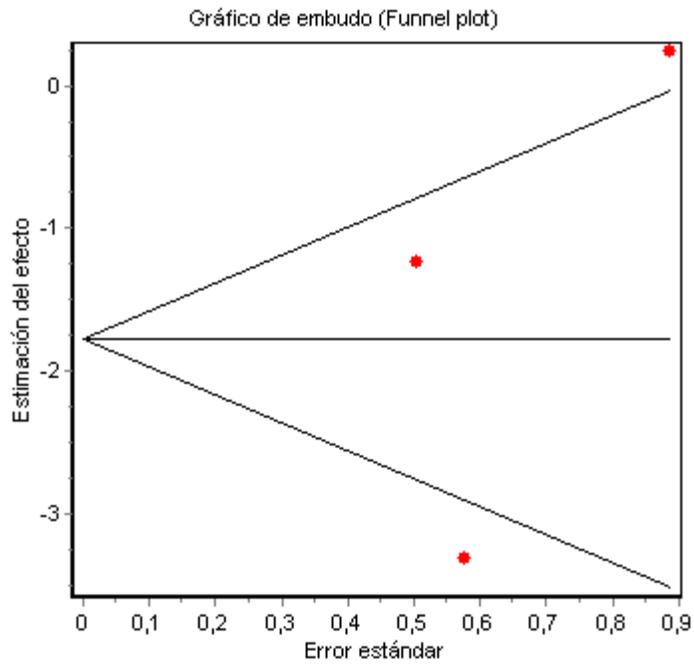


Forest plot. Meta-análisis acumulado (efectos fijos)



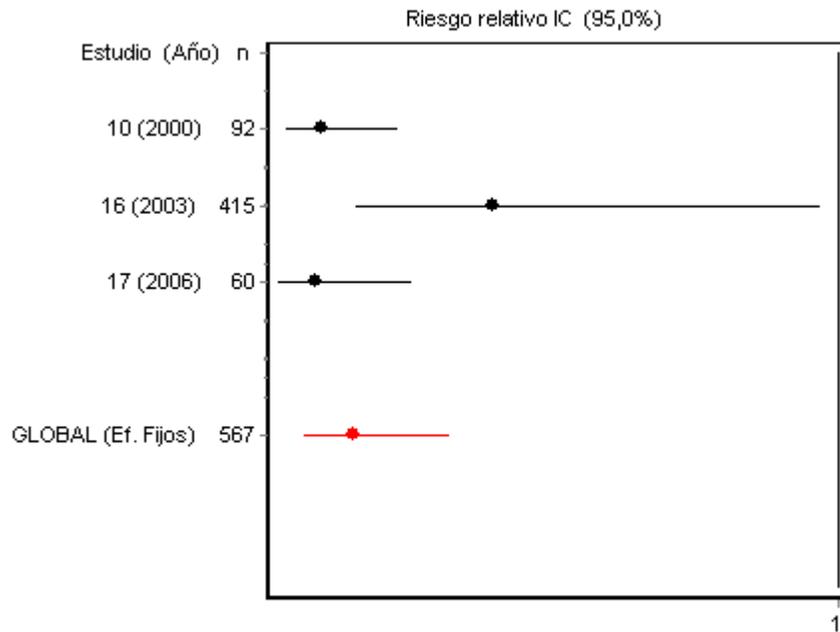


Sesgo de publicación



Análisis de sensibilidad

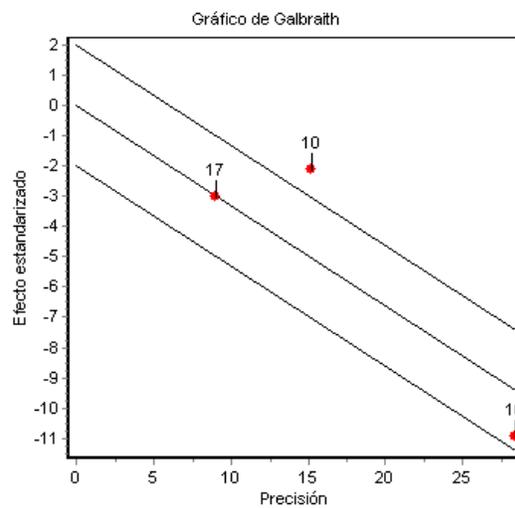
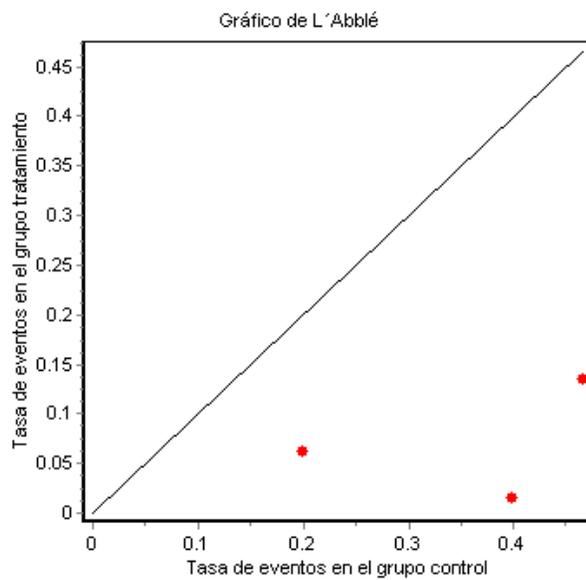
Gráfico de influencia



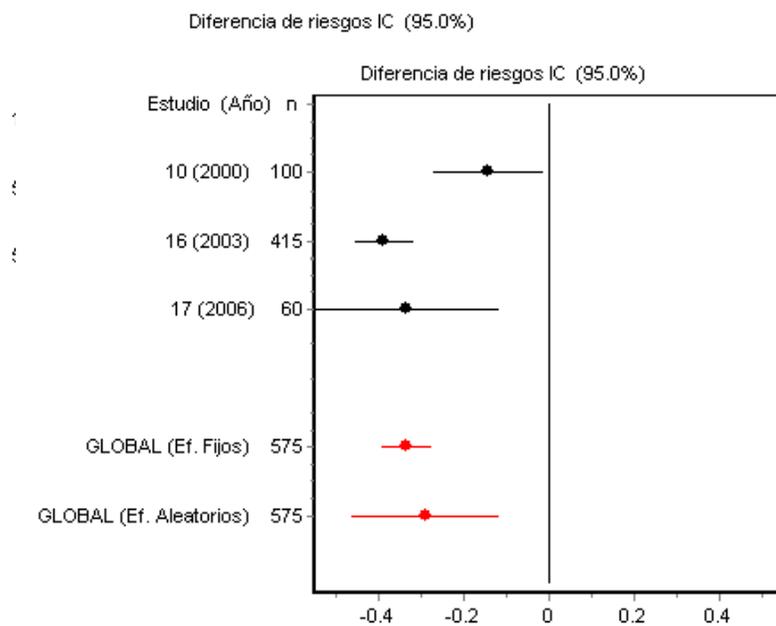
Anexo 17. DIFERENCIA DE RIESGOS. SE COMPARAN EL INJERTO CONJUNTIVAL CON LA ESCLERA DESNUDA.

Nivel de confianza: 95.0%, Número de estudios: 3, n=567

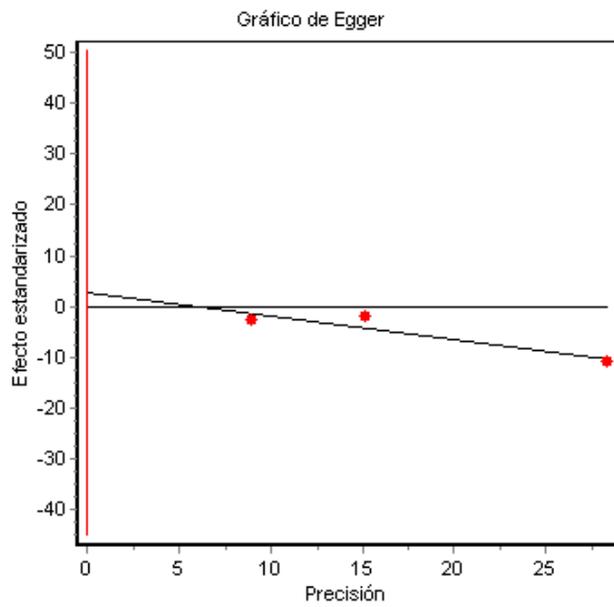
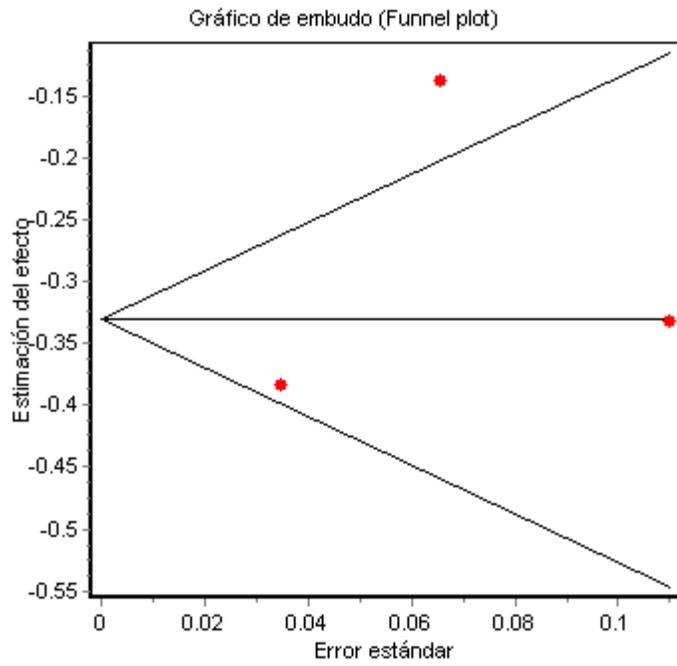
Heterogeneidad



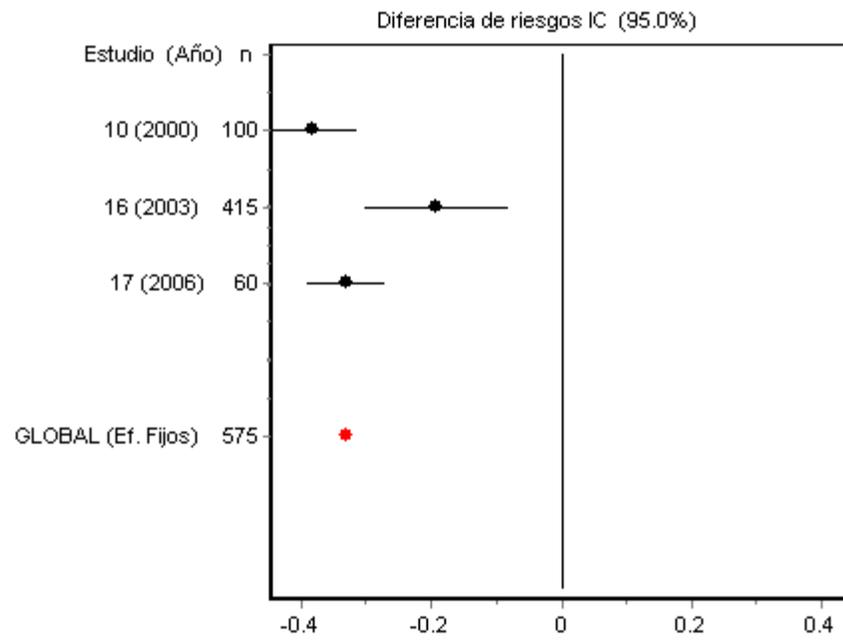
Forest plot. Meta-análisis acumulado(efectos fijos)



Sesgo de publicación



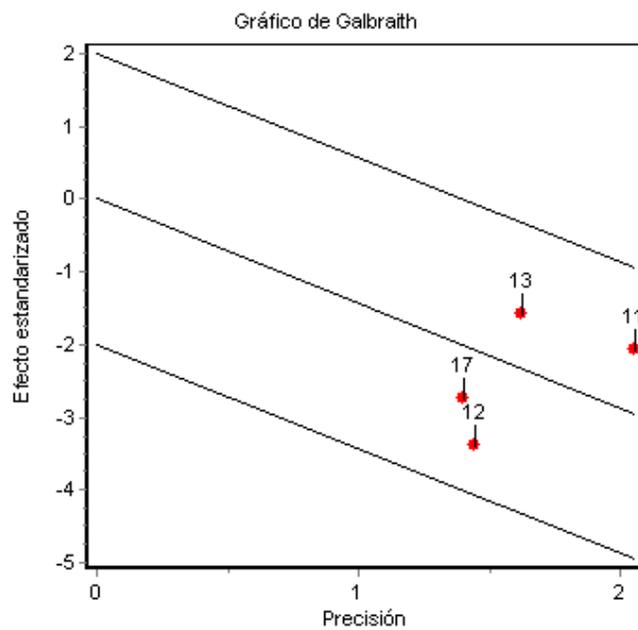
Análisis de sensibilidad
Gráfico de influencia

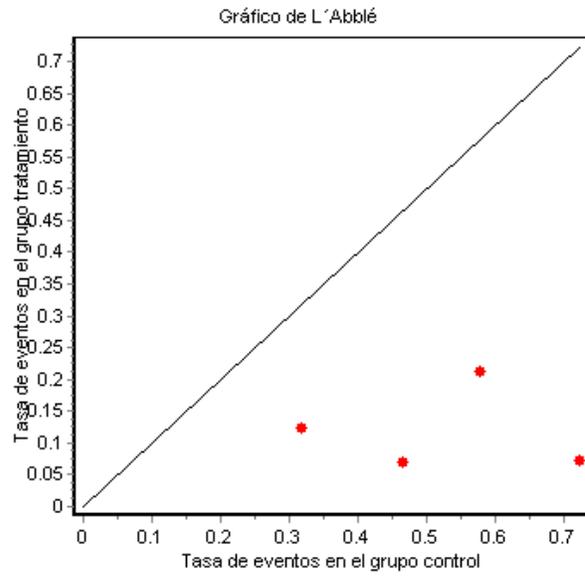


Anexo 18. META-ANÁLISIS: RIESGOS RELATIVOS. SE COMPARAN EL USO DE LA MITOMICINA C CON LA ESCLERA DESNUDA.

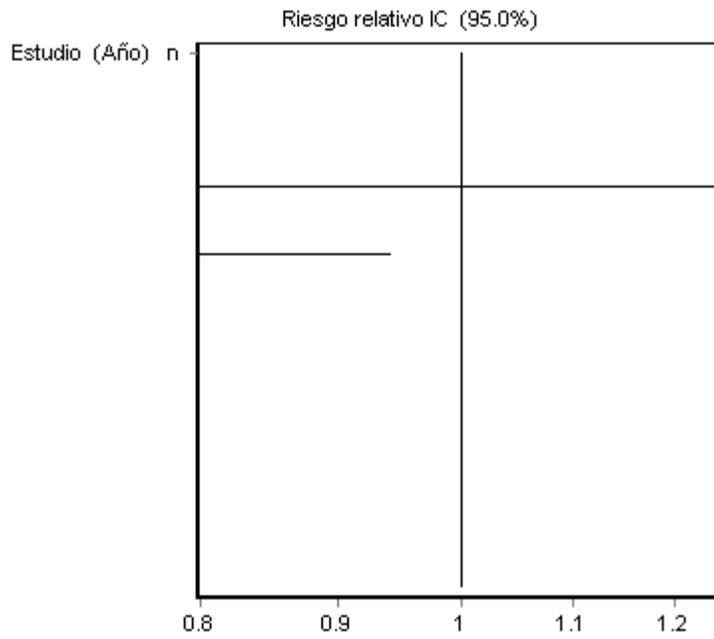
Nivel de confianza: 95.0%, Número de estudios: 4, n= 206

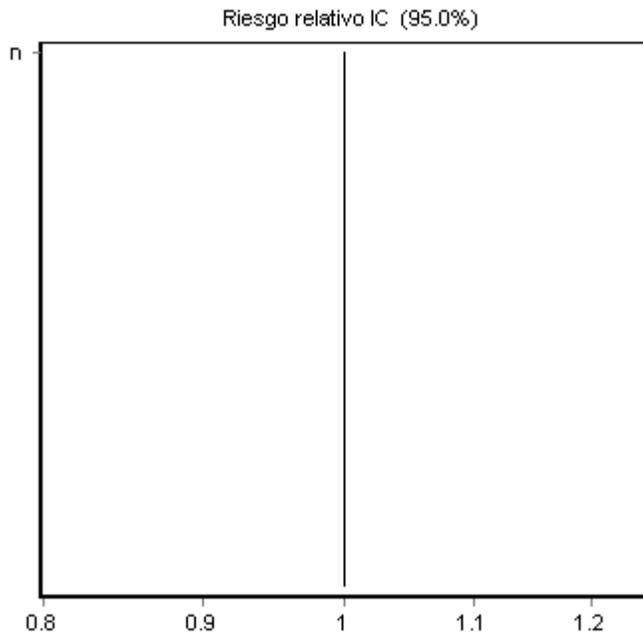
Heterogeneidad



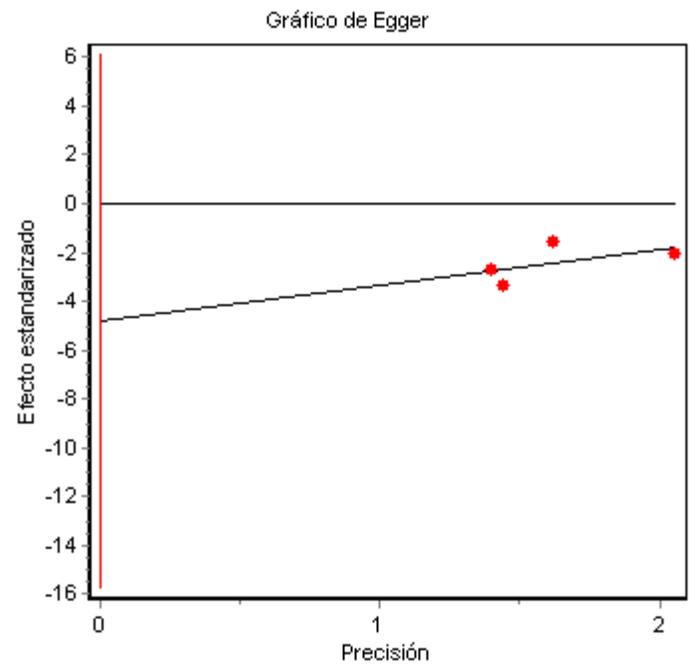
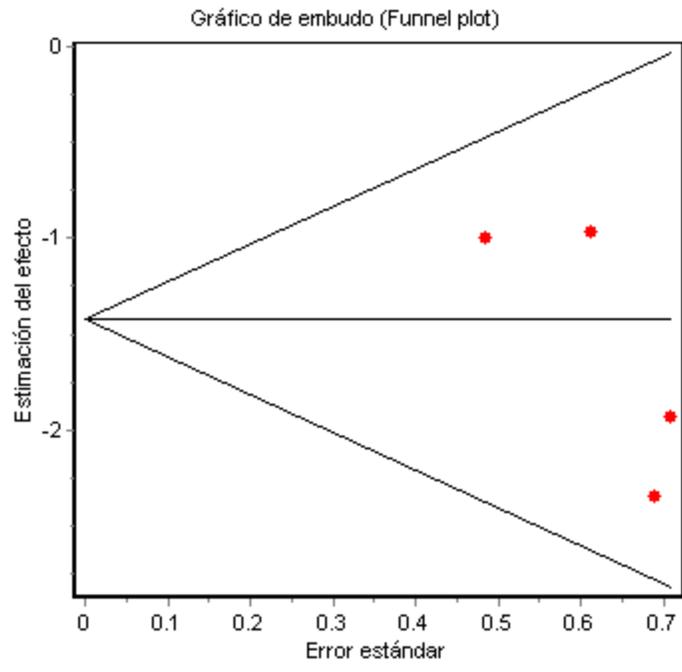


Forest plot. Meta-análisis acumulado(efectos fijos)



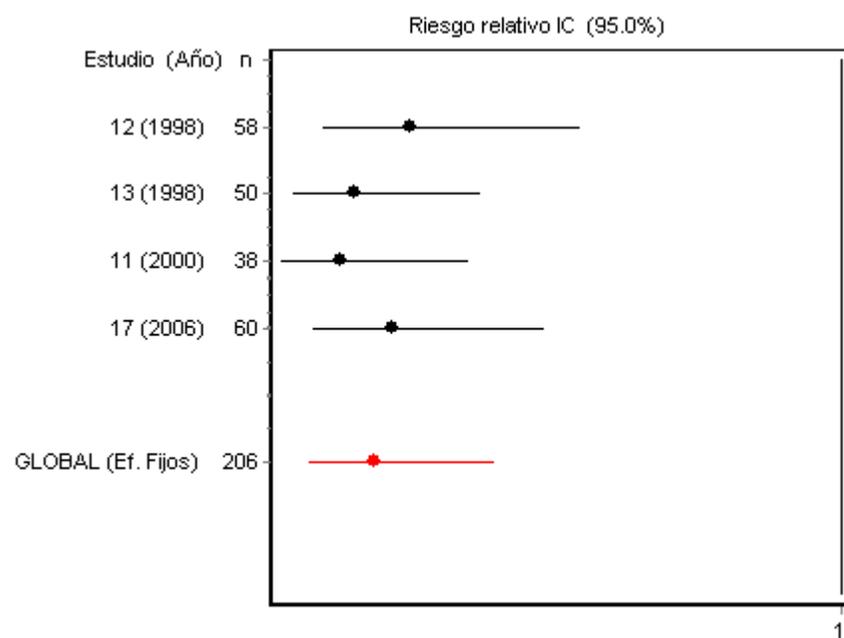


Sesgo de publicación



Análisis de sensibilidad

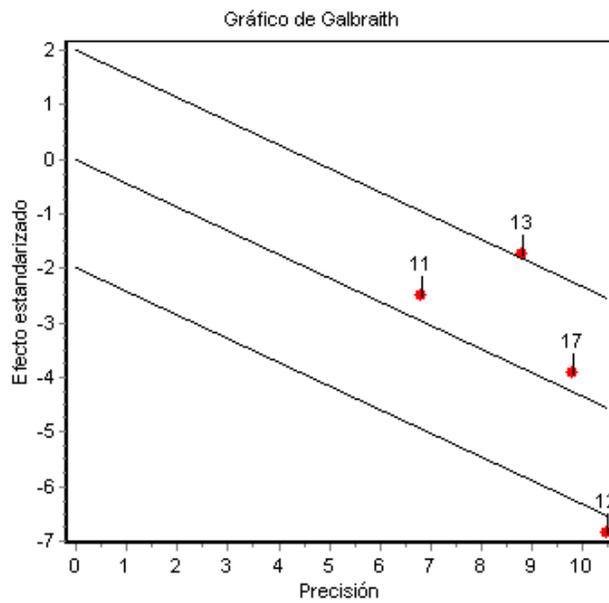
Gráfico de influencia

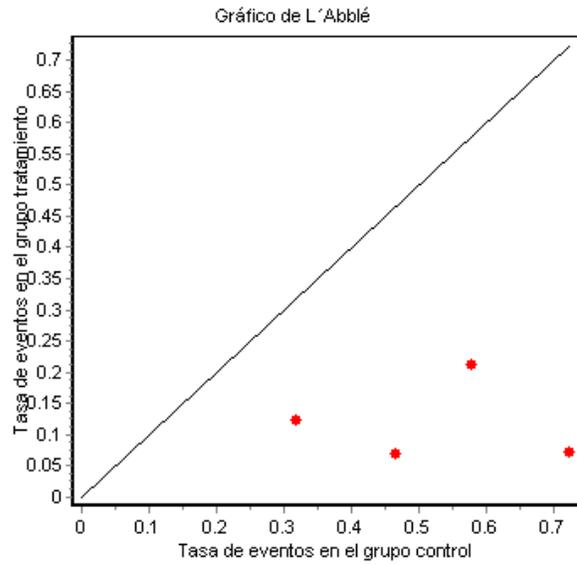


Anexo 19. DIFERENCIA DE RIESGOS. SE COMPARAN EL USO DE LA MITOMICINA C CON LA ESCLERA DESNUDA.

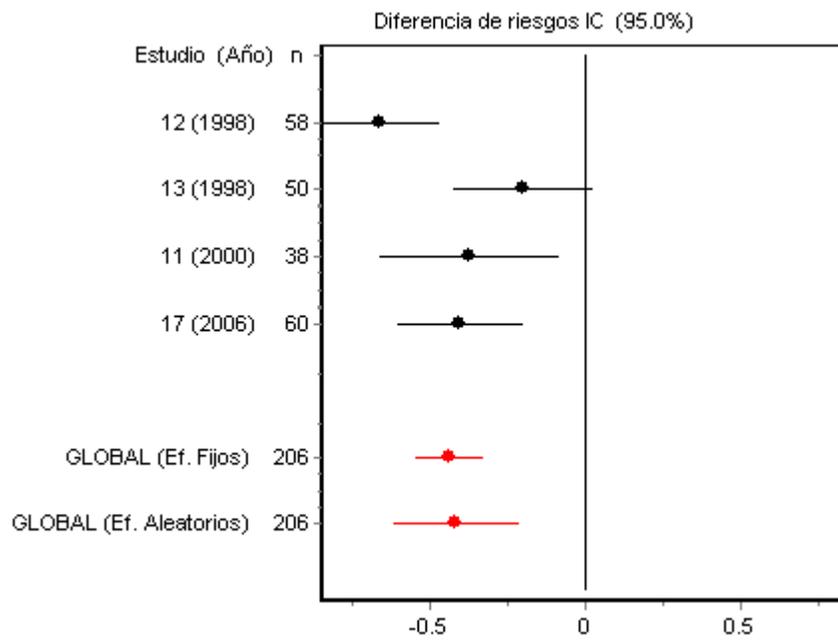
Nivel de confianza: 95.0%, Número de estudios: 4, n=206

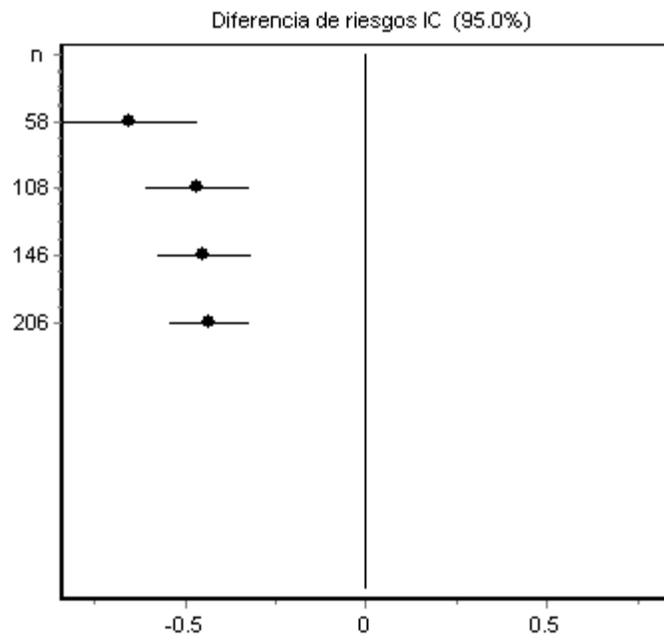
Heterogeneidad



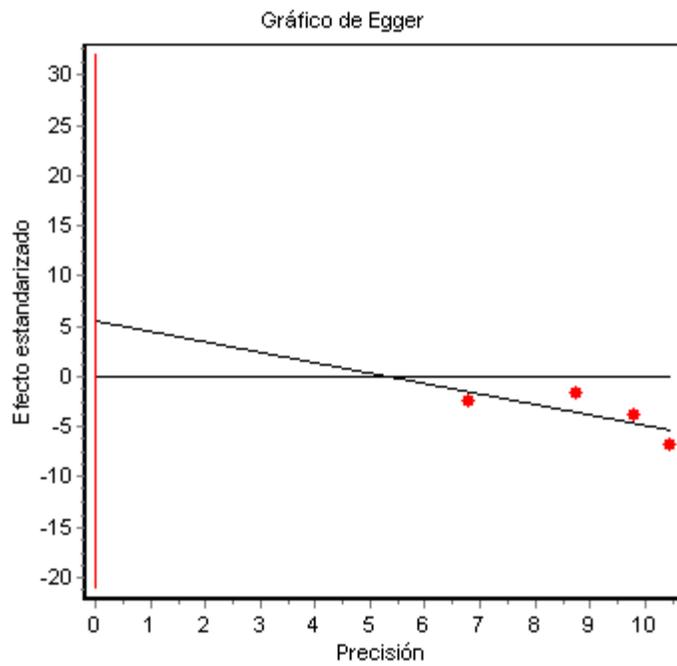
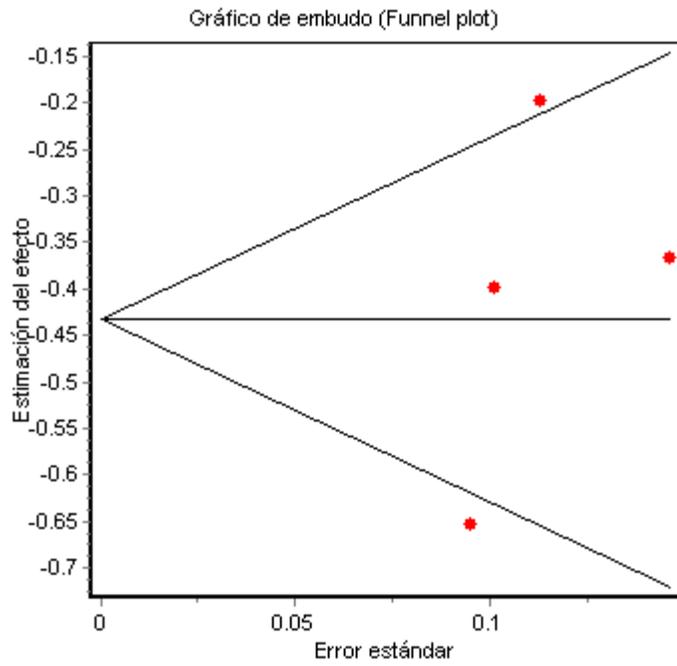


Forest plot. Meta-análisis acumulado (efectos fijos)



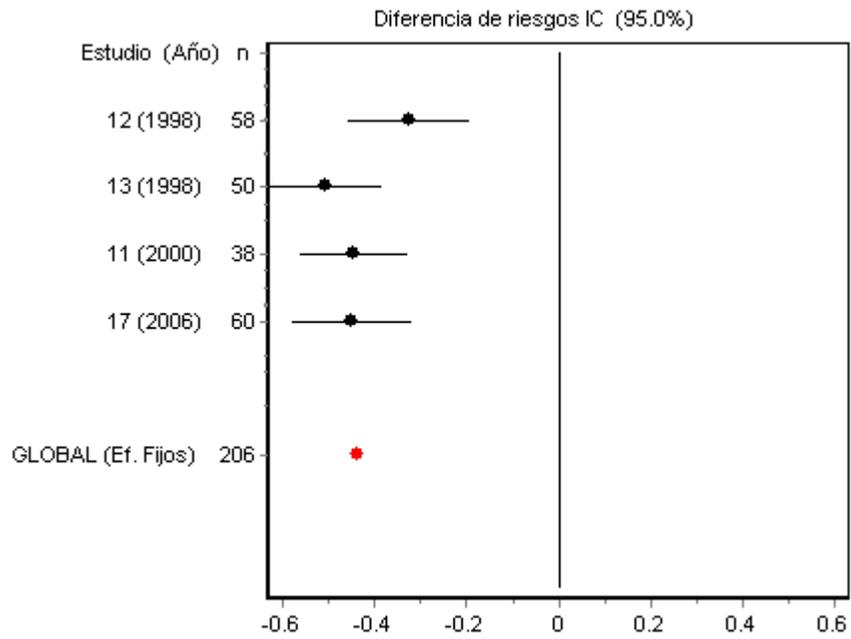


Sesgo de publicación



Análisis de sensibilidad

Gráfico de influencia



ANEXO 20
FOTOS



