

Autoinjerto conjuntival y aplicación de bevacizumab sub-conjuntival vs autoinjerto conjuntival simple en cirugía de pterigión primario: ensayo clínico controlado

Maricruz Contreras-Lizárraga,* Silvia Lizárraga-Velarde, Felipe Peraza-Garay

^aCentro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. UAS, Sinaloa, México.

Recibido 09 septiembre 2013; aceptado 10 diciembre 2013

Objetivo: Comparar recurrencia, tiempo de epitelización corneal y desinflamación del autoinjerto conjuntival más bevacizumab contra autoinjerto conjuntival simple. **Material y métodos:** Doble ciego, controlado, aleatorizado. La muestra fue estratificada por temporada de clima cálido y frío, edad de 20-40 y 41-60 años; y por exposición ó no exposición solar. Realizamos resección de pterigión con autoinjerto con ó sin uso de bevacizumab. Se analizó el tiempo de epitelización corneal y la desinflamación del injerto mediante la prueba de logaritmo de rangos. **Resultados:** La recurrencia fue de 6.3%. A los 30 días postoperatorios no se observó diferencia significativa en pterigión Grado I ($p=1.000$) y II y III ($p=.735$). A los 60 días no hubo diferencia significativa en pterigión Grado I ($p=.083$) y en II y III ($p=1.000$). Igual en 180 días en pterigión Grado I ($p=.083$) y Grado II y III ($p=.583$). Tiempo de epitelización corneal y desinflamación del injerto conjuntival no presentó diferencia significativa. **Conclusiones:** Bevacizumab subconjuntival en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto conjuntival no es eficaz para evitar su recurrencia.

Palabras clave: Pterigión, bevacizumab, recurrencia.

Objective: To compare recurrence, epithelization time and graft inflammation of conjunctival autograft plus bevacizumab against simple conjunctival autograft. **Material and methods:** Double-blind, controlled trial. The sample was stratified by season of warm and cold weather, age of 20-40 and 41-60 years old, and sun or not sun exposure. We perform surgery of pterygium excision with conjunctival autograft with or without use of bevacizumab. To compare groups for epithelization time and graft inflammation we used log test ranges. **Results:** Recurrence was 6.3%. At 30 postoperative days no significant difference was observed in pterygium grade I ($p=1.000$) and II and III ($p=0.735$). At 60 days there was no significant difference in pterygium grade I ($p=0.083$) and in II and III ($p=1.000$). The same at 180 postoperative days in pterygium Grade I ($p=0.083$) and Grade II and III ($p=.583$). Epithelization time and conjunctival graft inflammation were not different between the groups. **Conclusions:** Subconjunctival Bevacizumab in pterygium excision surgery with conjunctival autograft is not effective in preventing recurrence.

Keywords: Pterygium, bevacizumab, recurrence.

1. Introducción

El pterigión es una lesión ocular elevada, superficial, externa que se forma alrededor de la conjuntiva perilimbal y se extiende sobre la superficie de la córnea. Histológicamente, ha sido descrito como una degeneración elastotica de colágeno con proliferación fibrovascular.¹ El aumento de la prevalencia y los costos derivados de su atención hacen que sea considerado como un problema de salud pública.² Por su apariencia antiestética y su naturaleza progresiva, el pterigión es una de las más antiguas afecciones ocu-

lares descritas.³ El pterigión se presenta en todo el mundo. Es más común en climas cálidos y secos. Su prevalencia es tan alta como 22% en las zonas ecuatoriales y menos de 2% en las latitudes cercanas a los 40°. El riesgo relativo para desarrollar pterigión de una persona que vive en los trópicos (menos de 30° de latitud), es 44 veces mayor; es 11 veces mayor para quienes trabajan en un lugar arenoso, al exterior; es 9 veces mayor para una persona que no usa lentes con filtro ultravioleta (UV) y dos veces mayor para quien nunca ha usado un sombrero. La prevalencia del pterigión aumenta con la edad, su mayor incidencia es entre 20 y 49 años de edad. Las recurrencias son más frecuentes entre adultos jóvenes. Se han evaluado familias en las que se ha demostrado un

*Maricruz Contreras Lizárraga. Eustaquio Buelna No.91 Col. Gabriel Leyva, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel-fax: (667)7137978. @hotmail.com

patrón hereditario con modalidad dominante, aunque la mayoría de los casos parecen ser esporádicos. Otras teorías como la implicación del virus herpes simple o papiloma, como factores etiológico en la génesis del pterigión, no han mostrado evidencias sólidas.²

En un estudio comparativo entre escisión de pterigión primario con autoinjerto conjuntival, membrana amniótica y cierre primario llevado a cabo en 103 pacientes con diagnóstico de pterigión primario de más de 3 mm de invasión a córnea, los cuales fueron divididos de forma aleatoria en 4 grupos: en el grupo A (cierre primario) la recidiva fue de 50%, en el grupo B (autoinjerto conjuntival) fue del 5%, en el grupo C (injerto de membrana amniótica atrás del limbo) fue del 10% y en el grupo D (injerto de membrana amniótica adelante del limbo) la recidiva fue de 3%, con un tiempo de seguimiento máximo de 90 días para todos los grupos.⁴

En otro trabajo reaqlizado en 20 pacientes con pterigión nasal primario, quienes fueron intervenidos con autoinjerto conjuntival usando adhesivo fibrinoide, no se presentó ningún caso de recurrencia.⁵

Un estudio prospectivo comparativo llevadeo a cabo para evaluar la recidive de pterigión entre cirugía de pterigión con uso de membrana amniótica y autoinjerto de conjuntiva en el cual se incluyeron 56 pacientes: 30 con autoinjerto y 26 con membrana amniótica, se presentó un 13% y 11% de recidiva a las 8 semanas respectivamente en cadea grupo.⁶

García de la Hoz, Lizárraga Velarde realizaron un estudio en la Coordinación Universitaria del Hospital Civil de Culiacán en el año 2003 donde encontraron una recidiva de 8.11% con el uso de membrana amniótica.⁷

El pterigión se clasifica de acuerdo a su localización e invasión a córnea en cuatros grados: I) lesiones localizadas dentro de un tercio del radio corneal del limbo; II) lesiones que se extienden más allá de un tercio del radio corneal pero no llega al área pupilar; III) lesiones que llegan al área pupilar y, IV) lesiones que invaden el área pupilar⁸

Hay una gran variedad de opciones para el manejo de pterigión aunque el tratamiento definitivo es la escisión quirúrgica. El tratamiento no quirúrgico provee comodidad, alivia la sensación de cuerpo extraño y disminuye la inflamación (lagrimas artificiales, descongostivos tópicos, antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos tópicos). Tratamientos más invasivos in-

cluyen irradiación beta, escisión primaria, autoinjerto conjuntival o trasplante de membrana amniótica usando sutura o fibrin glue (con o sin el uso de mitomicina C), interferon alfa tópico y terapia fotodinámica con verteporfirina.¹

El hallazgo de sobreexpresión del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) en el tejido del pterigión ha llevado al desarrollo de terapia antiangiogénica/anti-VEGF, la cual podría inducir regresión de vasos sanguíneos y por lo tanto, retardar la progresión del pterigión. Actualmente existen tres agentes anti-VEGF-A que pueden ser utilizados clínicamente entre los que se incluyen Pegaptanib (Macugen[®]), Ranibizumab (Lucentis[®]) y Bevacizumab (Avastin[®]). Cada uno liga al VEGF e inhibe la activación de VEGFR2. El Bevacizumab (Avastin[®], Genentech/Roche) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que une e inhibe todas las isoformas activas biológicas de VEGF-A. El Bevacizumab fue el primer inhibidor de angiogénesis disponible en Estados Unidos y actualmente se encuentra aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para uso intravenoso en el tratamiento de cáncer de colon metastático, cáncer de pulmón de células pequeñas metastático y cáncer de mama metastático. El uso de bevacizumab sistémico para cáncer colorrectal tiene una incidencia baja de efectos adversos significativos. Si bien, no está aprobado por la FDA para su uso en inyección intravitrea de 1.25-2.5mg de bevacizumab, ha sido utilizado recientemente para el tratamiento de enfermedades proliferativas de los ojos (neovascularización), particularmente para degeneración macular relacionada a la edad, retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa y glaucoma neovascular. El uso de dosis pequeñas de bevacizumab ha demostrado pocos efectos adversos, por lo tanto se cree que la administración periocular de una dosis similar es poco probable que produzca efectos adversos significativos.¹

La dosis de bevacizumab; puede ser variable, desde una única inyección de 2.5 mg (0.1 ml) o 1.25 mg (0.05 ml), hasta un máximo de 4 inyecciones a intervalos de 1 mes. Se inyectan en el limbo adyacente a los vasos sanguíneos patológicos. No hay complicaciones descritas con esta vía. El efecto es apreciable en 24 h, máximo en 1 semana, pero la revascularización es en la segunda semana.^{9,10}

Mohammad Reza y colaboradores hicieron un estu-

dio con 17 pacientes (14 con pterigión primario y 3 con pterigión recurrente) los cuáles recibieron inyecciones intralesionales de bevacizumab (2.5 mg/0.1mL). Fotografías digitales fueron analizadas por un software de análisis de imágenes para determinar el cambio de participación corneal como porcentaje de un total de la superficie corneal. Ellos concluyeron que la inyección de bevacizumab es bastante efectiva en reducir el tamaño del pterigión y es bien tolerada; sin embargo, este efecto, no es clínicamente significativo.¹¹

En un trabajo reportado con uso de bevacizumab subconjuntival sobre la densidad de vasos corneales en pterigión recurrente en el cual se incluyeron 5 pacientes con pterigión recurrente quienes recibieron inyecciones subconjuntivales de bevacizumab (2.5mg/0.1ml). La evaluación oftalmológica incluyó agudeza visual de Snellen, tonometría y examen completo antes de la inyección y 1 semana, 1 mes y 3 meses posteriores. Fotografías digitales fueron tomadas y analizadas con un software para determinar el área de córnea cubierta por nuevos vasos sanguíneos como un porcentaje del total de superficie corneal. Estos autores no encontraron efectos adversos oculares o sistémicos y tampoco hubo cambios en la agudeza visual, concluyendo que los resultados a corto término sugieren que bevacizumab subconjuntival es bien tolerado pero no causa regresión de vasos corneales en pterigión recurrente.¹²

Anat y cols, realizaron un estudio de ranibizumab subconjuntival en pacientes con pterigión primario sometidos a cirugía de resección de pterigión. 10 pacientes fueron intervenidos. El propósito fue evaluar la seguridad y tolerancia de ranibizumab vía inyección subconjuntival. Se usaron 0.5mg/0.05ml administrados en el limbo, adyacente al pterigión 3 días antes de la cirugía (Grupo 1) o al momento de la cirugía (grupo 2). Los 10 pacientes toleraron la inyección sin problemas. El injerto conjuntival permaneció intacto en los 9 pacientes en los que se utilizó sutura; hubo dehiscencia en el paciente en el que se utilizó adhesivo fibrinoide. No hubo otros problemas de seguridad. 3 recurrencias de pterigión fueron notadas a los 6 meses (todas del grupo 1).^{13,14}

El propósito del presente trabajo fue evaluar la frecuencia de recurrencia, tiempo de epitelización corneal y desinflamación en pacientes con pterigión a las cuales se la aplicó tratamiento con autoinjerto conjuntival con y sin bevacizumab.

2. Materiales y métodos

Estudio experimental, longitudinal, comparativo y prospectivo; doble ciego, controlado y aleatorizado en el cual la muestra fue estratificada por temporada de clima cálido y frío, edad de 20-40 y 41-60 años, y por exposición ó no exposición solar. La temporada de clima cálido incluye los meses de mayo a octubre de 2011 y le temporada de clima frío los meses de noviembre de 2011 a abril de 2012. Se incluyeron pacientes con pterigión nasal o temporal, con edades de 20 a 60 años de edad que desearan cirugía. Se excluyeron los pacientes con patología conjuntival cicatrizante asociada, pterigión recidivante, síndrome de ojo seco, patología palpebral (ectropión entropión, ptosis) y con enfermedad autoinmune; se eliminaron aquellos que no acudieron al seguimiento postoperatorio.

la cirugía de resección de pterigión se llevó a cabo con autoinjerto conjuntival y estos su vez se aleatorizaron para recibir o no la aplicación de 0.1ml (2.5mg) de bevacizumab subconjuntival. En las consultas postquirúrgicas se valoró el tiempo de epitelización de la córnea, desinflamación del injerto conjuntival y los grados de recidiva del pterigión a un seguimiento máximo de 6 meses.

Las variables categóricas se describen en frecuencias y porcentajes y las numéricas con media y desviación estándar. Para comparar los grupos respecto a variables numéricas utilizamos prueba t; para variables categóricas la prueba Chi-cuadrada y para Tiempo de epitelización corneal y Desinflamación del injerto la prueba de logaritmo de rangos. El análisis se realizó utilizando SPSS v15, un valor de probabilidad menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

3. Resultados

La muestra final consistió en un total de 47 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos grupos. el grupo de tratamiento (aplicación subconjuntival de bavacizumab) constó de 21 pacientes y el grupo Control con 26 pacientes. No se encontraron diferencias significativa ($p=.772$) en lo que respecta al sexo entre el grupo de tratamiento y el grupo control (47.6% vs 53.8% fueron hombres), edad ($p=.143$) de 20 a 40 años entre el grupo Tratamiento y el grupo control (33.3% vs 57.7%) y para la edad de 41 a 60 años entre el grupo de tratamiento y el grupo control (66.7% vs

42.3%).

Tampoco se presentó diferencia significativa en lo que respecta al clima ($p=.767$), donde el grupo de pacientes que vivían en una zona donde predomina el invierno fueron 13 (61.9%) en el grupo tratamiento y 14 (53.8%) en el grupo control y los de verano fueron 8 (38.1%) en el grupo tratamiento y 12 (46.2%) en el grupo control. De los pacientes intervenidos 24 fueron de ojo derecho; 11 (52.4%) en el grupo tratamiento y 13 (50%) en el grupo control y 23 de ojo izquierdo con 10 (47.6%) en el grupo tratamiento y 13 (50%) en el grupo control sin diferencias significativas entre los grupos ($p=1.000$). No hubo diferencia significativa en el tipo de pterigión ($p=.495$): el tipo nasal con 21 (100%) pacientes en el grupo tratamiento y 24 (92.3%) en el grupo control y el tipo temporal con 2 (7.7%) pacientes en el grupo control y ninguno en el grupo de tratamiento. Fueron 13 (61.9%) pacientes en el grupo tratamiento y 13 (50%) en el grupo control sin exposición solar y 8 (38.1%) pacientes en el grupo tratamiento y 13 (50%) en el grupo control con exposición solar ($p=.557$). En el estudio participaron 7 cirujanos y no se observó diferencia significativa ($p=.380$) en la frecuencia de intervenciones.

Finalmente en el grado de pterigión se observó diferencia significativa ($p=.004$) con Grado I en 7 (33.3%) pacientes en el grupo tratamiento y 2 (7.7%) en el grupo control; Grado II en 14 (66.7%) en el grupo tratamiento y 16 (61.5%) en el grupo control y, Grado III en 8 (30.8%) pacientes en el grupo control y ninguno en el grupo tratamiento (Cuadro 1). Los 47 pacientes presentaron el injerto y los puntos de sutura *in situ*; no hubo ruptura, lisis ni pérdida de los mismos.

En relación al tiempo de epitelización de la córnea en el pterigión Grado I no se encontraron diferencias significativas ($p=.526$) entre los grupos; el promedio de epitelización en el grupo tratamiento fue de 3.4 (IC 95%: 2.7-4.2) días y en el grupo control fue de 4.0 (IC 95%: 4.0-4.0) días. En el pterigión Grado II y III tampoco hubo diferencia significativa ($p=.859$) con un promedio de epitelización de 4.0 (IC 95%: 3.6-4.4) días en el grupo tratamiento y 3.9 (IC 95%: 3.6-4.3) días en el grupo control.

El tiempo de desinflamación no mostró diferencia significativa entre los grupos en pterigión Grado I ($p=.866$) con un promedio de 10.4 (IC 95%: 7.3-13.6) días para el grupo tratamiento y 11.0 (IC 95%: 3.2-

18.8) días para el grupo control. Lo mismo se observó en el tiempo de desinflamación del injerto conjuntival en los pterigión Grado II y III ($p=.105$) con un promedio de 18.6 (IC 95%: 11.5-25.7) días para el grupo de tratamiento y de 12.6 (IC 95%: 9.9-15.2) días para el grupo control.

Cuadro 1. Características generales de la población

Característica	Grupo		Sig.
	Tratamiento	Control	
Sexo			.772
Masculino	10 (47.6)	14 (53.8)	
Femenino	11 (52.4)	12 (46.2)	
Edad			.143
24 - <40	7 (33.3)	15 (57.7)	
40 - 60	14 (66.7)	11 (42.3)	
Clima			.767
Invierno	13 (61.9)	14 (53.8)	
Verano	8 (38.1)	12 (46.2)	
Ojo			
Derecho	11 (52.4)	13 (50)	
Izquierdo	10 (47.6)	13 (50)	
Tipo			.495
Nasal	21 (100)	24 (92.3)	
Temporal	0 (0)	2 (7.7)	
Grado			.004
I	7 (33.3)	2 (7.7)	
II	14 (66.7)	16 (61.5)	
III	0 (0)	8 (30.8)	
Exposición solar			.557
Si	13 (61.9)	13 (50)	
No	8 (38.1)	13 (50)	
Cirujano			.380
2	0 (0)	1 (3.8)	
3	1 (4.8)	0 (0)	
4	1 (4.8)	4 (15.4)	
5	4 (19.0)	8 (30.8)	
6	4 (19.0)	5 (19.2)	
7	11 (52.4)	8 (30.8)	

Se observó una recidiva corneal verdadera (Grado IV) en 3 ojos (6.3%) a los 6 meses de seguimiento. La recidiva a los 30 días del postoperatorio no presentó diferencia estadísticamente significativa en el pterigión Grado I ($p=1.000$) ni en el Grado II y III ($p=.735$). El pterigión Grado I presentó 5 (71.4%) recidivas Grado I en el grupo de tratamiento y 1 (50%)

en el grupo control y 2 (28.6%) recidivas Grado II del grupo tratamiento y 1 (50%) del grupo control. En el pterigión Grado II y III se observaron 9 (64.3%) pacientes en el grupo tratamiento y 13 (54.2%) en el grupo control con recidiva Grado I; y 5 (35.7%) pacientes en el grupo tratamiento y 11 (45.8%) en el grupo control con recidiva Grado II. La recidiva a los 60 días del postoperatorio no mostró diferencia significativa ($p=.083$) en el pterigión Grado I con 6 (85.7%) pacientes del grupo de tratamiento con recidiva Grado I; 1 (14.3%) paciente del grupo de tratamiento y 2 (100%) pacientes del grupo control con recidiva Grado II. Igual a esto; la recidiva a los 60 días en el pterigión Grado II y III no mostró diferencia significativa ($p=1.000$) observándose 6 (42.9%) pacientes del grupo de tratamiento y 9 (37.5%) del grupo control con recidiva Grado I; 7 (50%) del grupo de tratamiento y 13 (54.2%) del grupo control con recidiva Grado II; solamente 1(4.2%) paciente del grupo control con recidiva Grado III y; 1 (7.1%) paciente del grupo de tratamiento y 1 (4.2%) del grupo control con recidiva Grado IV. La tendencia anterior también se muestra en la recidiva a los 180 días del postoperatorio. En el pterigión Grado I no se observó diferencia significativa ($p=.083$) con 6 (85.7%) pacientes del grupo de tratamiento con recidiva Grado I; 1 (14.3%) paciente del grupo de tratamiento y 2 (100%) del grupo control con recidiva Grado II. Así mismo la recidiva a los 180 días en el pterigión Grado II y III no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=1.000$) entre los grupos. Se observaron 7 (50%) pacientes del grupo de tratamiento y 9 (37.5%) del grupo control con recidiva Grado I; 5 (35.7%) del grupo de tratamiento y 13 (54.2%) del grupo control con recidiva Grado II; sólo 1 (4.2%) paciente presentó recidiva Grado III y fue del grupo Control y 2 (14.3%) pacientes del grupo de tratamiento y 1 (4.2%) del grupo control presentaron recidiva Grado IV (Cuadro 2).

4. Discusión

El pterigión se presenta en todo el mundo, principalmente en climas cálidos y secos. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres¹ lo que difiere de nuestros resultados donde no hubo diferencia significativa entre ambos sexos. La prevalencia del pterigión aumenta con la edad siendo su mayor incidencia entre los 20 y 49 años de edad;² lo cual coincide con la

misma tendencia observada en este trabajo donde no existió diferencia estadística entre los distintos grupos de edad (22 pacientes entre 20 y 40 y 25 entre 41 y 60 años de edad).

Cuadro 2. Frecuencia de recidiva por días de seguimiento, grado del pterigion en pre y post operatorio y grupo

Días	Grado del Pterigion		Grupo		Sig.
	Pre op.	Post op.	Trat.	Control	
30	I	I	5	1	1.00
		II	2	1	
30	II-III	I	9	13	.735
		II	5	11	
60	I	I	6	0	.083
		II	1	2	
60	II-III	I	6	9	1.00
		II	7	13	
		III	0	1	
		IV	1	1	
180	I	I	6	0	.083
		II	1	2	
180	II-III	I	7	9	.583
		II	5	13	
		III	0	1	
		IV	2	1	

Las recurrencias son más frecuentes entre adultos jóvenes y la radiación UV tipo B es un factor etiológico para pterigión y tumores del limbo,² siendo ésta la razón por la que en nuestro estudio se controlaron las variables edad y exposición solar para evitar sesgos.

El tiempo de epitelización de la córnea y la desinflamación del injerto conjuntival no presentó diferencias significativas entre los dos grupos tratamiento (cirugía con o sin administración de bevacizumab subconjuntival). No existen datos para ser comparados en la literatura ya que no han sido medidos previamente.

Existen estudios que reportan distintas técnicas quirúrgicas en los que encontraron que la resección de pterigión con autoinjerto conjuntival ó con el uso

de membrana amniótica han resultado las mejores técnicas para evitar la recurrencia.. Estos estudios han observado una recidiva entre 3 y 13% con éstas dos técnicas.⁴⁻⁷ Por ésta razón decidimos intervenir a los pacientes con técnica de resección de pterigión con autoinjerto conjuntival. En este estudio se observó una recidiva corneal verdadera (Grado IV) en 3 ojos (6.3%) lo que se encuentra en el rango de lo referido en la literatura mundial.

El VEGF-A (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular - A) ha sido identificado como el regulador principal de angiogénesis en el ojo para los procesos fisiológicos y patológicos. El VEGF-A puede ligar a dos diferentes receptores VEGFR1 y VEGFR2. Éste último es el que está implicado en la neovascularización ocular. Los tres agentes anti-VEGF-A (Pegaptanib, Ranibizumab y Bevacizumab) ligan a VEGF e inhiben la activación de VEGFR2.¹

Estudios previos de pterigión y administración de bevacizumab han mostrado que es efectivo en reducir el tamaño del pterigión y es bien tolerada; sin embargo, no es clínicamente significativo ni efectivo en pterigión recurrente.^{13,14} Ninguno de estos estudios previos fue aleatorizado ni utilizó un grupo control. Con respecto a la recidiva de pterigión en el presente estudio se observó que a los 30, 60 y 180 días del post-operatorio no se observó diferencia significativas entre el grupo de pacientes que recibió bevacizumab comparado con el grupo control, tanto en pterigión grado I como en grado II y III.

Referencias

1. Mauro J, Foster S. Pterygia: Patogenesis and the role of subconjuntival bevacizumab in treatment. *Semin Ophthalmol* 2009;24:130-134.
2. Ochoa TJC. Genésis del pterigión; Una aproximación desde la biología molecular. *Rev Mex Oftalmol* 2006;80(6):319.
3. Rojas AE. Cirugía de pterigion: Una historia que aún no termina. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83:333-334.
4. Moreno LR. Estudio comparativo entre escisión de pterigión primario con autoinjerto conjuntival, membrana amniótica y cierre primario. *Rev Mex Oftalmol* 2004;78(6):291-297.
5. Marticorena J, Rodríguez AMT, Touriño R, Mera P, Valladares MJ, Martínez-de la Casa JM. Pterygium surgery: conjuntival autograft using a fibrin adhesive. *Córnea* 2006;25(1):34-36.
6. Ibañez HMA, Ramos EK. Cirugía de pterigión: membrana amniótica vs autoinjerto de conjuntiva. *Rev Mex Oftalmol* 2006;80(1):9-11.
7. García HER, Lizárraga VS. Incidencia de pterigión recidivante con técnica de membrana amniótica. *Coordinación Universitaria Hospital Civil de Culiacán* 2003.
8. Yamada T, Mochizuki H, Ue T, Kiuchi Y, Takahashi Y, Oinaka M. Comparative of different beta radiation doses for preventing pterygium recurrence. *Int J Rad Oncol Biol. Phys* 2010;1:1-5.
9. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjuntival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Córnea* 2008;27:142-7.
10. Harooni H, Reddy V, Root T, Ambati B. Bevacizumab for graft rejection. *Ophthalmology* 2007;114:1950.
11. Fallah TMR, Khosravifard K, Mohammadpur M, Naser HM, Yaser KM. Efficacy of intralesional bevacizumab Injection in decreasing pterygium size. *Cornea* 2011;30(2):127-9.
12. Bahar I, Kaisermean I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjuntival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygion. *Curr Eye Res* 2008;33:23-8.
13. Galor A, Yoo SH, Piccoli FVR, Schmitt AK, Chang V, Pérez VL. Phase I study of subconjuntival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery. *Am J Ophtalmol* 2010;149(6):926-31.
14. Solomon A, Pires RTF, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001;108(3).