

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Cambio del estadio progresivo a estacionario en el pterigión con la inyección intracorpórea de bevacizumab

Dr. Juan Luis González-Treviño*; Dr. Jair García-Guerrero**, Dr. Gerardo Villarreal-Mendez***,
Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez****

*Tu has aprendido que el pterigión
es una enfermedad que siempre recurre,
aun y cuando tu hayas hecho
todo a tu alcance para curarlo.
Ambrosio Paré (1510-1590)*

RESUMEN

Se denomina pterigión a una proliferación fibrovascular originada en la conjuntiva; su principal tratamiento es quirúrgico, pero la lesión con mucha frecuencia recurre. Por su efecto antiangiogénico, el bevacizumab se usó para el presente ensayo clínico para determinar su efecto en la estadificación del pterigión. Durante el año 2007 se incluyeron 26 ojos que presentaban pterigión con características de aspecto progresivo a los cuales se les aplicó la cantidad de 6.5 mg en el cuerpo del pterigión. Para la comparación estadística se consideró un grupo control. El aspecto clínico del tejido fibrovascular fue analizado y comparado a la semana y a las tres semanas de la aplicación. Los pacientes fueron intervenidos mediante anestesia tópica. De los 26 ojos infiltrados, 23 respondieron al cambiar su estadio progresivo a estacionario, (tasa de éxito del 88.46%). Las tablas de contingencia demostraron una mejoría estadísticamente significativa de los valores del grupo *Tratamiento*, confirmando la hipótesis planteada. El presente estudio es el primero descrito en la literatura en el que se evaluó y documentó la capacidad del anticuerpo monoclonal para modificar el estadio clínico del pterigión a partir de la regresión de la angiogénesis en el cuerpo de la lesión.

Palabras clave: Pterigión, bevacizumab, cirugía ocular.

SUMMARY

Pterygium is a fibrovascular proliferation originated in the conjunctive; the principal treatment is surgical, but the injury with much frequency recurs. Because of the antiangiogenic effect, bevacizumab was used in the present clinical essay to determine the effect in the stratification of pterygiums. During 2007, 26 eyes with pterygium with clinical progression were studied. 6.5 mg of bevacizumab were injected in the body of the pterygium. A control group was considered for the statistical. The clinical aspect of the fibrovascular tissue was analyzed and compared a week and three weeks after the application. The procedure was performed under topic anesthesia. From 26 infiltrated eyes, 23 respond having changed their progressive stadium to stationary (rate of success of 88.46 %). The tables of contingency demonstrated a statistically significant improvement in the values of the group treatment, confirming the raised hypothesis. The present study is the first one described in the literature that evaluated and documented the capacity of the monoclonal antibody to modify the clinical stadium of the pterygium.

Key words: Pterygium, bevacizumab, ocular surgery.

*Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 33, Monterrey, NL.

**Profesionista de Apoyo de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

*** Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

**** Servicio de Hematología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Juan Luis González-Treviño. Centro Médico Monterrey, Consultorio No. 313. Hidalgo Pte. 2480 Col. Obispado, Monterrey, NL. CP 64060. Tel: 8151 8473, 8151 8400 ext 172, 8151 8400 ext 196. drjuanluisgonzalez@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

El pterigión es una proliferación fibrovascular originada en la conjuntiva, generalmente en el área nasal y con crecimiento hacia la córnea. Tiene forma triangular, con el ápice o cabeza dirigida hacia la córnea y con una base apoyada en el pliegue semilunar (1). El principal tratamiento es la resección quirúrgica, sin embargo, es una cirugía con malos resultados, pues la lesión recurre con mucha frecuencia (2).

Fue referido por primera vez por el médico hindú Susruta, quien describió además diferentes estadios clínicos, así como tratamientos médicos y quirúrgicos (3, 4). Con respecto a la etiología, Hipócrates de Cos sugirió que el pterigión podría ser causado por colirios contaminados con cinc, cobre, hierro, jugos biliares, orina y leche materna. Celso, Avicena, Galeno y Paolo Aeginnetta también documentaron casos de pterigión, sugiriendo varios tratamientos tópicos además de la cirugía, con el fin de evitar la recurrencia de la lesión (3-5). La observación constante de todos estos médicos antiguos fue la recurrencia frecuente después del tratamiento quirúrgico. Esta situación se mantiene hasta nuestros días, lo que justifica la preocupación histórica de encontrar una técnica quirúrgica que permita la menor incidencia de recurrencia. Hasta la fecha se han documentado muchas técnicas para el manejo quirúrgico del pterigión, todas ellas con el objetivo de abatir el número de recidivas (6-8).

Las técnicas actuales para resecar esta lesión incluyen la resección simple, la aplicación de antimetabólicos (medicamentosas o terapias de radiación) o el injerto de conjuntiva. Además, se puede instituir la administración combinada de ambas (injerto y antimetabólicos). Todas estas técnicas tienen el objetivo de abatir la recurrencia.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que tiene como mecanismo de acción el unirse al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo así la unión de éste a sus receptores FLT-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores (9). Existen numerosas observaciones del efecto antiangiogénico de este anticuerpo en células neoplásicas de colon (10), pulmón (11), riñón (12) y mama (13), entre otras neoplasias, así como en patologías

maculares, glaucoma (14) o en la neovascularización corneal (15, 16) y coroidea (17).

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la inoculación del bevacizumab en el cuerpo del pterigión para cambiar el estadio activo al estacionario, ya que este tiene un mejor pronóstico quirúrgico, independientemente de la técnica que el cirujano use.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el año 2007 se incluyeron 26 pacientes en una muestra de dos grupos, para la aplicación de bevacizumab en 26 ojos (n=26) (Fig 1), previa firma de un consentimiento informado.

Se incluyeron 19 hombres y 7 mujeres con edades entre 23 y 65 años (media 30.3 años) con pterigión progresivo o activo clínicamente (14 en ojo derecho y 12 en ojo izquierdo). Veinticuatro pterigionos fueron de presentación nasal y sólo dos temporal; además, todos sin antecedentes de cirugía ocular (resección de pterigión, cirugía refractiva u otras). Los criterios de exclusión fueron la presencia de cualquiera de estas cirugías o presentar cualquier otro padecimiento ocular (pingüecula, adelgazamiento corneal o escleral, queratocono o patologías palpebrales), el uso concomitante de algún medicamento ocular o bien la presencia de un estadio clínico estacionario. Se consideró un grupo control compuesto por el mismo número de ojos, escogido al azar de una muestra similar en género y edad a la del estudio en fechas similares.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal (Peso molecular = 149 kD) producido por ingeniería molecular y utilizado como antineoplásico en pacientes con carcinoma metastático de hígado, colon y recto. Este anticuerpo se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo así la unión de éste a sus receptores FLT-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) de las células endoteliales. Al neutralizar el VEGF se reduce la vascularización de los tumores (9).

Se inoculó el cuerpo del pterigión con 2 ml de bevacizumab (6.5 mg) previa anestesia tópica (tetracaína en solución oftálmica). Para esto se utilizó una jeringa con aguja 27. Posterior a la infiltración del bevacizumab en el cuerpo del pterigión, no se reportó ninguna complicación.

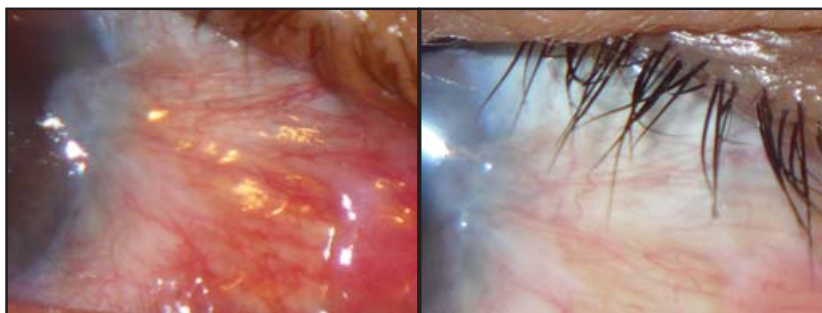


Fig. 1. Fotografías en las que se observa un pterigión en uno de los pacientes incluidos en el estudio. A: Previa a la inyección de bevacizumab; B: tres semanas después.

El aspecto clínico del tejido fibrovascular fue evaluado y comparado a la semana y a las tres semanas de la aplicación del Bevacizumab.

Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS versión 12.0 para el análisis estadístico de los datos.

RESULTADOS

Se analizó la distribución por edad por medio de histogramas con curva de normalidad y el Test de Kolmogorov-Smirnov ($p=0.05$) en ambos grupos, confirmando la distribución normal (grupo control $p=0.968$, grupo de tratamiento $p=0.693$). La media de la edad fue 44.38 años para el grupo control ($DS = 11.9$), y en el grupo tratamiento la media fue de 39.19 años ($DS = 12.14$). Se corroboró por la T de Student que la diferencia de edad entre poblaciones no fuera significativa ($p=0.821$) (Gráfico 1).

De los 26 ojos infiltrados con el medicamento, 23 respondieron al cambiar su estadio progresivo o inflamatorio al estacionario, lo que implica una tasa de éxito del 88.46%. En los otros 3 ojos no se observaron cambios significativos en la vasculatura del pterigión.

Por medio del Test X^2 , se compararon la variables ojo afectado (derecho o izquierdo), zona afectada (nasal o temporal) y estado actual (situación clínica del pterigión al momento de finalizar el estudio) de ambos grupos (control y en tratamiento). En cuanto al ojo afectado, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (Control $p=0.239$, vs. Tratamiento $p=0.695$).

Con respecto a la zona afectada, sí se reportó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos para la zona nasal ($p<0.005$). En cuanto al estado actual, se reportó una mejoría que fue estadísticamente significativa para el grupo en tratamiento ($p>0.005$).

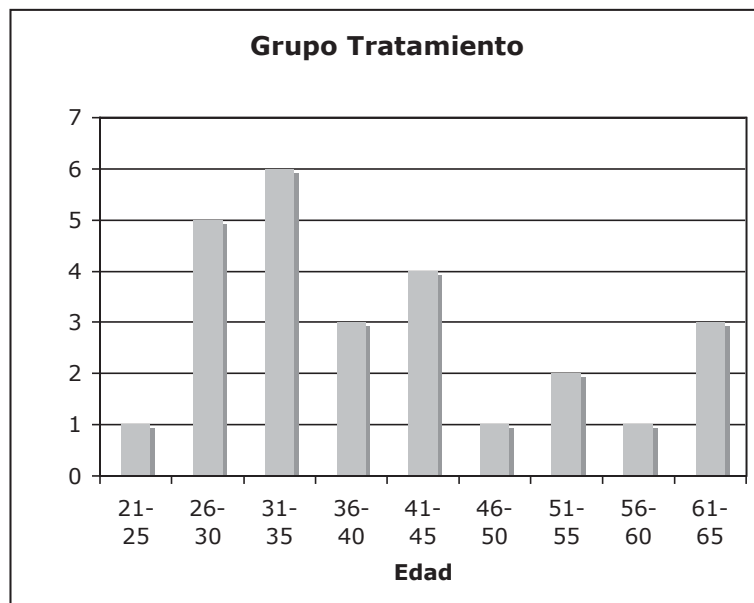
DISCUSIÓN

A pesar de la evolución histórica del pterigión a lo largo de miles de años, su patogénesis sigue siendo controversial. Su historia natural se ha relacionado con la angiogénesis mediada por citocinas como el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Este último es el factor diana del bevacizumab.

El presente estudio es el primero descrito en la literatura en el que se evaluó y documentó la capacidad del anticuerpo monoclonal para modificar el estadio clínico a partir de la regresión de la angiogénesis en el cuerpo de la lesión. Los resultados obtenidos concuerdan con el estudio de Barros y Belfort-Jr, quienes también documentaron la eficacia del bevacizumab para controlar la neovascularización conjuntivo-corneal, mas su estudio fue desarrollado en un modelo de experimentación animal (15).

Los resultados publicados por Hosseini y colaboradores (18) y Manzano y colaboradores (19) demostraron también la eficacia de los anticuerpos monoclonales como terapia antiangiogénica en tejidos corneconjuntivales. Sin embar-

Gráfico 1. Distribución de la edad en el grupo tratamiento, que reportó una media de 39.19 años, con una desviación estándar de 12.14 años.



go, debido a que el estudio del equipo de la doctora Roberta Manzano se realizó con mediciones fotográficas, consideramos que la evaluación objetiva de nuestro estudio aporta una diferencia estadísticamente significativa al efecto antiangiogénico del bevacizumab.

CONCLUSIÓN

De lo anteriormente discutido concluimos que la efectividad del bevacizumab para afectar la calidad vascular del cuerpo del pterigión puede traducirse en la modificación de un estadio clínico activo o inflamatorio al de un estadio estacionario, siendo esta modificación de gran beneficio para el cirujano, al tener un tejido más cómodo desde el punto de vista quirúrgico, independientemente de la técnica que en su momento se decida realizar. Más estudios sobre este tema se requieren para considerar el bevacizumab como opción o simplemente una alternativa en los diferentes tratamientos para el pterigión.

Agradecimiento

Al doctor Eduardo Vázquez Garza por su colaboración en el análisis estadístico de nuestro estudio.

REFERENCIAS

1. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The Pathogenesis of Pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10:282-8.
2. Lawrence WH. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol* 2002; 30: 312.
3. Rosenthal JW. Chronology of pterygium therapy. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:1016.
4. Peckar CO. The aethiology and histopathogenesis of pterygium. A review of the literature and a hypothesis. *Doc Ophthalmol* 1972; 31:141-57.
5. Buratto L, Phillips R, Carito G. Pterygium Surgery. Slack Inc. 2000.
6. De La Luz-Osnaya JC, Dewit-Carter GC, Sandra-Sarmina J. Frecuencia de recidiva en la resección quirúrgica de pterigión con aplicación tópica de mitomicina C vs. betaterapia, utilizando la técnica de esclerótica desnuda. *Rev Mex Oftalmol* 2000; 74(2):59-62.
7. Hernández-García G. Resección de pterigión: Experiencia en el Hospital Militar Regional de Acapulco, Gro. *Rev Sanid Milit Mex* 2004; 58(5):382-4.
8. Ibáñez-Hernández MA, Ramos-Espinoza K. Cirugía de pterigión: membrana amniótica vs. autoinjerto de conjuntiva. *Rev Mex Oftalmol* 2006; 80(1):9-11.
9. Gordon MS, Cunningham D. Managing Patients Treated with Bevacizumab Combination Therapy. *Oncology* 2005; 3(69):25-33.
10. Emmanouilides C, Pegran M, Robinson R, Hecht R, Isacoff W. Anti-VEGF antibody bevacizumab (Avastin®) with 5FU/LV as third line treatment for colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8:50-2.
11. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R y cols. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Supl):277S-289S.
12. Senan S, Smit E. Design of Clinical Trials of Radiation Combined with Antiangiogenic Therapy. *Oncologist* 2007; 12:465-477.
13. Tsakonas G, Kosmas C. Integration of novel targeted therapies into the systemic treatment of breast cancer-a review. *J BUON* 2007;12(3):319-27.
14. Kelkar AS, Kelkar SB, Kelkar JA, Nagpal M, Patil SP. The use of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma: a case report. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2007; (303):43-5.
15. Barros LE, Belfort-Jr R. The effects of the subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin®) on angiogenesis in the rat cornea. *An Acad Bras Cienc* 2007; 79(3):389-94.
16. Höfling-Lima AL, Belfort-Jr R, Freitas D, Farah ME. Intrastromal Injection of Bevacizumab (Avastin®) for Treatment of Corneal Neovascularization. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, Las Vegas, Nov. 2006.
17. Castro MR, Lutz D, Edelman JL. Effect of COX on VEGF-induced retinal vascular leakage and experimental corneal and choroidal neovascularization. *Exp Eye Res*; 79:275-85.
18. Hosseini H, Nejabat MA. Potential therapeutic strategy for inhibition of corneal neovascularization with new anti-VEGF agents. *Med Hypotheses* 2007; 68:799-801.
19. Manzano R, Peyman G, Khan P, Carvounis P, Kivilcim M y cols. Inhibition of experimental corneal neovascularization by bevacizumab (AVASTIN). *Br J Ophthalmol* 2006. <http://bjo.bmj.com/cgi/content/abstract/bjo.2006.107912v>.