

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



**“MEMBRANA AMNIÓTICA COMPARADA
CON MEMBRANA AMNIÓTICA MÁS
AUTOINJERTO LIMBAR EN EL
TRATAMIENTO DEL PTERIGION
RECURRENTE”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA**

Autor: Br. Magda Patricia Chirinos Saldaña

Asesor: Dr. José Antonio Caballero Alvarado

TRUJILLO – PERÚ

2020

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:	4
	2.1. Planteamiento del problema	4
	2.2. Justificación	4
	2.3. Objetivos	5
III.	METODOLOGÍA:	6
	3.1. Diseño del estudio	6
	3.2. Población	7
	3.3. Muestra, muestreo	8
	3.4. Operacionalización de Variables	10
	3.5. Procedimientos y Técnicas	12
	3.6. Plan de análisis de datos	15
	3.7. Consideraciones éticas	16
IV.	RESULTADOS	17
V.	DISCUSIÓN	23
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	RECOMENDACIONES	31
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

RESUMEN

Objetivo: Comparar la efectividad de dos técnicas quirúrgicas en el tratamiento del pterigion recurrente (PR).

Métodos: estudio de cohortes retrospectiva que evaluó el uso de membrana amniótica (MA) + injerto limbar (Grupo 1) y de MA (Grupo 2) en ojos con PR. La efectividad del tratamiento se basó en la incidencia de inflamación, fibrosis y recurrencia de bajo grado a los 6 meses postquirúrgicos. Se utilizó la regresión logística ordinal para ajustar el efecto del tratamiento sobre la recurrencia considerando la influencia de variables de confusión.

Resultados: Se estudiaron 68 ojos de 68 pacientes (Grupo 1=33, Grupo 2=35). A los seis meses postquirúrgicos, el Grupo 2 presentó mayor grado de fibrosis y recurrencia que el Grupo 1 ($p=0,037$ y $0,043$ respectivamente), sin diferencias en el grado de inflamación. La efectividad del tratamiento en el Grupo 1 fue superior al del Grupo 2 [RR=1,41(1,04 – 1,92)]. Ajustando la comparación de las técnicas al efecto de las variables de confusión, el Grupo 1 presentó 76% menos probabilidad de desarrollar grados altos de recurrencia que el Grupo 2 ($p=0,006$).

Conclusiones: La MA + injerto limbar fue más efectiva que la MA en el tratamiento del PR a los 6 meses postquirúrgicos.

PALABRAS CLAVE: Pterigion recurrente; Amnios; Células madre; Trasplante autólogo.

ABSTRACT

Purpose: To compare the effectiveness of two surgical techniques in the treatment of recurrent pterygium (RP).

Methods: retrospective cohort study that evaluated the use of amniotic membrane (AM) + limbal graft (Group 1) and AM (Group 2) in eyes with RP. The effectiveness of the treatment was based on the incidence of low-grade of inflammation, fibrosis, and recurrence at 6 months after surgery. Ordinal logistic regression was used to adjust the effect of treatment on recurrence considering the influence of confounding variables.

Results: 68 eyes of 68 patients were studied (Group 1 = 33, Group 2 = 35). Six months after surgery, Group 2 presented a higher grade of fibrosis and recurrence than Group 1 ($p = 0.037$ and 0.043 , respectively), with no differences in the grade of inflammation. Treatment effectiveness in Group 1 was higher than in Group 2 [RR = 1.41 (1.04 – 1.92)]. Adjusting the comparison of the techniques to the effect of confounding variables, Group 1 was 76% less likely to develop advanced grades of recurrence than Group 2 ($p = 0.006$).

Conclusions: AM + limbal graft was more effective than AM in the treatment of RP at 6 months after surgery.

KEY WORDS: Recurrent pterygium; Amnios; Stem cells; Transplantation, autologous.

I. INTRODUCCIÓN

El pterigion es la degeneración más común de la superficie ocular presentándose como un crecimiento fibrovascular que invade progresivamente la córnea en el área de exposición interpalpebral. Histológicamente representa una degeneración elastótica de la lámina propia conjuntival ¹⁻³.

La prevalencia del pterigion varía de acuerdo a la latitud geográfica, siendo mayor en latitudes cercanas a la franja ecuatorial donde se han reportado los índices más altos de exposición a radiación ultravioleta (UV), principal factor causal en su patogenia ⁴⁻⁸. El Perú es uno de los países cercanos a la franja ecuatorial donde el pterigion es muy frecuente pero poco estudiado. No se tienen datos de prevalencia en la población peruana pero a nivel hospitalario se ha reportado una frecuencia del 7.7% durante los años 1993 y 1998 en el Hospital Cayetano Heredia ⁹ y del 67.5% para el año 2013 en el Hospital Daniel Alcides Carrión ¹⁰.

Aunque la patogénesis del pterigion permanece sin comprenderse completamente, se cree que un daño en las células madre limbares cumpliría un rol importante en su desarrollo. Estas células sufrirían una modificación genética a consecuencia de la exposición crónica a la radiación UV, alterándose su función de barrera y estimulando la conjuntivalización de la córnea. Asimismo, se ha propuesto una alteración en la apoptosis limbar y remodelación del tejido conjuntival con metaplasia escamosa y promoción de angiogénesis ^{11,12}.

El comportamiento clínico del pterigion primario y recurrente difiere considerablemente. El pterigion recurrente presenta un patrón de crecimiento fibrovascular más agresivo asociado a inflamación conjuntival persistente, formación de simbléfaron, restricción de la motilidad ocular, cicatrización corneal, y deficiencia de células madre limbares (DCML) ¹³.

Los objetivos principales de la cirugía de pterigion son prevenir la recurrencia y restaurar la superficie ocular inflamada, para ello luego de su escisión, es necesario cubrir el lecho escleral con un autoinjerto conjuntival, técnica quirúrgica de elección para el pterigion primario. Sin embargo, en casos de pterigion recurrente, el incluir tejido limbar (proveedor de células madre) en el autoinjerto conjuntival (injerto limbo-conjuntival) ha demostrado mejores tasas de éxito (0,9-16,7% de recurrencia) ^{14,15}, que el uso de sólo conjuntiva (9,8 – 33,3%) ^{14,16-18}, lo que demuestra la importancia del restablecimiento de la arquitectura y función de las células madre limbares en su tratamiento.

Otro aspecto importante a considerar durante la cirugía del pterigion recurrente es que la remoción del tejido fibrótico resulta en un defecto conjuntival extenso, que hace dificultosa la recolección de un injerto de tamaño adecuado, sobre todo cuando se extrajo injertos conjuntivales en cirugías previas ^{13,19,20}. En este contexto, la membrana amniótica (MA), gracias a sus propiedades de membrana basal, antiinflamatoria, antiangiogénica y antifibrótica ^{21,22}, ha sido utilizada como alternativa de injerto (principalmente en su forma criopreservada), reportándose tasas de recurrencia variables (9%-37,5%) ²³⁻²⁶. En el Perú, el acceso a MA criopreservada es limitado, a diferencia de la forma liofilizada, la cual no requiere cadena de frío

para su conservación y transporte y es menos costosa. Sus aplicaciones en oftalmología incluyen el tratamiento de úlceras corneales y procedimientos de reconstrucción de superficie ocular ^{27,28}.

Al ser el pterigion recurrente una condición de difícil manejo, donde la inflamación y fibrosis conllevan al fracaso terapéutico, y conociendo las propiedades biológicas de la membrana amniótica y el impacto de injertar células madre limbares al lecho quirúrgico, es que planteamos el presente estudio con la finalidad de evaluar si la asociación de membrana amniótica más autoinjerto limbar es superior al uso de sólo membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente, utilizando en ambas técnicas membrana amniótica liofilizada.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar más efectivo que el injerto de membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente?

2.2. HIPÓTESIS

- **HIPÓTESIS NULA:** El injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar no es más efectiva que el injerto de membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente.
- **HIPÓTESIS ALTERNATIVA:** El injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar es más efectiva que el injerto de membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente.

2.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Actualmente, la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento del pterigion recurrente no ha sido estandarizada debido a la variabilidad en las tasas de éxito y a la inclusión de un número limitado de pacientes en los estudios.

El Perú es un país donde la prevalencia del pterigion es alta, y donde pueden desarrollarse estudios destinados a mejorar el éxito de su tratamiento, lo cual constituye una oportunidad de investigación.

El Instituto Regional de Oftalmología Javier Servat Univazo (IRO.JSU), es un centro de referencia del norte del país, que recibe casos complejos como el pterigion recurrente y en donde se ha utilizado con éxito la membrana amniótica liofilizada

en procedimientos de reconstrucción de la superficie ocular por más de 6 años. Por consiguiente, realizar investigaciones sobre su aplicación única o asociada a autoinjertos limbares, sumará al conocimiento acerca de sus efectos biológicos, y a su rol en el tratamiento del pterigion recurrente.

2.4. OBJETIVOS

2.4.1. Objetivo general:

Demostrar la efectividad del injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar y del injerto de membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente.

2.4.2. Objetivos específicos:

- Determinar la efectividad del injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar en el tratamiento del pterigion recurrente a través del cálculo de las incidencias de recurrencia, inflamación y fibrosis conjuntival.
- Determinar la efectividad del injerto de sólo membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente a través del cálculo de las incidencias de recurrencia, inflamación y fibrosis conjuntival.
- Comparar la efectividad del injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar y del injerto de membrana amniótica en el tratamiento del pterigion recurrente a través del cálculo de las incidencias de recurrencia, inflamación y fibrosis conjuntival.
- Comparar la probabilidad de recurrencia, considerando la influencia de la edad, sexo, grado de pterigion y zona de residencia luego del tratamiento quirúrgico con injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar y con injerto de membrana amniótica.

III. METODOLOGÍA

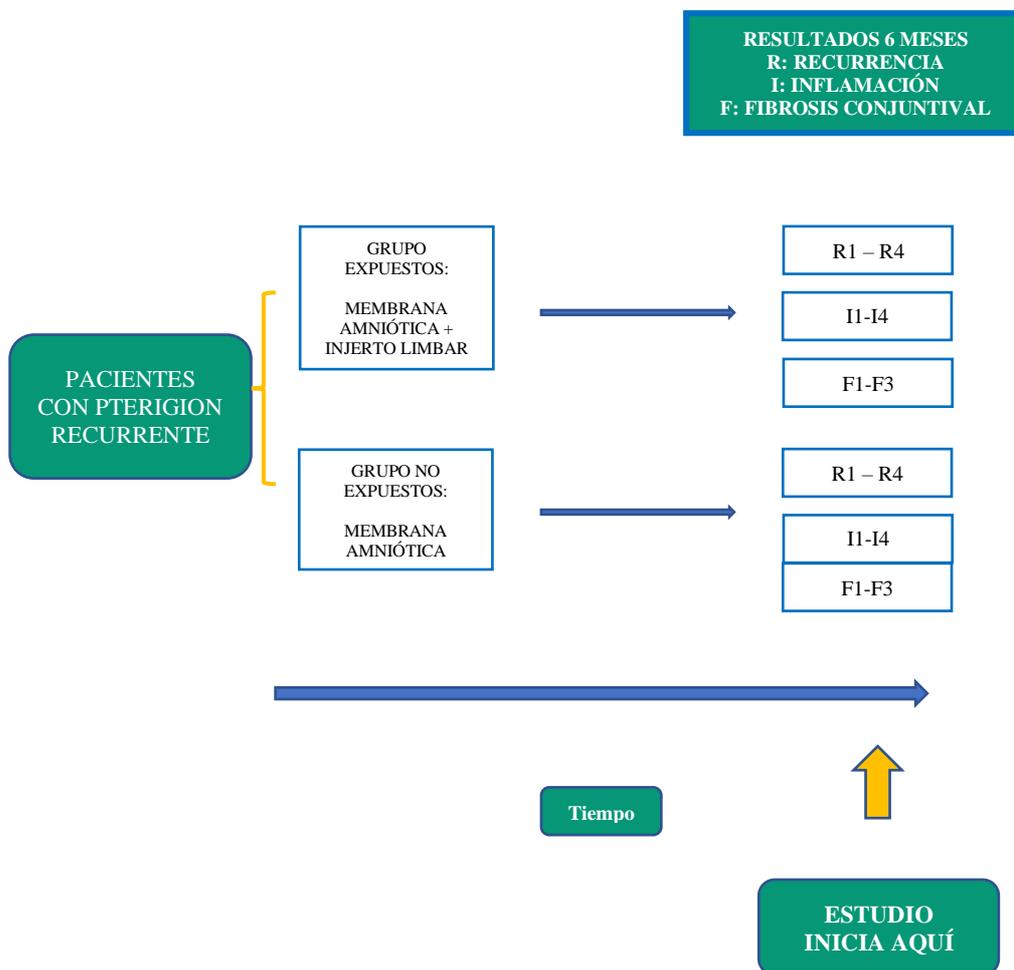
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de Estudio: Observacional, analítico, longitudinal

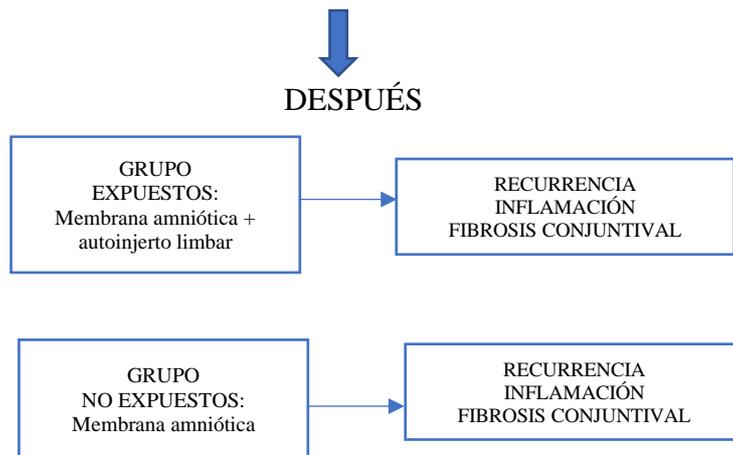
Diseño: Cohortes retrospectiva

Sólo después con grupo control

COHORTE RETROSPECTIVA



SÓLO DESPUÉS CON GRUPO CONTROL



3.2. POBLACIÓN

Estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de pterigion recurrente que acudieron al Instituto Regional de Oftalmología Javier Servat Univazo (IRO.JSU) en el período comprendido entre el 1º de Enero del 2014 y el 31 de Octubre del 2017.

3.2.1. Criterios de selección

3.2.1.1. Criterios de Inclusión:

- Edad entre 20 y 80 años
- Ambos sexos
- Primera recurrencia de pterigion
- Localización nasal del pterigion
- Antecedente de cirugía de pterigion con autoinjerto conjuntival tomada de la conjuntiva bulbar superior.

3.2.1.2. Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico de pterigion recurrente doble
- Presencia de simbléfaron
- Antecedente de otras cirugías oculares.
- Antecedente de trauma ocular penetrante.
- Presencia de otras enfermedades cicatriciales de la superficie ocular como queratoconjuntivitis atópica, síndrome de Sjögren, penfigoide, etc.
- Pérdida del seguimiento luego de la cirugía.

3.3. MUESTRA Y MUESTREO

3.3.1. Marco muestral: todos los pacientes con diagnóstico de pterigion recurrente operados en IRO.JSU entre el 1º de Enero del 2014 al 31 de Octubre del 2017.

3.3.2. Unidad de muestreo: pacientes operados de pterigion recurrente con una de las siguientes técnicas: injerto membrana amniótica más autoinjerto limbar ó injerto de membrana amniótica.

3.3.3. Unidad de análisis: ojos de pacientes operados de pterigion recurrente con una de las siguientes técnicas: injerto membrana amniótica más autoinjerto limbar o injerto de membrana amniótica.

3.3.4. Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó la fórmula para estudios de cohortes:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 [P1(1-P1) + P2(1-P2)]}{(P1-P2)^2}$$

Por estudios previos conocemos que la proporción de efectividad (Grado de recurrencia ≤ 2 , véase en operacionalización de variables) en el grupo expuestos: $p1=85,7\%$ ²⁹ y para el grupo no expuestos: $p2 =50\%$ ³⁰

Considerando:

- Nivel de confianza 95%, error alfa: 0,05
- Poder estadístico (1- β): 80% (error $\beta=20\%$)
- $Z\alpha=1.96$
- $Z\beta= 0.84$

Reemplazando en la fórmula tenemos $n = 20,8$

Tamaño de la muestra calculado en EPIDAT versión 4.2

[11] Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	85,700%
Riesgo en no expuestos:	50,000%
Riesgo relativo a detectar:	1,714
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	26	26	52

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Por lo tanto, precisamos como mínimo 26 pacientes en cada grupo.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	VALORES FINALES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PROCESO DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Técnica quirúrgica (INDEPENDIENTE)	Membrana amniótica + autoinjerto limbar	Técnica quirúrgica en la cual luego de la remoción del pterigion se coloca sobre el lecho quirúrgico un injerto de membrana amniótica y un injerto autólogo de limbo que contiene células madre.	Revisión de registros clínicos	Cualitativa Dicotómica	Nominal
	Membrana amniótica	Técnica quirúrgica en la cual luego de la remoción del pterigion se coloca un injerto de membrana amniótica sobre el lecho quirúrgico.			
Efectividad de la técnica quirúrgica (DEPENDIENTE)	Sí/No	Si a los 6 meses postoperatorios, el grado de recurrencia es \leq R2, y se presenta al menos 1 de los siguientes: Inflamación < I2 o fibrosis conjuntival < F2.	Revisión de registros clínicos	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Recurrencia (DEPENDIENTE)	R1	Apariencia normal en el sitio operatorio	Revisión de registros clínicos postoperatoria 1 mes, 3 meses, 6 meses	Cualitativa Politómica	Ordinal
	R2	Vasos epiesclerales finos en el área de escisión, extendiéndose hacia el limbo sin presencia de tejido fibrótico			

	R3	Tejido fibrovascular en el área de escisión que alcanza el limbo, pero no invade la córnea: recurrencia conjuntival.			
	R4	Tejido fibrovascular invadiendo la córnea: recurrencia corneal.			
Inflamación (DEPENDIENTE)	I1	Ninguna o normal	Revisión de registros clínicos postoperatoria 1 mes, 3 meses, 6 meses	Cualitativa Politómica	Ordinal
	I2	Leve			
	I3	Moderada			
	I4	Severa			
Fibrosis conjuntival (DEPENDIENTE)	F1	F1: Carúncula en forma de domo elevado (normal)	Revisión de registros clínicos postoperatoria 1 mes, 3 meses, 6 meses	Cualitativa Politómica	Ordinal
	F2	F2: Carúncula en forma de domo elevado pero el pliegue semilunar está desplazado hacia el limbo			
	F3	F3: carúncula aplanada			
Edad (DE CONFUSIÓN)	20 – 80 años	Años de vida que tiene el paciente al momento de la cirugía	Registro en historia clínica	Cuantitativa Continua	De Razón
Sexo (DE CONFUSIÓN)	Masculino Femenino	Sexo biológico de la persona	Registro en historia clínica	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Grado de Pterigion (DE CONFUSIÓN)	I	Cabeza del pterigion sobrepasa el limbo esclerocorneal	Registro en historia clínica	Cualitativa Politómica	Ordinal
	II	Cabeza del pterigion entre el limbo y borde pupilar			
	III	Cabeza del pterigion alcanza el borde pupilar			

	IV	Cabeza del pterigion sobrepasa el borde pupilar			
Zona de Residencia (DE CONFUSIÓN)	Rural	Territorio con escasa cantidad de habitantes donde la principal actividad económica es la agropecuaria.	Registro en historia clínica	Cualitativa Dicotómica	Nominal
	Urbana	territorio con mayor número de habitantes y una economía orientada a la industria o a los servicios.			

3.5. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Los pacientes operados de pterigion recurrente fueron seleccionados de forma consecutiva de los registros de centro quirúrgico del Instituto Regional de Oftalmología, confirmando la técnica quirúrgica utilizada en el reporte operatorio de la historia clínica y verificando el cumplimiento de los criterios de selección.

Los grupos de estudio fueron conformados de la siguiente manera:

- **GRUPO 1 (EXPUESTOS)** ojos operados con injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar.
- **GRUPO 2 (NO EXPUESTOS):** ojos operados con injerto de membrana amniótica.

3.5.1. Descripción de la técnica quirúrgica

Ambas técnicas se realizaron bajo anestesia subconjuntival de lidocaína al 1%, 1cc.

3.5.1.1. Escisión de pterigion y colocación de injerto de membrana amniótica (Grupo 2)

Se realizó una incisión sobre conjuntiva hasta llegar al espacio epiescleral a nivel del cuello del pterigion con tijeras Wescott para continuar con la remoción de la cabeza de pterigion mediante queratectomía superficial con pinza .12 y bisturí N° 15. Posteriormente se realizó la resección del tejido fibrótico hasta 2 mm posteriores al margen quirúrgico. Se aplicó mitomicina C (MMC) al 0,02% embebidas en microesponjas (Weck cel, Beaver Visitec International, US) por 2 minutos sobre lecho epiescleral y a continuación se lavó la superficie ocular con 30 cc de solución salina balanceada. Un segmento de membrana amniótica liofilizada (AMNIOPER, Banco de Tejidos del Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima) 0,5 mm mayor a las dimensiones del lecho epiescleral se colocó sobre éste por su lado estromal y se suturó con nylon 10/0 (Ethicon; Somerville, New Jersey) con cuatro puntos interrumpidos anclados a esclera en sus extremos y con sutura continua simple a lo largo del margen conjuntival residual. Al finalizar el procedimiento se colocó gotas de ciprofloxacino 0,3% y un lente de contacto terapéutico.

3.5.1.2. Escisión de pterigion y colocación de injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar (Grupo 1)

Se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente. Luego de fijar la membrana amniótica se extrae un injerto limbar de 4 x 4 mm del sector superotemporal ipsilateral iniciando la disección del extremo conjuntival con tijeras Wescott y continuando a nivel de limbo corneal con cuchillete Crescent (Beaver Visitec International, US) penetrando en estroma anterior hasta 1 mm en córnea clara. Este injerto se colocó sobre el injerto de membrana amniótica coincidiendo el extremo limbar con el limbo corneal en el área de escisión del pterigion y se suturó con 4 puntos interrumpidos de nylon 10/0 con anclaje injerto-membrana amniótica- esclera. Al finalizar el procedimiento se colocó gotas de ciprofloxacino 0,3% y un lente de contacto terapéutico.

3.5.2. Seguimiento

En el postoperatorio, el grado de recurrencia, inflamación y fibrosis conjuntival se evaluaron de acuerdo a lo descrito en la historia clínica, corroborando los hallazgos a través de la observación de fotografías en lámpara de hendidura tomadas en las visitas de seguimiento protocolizadas del primer mes, tercer mes y sexto mes postquirúrgico, las cuales quedaron almacenadas en el registro fotográfico del Servicio de Córnea del IRO.JSU.

3.6. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos recogidos fueron depositados en una hoja de cálculo del software estadístico SPSS Versión 22 (IBM SPSS, Chicago, US) para su análisis.

3.6.1. Análisis Univariado: incluyó medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango) para la variable edad y distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las variables sexo, grado de pterigion, zona de residencia, inflamación, fibrosis conjuntival, recurrencia y efectividad.

3.6.2. Análisis Bivariado:

Las variables cualitativas (sexo, zona de residencia, grado de pterigion, inflamación, fibrosis conjuntival, recurrencia y efectividad) fueron comparadas entre los grupos a través de la prueba chi-cuadrado, calculándose coeficientes de contingencia. La variable cuantitativa edad presentó una distribución normal en los dos grupos de estudio (prueba de Kolmogorov-Smirnov: $p=0,107$ y $0,192$ respectivamente), por lo que su comparación se realizó a través de la prueba t-student. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor p fue $< 0,05$.

Se calculó el riesgo relativo (RR, IC95%), considerando como expuestos al Grupo 1 y no expuestos al Grupo 2, y como desenlaces a la efectividad del tratamiento (SI / NO), inflamación [bajo grado ($I \leq 2$) / alto grado ($I > 2$), fibrosis conjuntival [bajo grado ($F \leq 2$) / alto grado ($F > 2$) y recurrencia [bajo

grado ($R \leq 2$) / alto grado ($R > 2$), el resultado fue considerado significativo si el IC95% no incluyó la unidad.

3.6.3. Análisis multivariado

Se realizó un análisis de regresión logística ordinal para ajustar el efecto de las técnicas quirúrgicas sobre el grado de recurrencia, considerando la influencia de las variables de confusión edad, sexo, grado de pterigion y zona de residencia.

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se rigió según los principios éticos de bienestar, no maleficencia, justicia y autonomía. Asimismo, se respetó la privacidad y confidencialidad de los datos de salud o registros médicos siguiendo los principios 1, 21 y 22 de la Declaración de Helsinki y pauta 18 del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

IV. RESULTADOS

Se estudiaron 68 ojos de 68 pacientes con primera recurrencia de pterigion nasal. Todos los ojos fueron tratados previamente con la técnica de autoinjerto conjuntival superior. Treinta y tres pacientes fueron asignados al Grupo 1: injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar y 35 pacientes al Grupo 2: injerto de membrana amniótica.

El promedio de edad en el Grupo 1 fue $50,9 \pm 13$ (24 - 73) y en el Grupo 2 de $51,6 \pm 15,2$ (23 - 78) años ($p=0,855$). La mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron mujeres y presentaron pterigion de grado II.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes según grupo de estudio se muestran en la Tabla N°1.

Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por 3 cirujanos expertos. No se reportaron complicaciones intraoperatorias en ninguno de los grupos de estudio.

**TABLA N°1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES CON PTERIGION RECURRENTE EN CADA GRUPO DE ESTUDIO**

		GRUPO 1 N= 33		GRUPO 2 N=35		*p
		n	%	n	%	
EDAD (años)	≤ 45	11	33,3	16	45,7	0,235
	45 - 60	15	45,5	9	25,7	
	> 60	7	21,2	10	28,6	
SEXO	Femenino	27	81,8	25	71,4	0,313
	Masculino	6	18,2	10	28,6	
LATERALIDAD	Derecho	15	45,5	19	54,3	0,467
	Izquierdo	18	54,5	16	45,7	
GRADO PTERIGION (I-IV)	II	29	87,9	28	80	0,378
	III	4	12,1	7	20	
ZONA RESIDENCIA	Urbana	23	69,7	27	77,1	0,487
	Rural	10	30,3	8	22,9	

*Prueba X², p <0,05 estadísticamente significativo

Al primer mes de la cirugía, la inflamación del área operatoria fue estadísticamente mayor en el Grupo 2 ($p=0,011$); el grado de fibrosis conjuntival y de recurrencia no mostraron ser significativamente diferentes entre los grupos.

Al tercer mes postquirúrgico, el grado de inflamación y de fibrosis conjuntival mostraron ser significativamente mayores en el Grupo 2 ($p= 0,006$ y $0,002$, respectivamente), observándose una tendencia a un mayor número de casos de recurrencia de alto grado ($R > 2$) en comparación con el Grupo 1.

Al sexto mes postquirúrgico, no se encontraron diferencias en el grado de inflamación entre los grupos, sin embargo, los pacientes del Grupo 2 presentaron mayor grado de fibrosis conjuntival y recurrencia que los del Grupo 1 ($p= 0,037$ y $0,043$ respectivamente). La recurrencia de grado 4 se presentó en 2 (6,1%) y en 6 (17,1%) pacientes del Grupo 1 y 2, respectivamente (Tabla N° 2).

Según los criterios de estudio, el tratamiento fue efectivo en 28 ojos (84,8%) del Grupo 1 y en 21 ojos (60%) del Grupo 2 ($p = 0,022$). La efectividad del injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar fue 1,41 veces superior a la técnica de membrana amniótica [RR = 1,41 (1,04 – 1,92)].

**TABLA N° 2: GRADO DE INFLAMACIÓN, FIBROSIS CONJUNTIVAL Y
RECURRENCIA AL PRIMER, TERCER Y SEXTO MES DE LA CIRUGÍA DE
PTERIGION RECURRENTE EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

		GRUPO 1 N=33		GRUPO 2 N= 35		C
		n	%	n	%	Valor p
PRIMER MES						
<i>Inflamación</i>	I1	4	12,1	0	0	0,375
	I2	19	57,6	14	40	p=0,011*
	I3	10	30,3	16	45,7	
	I4	0	0	5	14,3	
<i>Fibrosis conjuntival</i>	F1	30	90,9	30	85,7	0,080
	F2	3	9,1	5	14,3	p=0,506
<i>Recurrencia</i>	R1	29	87,9	28	80	0,106
	R2	4	12,1	7	20	p=0,378
TERCER MES						
<i>Inflamación</i>	I1	14	42,4	3	8,6	0,392
	I2	13	39,4	16	45,7	p=0,006*
	I3	4	12,1	13	37,1	
	I4	2	6,1	3	8,6	
<i>Fibrosis conjuntival</i>	F1	27	81,8	14	40	0,398
	F2	4	12,1	17	48,6	p=0,002*
	F3	2	6,1	4	11,4	
<i>Recurrencia</i>	R1	22	66,7	17	48,6	0,244
	R2	9	27,3	13	37,1	p=0,230
	R3	0	0	3	8,6	
	R4	2	6,1	2	5,7	
SEXTO MES						
<i>Inflamación</i>	I1	25	75,8	18	51,4	0,264
	I2	5	15,2	12	34,3	p=0,164
	I3	3	9,1	4	11,4	
	I4	0	0	1	2,9	
<i>Fibrosis conjuntival</i>	F1	24	72,7	15	42,9	0,297
	F2	7	21,2	13	37,1	p=0,037*
	F3	2	6,1	7	20	
<i>Recurrencia</i>	R1	17	51,5	8	22,9	0,327
	R2	13	39,4	16	45,7	p=0,043*
	R3	1	3	5	14,3	
	R4	2	6,1	6	17,1	

C: Coeficiente de contingencia

*Prueba X², p <0,05 estadísticamente significativo

Al sexto mes postquirúrgico, el RR (IC95%) del Grupo 1 sobre el Grupo 2 de desarrollar grados altos de inflamación, fibrosis conjuntival y recurrencia fue de 0,64 (0,17 – 2,46), 0,3 (0,068 – 1,355) y 0,29 (0,09 – 0,95), respectivamente. Los pacientes del Grupo 1 tuvieron 71% menos probabilidad de desarrollar grados altos de recurrencia que los del Grupo 2.

En el análisis multivariado de regresión logística ordinal, ajustando la comparación de las técnicas quirúrgicas a la edad, sexo, grado de pterigion y zona de residencia (variables de confusión), se determinó que el Grupo 1 tuvo 76% menos probabilidad de desarrollar grados altos de recurrencia ($R > 2$) que el Grupo 2 [OR = 0,24 (0,09 – 0,67), $p = 0,006$]. En este modelo, los pacientes de 45 años o menos fueron 7,26 veces más propensos a desarrollar grados altos de recurrencia que los mayores de 60 años [OR = 8,26 (2,11 – 32,30), $p = 0,002$], dada la igualdad de sexo, grado de pterigion, zona de residencia y técnica quirúrgica (Tabla N° 3).

**TABLA N° 3: MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ORDINAL QUE
COMPARA LA RECURRENCIA EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO
CONSIDERANDO VARIABLES DE CONFUSIÓN**

RECURRENCIA 6 MESES		Estimación	Sig.	OR	IC 95%
Umbral	[R=1 vs R > 1]	-0,598	0,469		
	[R≤ 2.00 vs R>2]	2,046	0,018 ^a		
	[R≤3 vs R>3]	2,851	0,002 ^a		
Edad	≤ 45	2,111	0,002 ^a	8,26	2,11- 32,30
	> 45 y ≤ 60	0,248	0,721	1,28	0,32 – 5,00
	> 60	0*	.		
Sexo	Femenino	0,765	0,202	2,15	0,66 – 6,95
	Masculino	0*	.		
Grado de pterigion	II	-0,866	0,206	0,42	0,11 – 1,61
	III	0*	.		
Zona de residencia	Rural	0,273	0,627	1,31	0,44 – 3,95
	Urbana				
Grupo de Tratamiento	Grupo 1	-1,423	0,006 ^a	0,24	0,09-0,67
	Grupo 2	0*	.		

IC95%: Intervalo de Confianza 95%

Bondad de ajuste Pearson p= 0,860

Nivel de significancia p < 0,05

V. DISCUSIÓN

En el tratamiento del pterigion recurrente se han probado diversas modalidades, que incluyen diferentes técnicas quirúrgicas, sustitutos biológicos y medicación coadyuvante con la finalidad de reducir la tasa de recurrencia^{16,31-33}, la cual es sustancialmente superior a la reportada luego de la escisión del pterigion primario^{30,34}. En la literatura, los resultados de su tratamiento han sido variables y no siempre replicables por lo que existe actualmente una falta de consenso en el mejor abordaje quirúrgico.

En el efecto del tratamiento, debemos considerar factores importantes que tienen influencia en el éxito quirúrgico, algunos no son modificables como el componente genético, la edad y el sexo y otros están relacionados a las condiciones ambientales del lugar de residencia (ej. mayor exposición a la radiación ultravioleta en zonas rurales) o relacionadas a la ocupación y al estilo de vida³⁵. El sexo masculino, ser joven y acumular una alta exposición a la luz solar durante la vida han sido considerados como factores de riesgo de recurrencia^{35,36}. La población de nuestro estudio presentó las características típicas de las poblaciones de estudios hospitalarios como el predominio de adultos de mediana edad, de sexo femenino y residentes de zonas urbanas^{9,10}. Este comportamiento epidemiológico, se debe a que las mujeres demandan con mayor frecuencia atención oftalmológica buscando el alivio sintomático y la restauración de la estética ocular; por otro lado, los centros hospitalarios especializados se encuentran ubicados en las principales ciudades y tienden a congregarse mayoritariamente a residentes de zonas urbanas, a diferencia de pacientes de zonas rurales quienes tienen restringido el acceso a los servicios de salud

por limitaciones de índole geográfica y económica. Nuestros resultados por tanto deben interpretarse en el marco de la población estudiada.

En el tratamiento del pterigion recurrente, un paso trascendental durante el acto quirúrgico es el recubrimiento del lecho escleral, ya que dejarlo desnudo se relaciona con inflamación, inducción de fibrosis y nueva recurrencia. La fibrosis puede ser tan intensa que puede llegar a comprometer la motilidad de los músculos extraoculares. Las técnicas quirúrgicas que dejan el lecho escleral desnudo se asocian a altas tasas de recurrencia (hasta del 88%) y pobres resultados estéticos^{17,34,37-39}. Por el contrario, la utilización autoinjertos limbo-conjuntivales ha demostrado las menores tasa de recurrencia (0,9 – 16,7%)^{40,41}. Se cree que transferir células madre limbares al área quirúrgica restauraría la arquitectura del limbo esclerocorneal, el cual actuaría como una barrera inhibiendo la invasión de células epiteliales conjuntivales sobre la córnea, tal como sucede luego de su trasplante en pacientes con DCML (ej. quemaduras químicas, aniridia o tras resecciones tumorales^{15,41,42}. Al Fayed et al⁴⁰, en un ensayo clínico aleatorizado de 224 pacientes con pterigion recurrente reportó una menor tasa de recurrencia en quienes se colocó un injerto limbo-conjuntival (0,9%) comparado con la recurrencia en quienes se colocó un injerto conjuntival (9,8%). Esta superioridad de los injertos limbo-conjuntivales sobre los conjuntivales no ha sido replicada para el pterigion primario, el autoinjerto conjuntival sigue siendo la técnica de elección en estos casos, debido a su menor complejidad.

La mayoría de los estudios que involucran pacientes con pterigion recurrente no definen el estado de la conjuntiva superior o se deduce de las cirugías previas que se encontraba relativamente conservada, por lo que posiblemente no fue difícil

disecar un injerto del área conjuntival superior. En contraposición, la población de nuestro estudio característicamente presentaba deficiencia de tejido conjuntival superior, por haber sido éste el sitio donante de injerto en la cirugía previa. En este escenario y considerando que la remoción de tejido fibrótico en estos casos, resulta en un lecho escleral grande es que intentar disecar un injerto conjuntival de tamaño suficiente elevaría el riesgo de complicaciones como el desarrollo de simbléfaron, defectos epiteliales corneales, dellén, necrosis escleral, etc; condiciones que pueden comprometer severamente la visión ^{34,38}. En estos casos, la membrana amniótica constituye una alternativa al injerto limbo-conjuntival. En este estudio, empleamos una técnica modificada a la descrita por Shimazaki et al⁴¹, la cual combina las propiedades biológicas de la MA y de las células madre epiteliales limbares contenidas en un pequeño injerto de 4x4 mm tomado del mismo ojo. La modificación a la técnica consistió en la utilización de membrana amniótica liofilizada en vez de la criopreservada.

Los pacientes a quienes se les trasplantó MA más injerto limbar presentaron menor grado de inflamación, fibrosis y recurrencia que a los que se les trasplantó membrana amniótica. La inflamación persistente observada en los pacientes que recibieron sólo membrana amniótica podría explicar la posterior secuencia de inducción de fibrosis y mayor grado de recurrencia observada en este grupo^{43,44}. Otros estudios han reportado también mayor inflamación postoperatoria y mayor recurrencia con el uso de MA en comparación con la utilización de autoinjertos conjuntivales o limbo-conjuntivales ^{13,15,16,24}, por lo que se recomienda el uso de coadyuvantes como inyecciones subconjuntivales de corticosteroides, antifibróticos (MMC o 5-fluorouracilo) o antiangiogénicos (bevacizumab) cuando se utilice MA como

injerto^{36,45}. En este estudio, se aplicó MMC transoperatoria en ambos grupos, por lo que las diferencias obtenidas en los resultados fueron analizadas principalmente por la inclusión de tejido limbar en uno de los grupos.

Utilizando MA liofilizada más autoinjerto limbar, la incidencia de recurrencia encontrada en este estudio (6,1%), fue similar a la encontrada en otros estudios que replican esta técnica (0 - 14,3 %) ^{29,46}. La menor recurrencia observada al adicionar tejido limbar sobre el injerto de MA, posiblemente sea resultado del efecto aditivo de la corrección de la deficiencia de células madre limbares y de la promoción de la epitelización y supresión de la inflamación y fibrosis⁴⁶. La rápida epitelización, contribuye a reducir la inflamación y a salvaguardar la integridad de la superficie ocular, condición necesaria para evitar la recurrencia. Con esta técnica, Yao et al ²⁹ observó una rápida epitelización corneal (3-5 días) y conjuntival (10-18 días) en 7 casos de pterigion multirrecurrente, encontrando 1 recurrencia al cabo de 22,4 meses de seguimiento.

Un paso esencial en la técnica es suturar el injerto limbar sobre la MA a través de puntos episclerales, esto asegura su fijación y crea las condiciones favorables para la expansión de las células madre; no obstante, es una técnica que demanda mayor tiempo y pericia quirúrgica.

En este estudio, el uso de MA liofilizada mostró resultados equiparables a lo reportado con MA criopreservada en el manejo del pterigion recurrente⁴². Aunque in vitro, se ha observado una mayor concentración de factores de crecimiento y de citocinas, en membranas amnióticas criopreservadas que en liofilizadas⁴⁷, este

hallazgo es un indicador cuestionable de la retención de las propiedades biológicas de la membrana, ya que la liberación de estas sustancias suele darse por desvitalización epitelial durante la criopreservación. Por otro lado, Allen et al⁴⁸, usando microscopía electrónica encontró mayor similitud estructural y bioquímica entre la membrana amniótica fresca y la forma liofilizada que con la criopreservada, inclusive en la concentración de factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformador beta1 (TGF- β 1), sugiriendo que su uso sería tan eficaz o inclusive superior al uso de la membrana criopreservada. Actualmente existen reportados en la literatura pocos estudios sobre el uso de MA liofilizada en cirugía de superficie ocular^{28,43,49,50}, por lo que nuestro estudio incrementa el conocimiento sobre los efectos de este tipo de MA en ojos susceptibles de desarrollar inflamación y fibrosis conjuntival.

En nuestro entorno, no contamos con un banco de amnios, que cumpla con las rigurosas condiciones de congelación (-80 ° C) limitando nuestra experiencia al uso de MA liofilizada. Debido a su menor grosor en comparación con la membrana amniótica fresca o criopreservada, su manipulación durante la cirugía es más dificultosa, requiriendo mayor delicadeza para evitar desgarros al colocar los puntos de sutura. Su utilización en pterigion recurrente ha sido reportada previamente por Nakamura et al²⁸, quienes no reportaron recurrencia en 5 ojos tratados, con un seguimiento promedio de 13,9 meses y en el estudio de Malla et al⁴³, quienes reportaron una recurrencia a 12 meses del 15,4% en 13 ojos estudiados.

Nuestro estudio es el primero que reporta una alta efectividad de la combinación de MA liofilizada más autoinjerto limbar (84,8%) en el tratamiento del pterigion recurrente considerando tanto el grado de recurrencia como de inflamación y fibrosis.

Considerando que la recurrencia es un proceso evolutivo, su evaluación sería mejor comprendida calificando su presencia de forma ordinal (grados de severidad). Por este motivo, utilizamos un modelo de regresión logística ordinal, que a su vez nos permitió controlar la influencia de factores relacionados con el éxito del tratamiento, en lugar de calcular la incidencia del grado más alto de recurrencia como en la mayoría de estudios publicados. De esta manera, determinamos que la técnica de MA más autoinjerto limbar redujo la probabilidad de recurrencia en un 76% al compararla con la técnica de MA a igualdad de edad, sexo, grado de pterigion y zona de residencia. En este modelo los pacientes con edad menor o igual a 45 años fueron 7,26 veces más propensos de presentar recurrencia de alto grado en comparación a los pacientes mayores de 60 años. Este resultado tiene sustento en la mayor actividad de los procesos de replicación de ADN, inflamación y proliferación fibrovascular observados en pacientes jóvenes^{38,39}, y sugiere que su tratamiento debe involucrar el uso de coadyuvantes para reducir la probabilidad de recurrencia.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el sesgo de selección debido a la falta de aleatorización y emparejamiento de los pacientes en los grupos de estudio. Asimismo, por su naturaleza retrospectiva, escapan a la valoración objetiva algunas variables como uso concomitante de medicación antiinflamatoria (ej., corticosteroides tópicos) o de protección ultravioleta (gafas), que de acuerdo a su

frecuencia y duración pudieron influir en el grado de inflamación y la consecuente inducción de fibrosis y recurrencia.

Al no ser enmascarado, el estudio presenta el sesgo del observador en la medición del desenlace, sin embargo, el estratificar el grado de la inflamación, fibrosis conjuntival y recurrencia y el obtener tres valoraciones objetivas (fotografías clínicas) durante el seguimiento pudo minimizar de alguna forma este sesgo.

Por otra parte, reconocemos la existencia de variabilidad en la técnica quirúrgica, ya que las cirugías fueron realizadas por múltiples cirujanos (sesgo de información), por lo cual la exposición pudo no ser homogénea en los grupos, sin embargo, existe cierto grado de uniformidad en cuanto al grado de pericia quirúrgica, ya que dichos cirujanos realizan más de 100 cirugías de pterigion/año.

VI. CONCLUSIONES

- En casos de primera recurrencia de pterigion y deficiencia de tejido conjuntival superior, la utilización de membrana amniótica más autoinjerto limbar fue más efectiva que el injerto único de membrana amniótica en el control de la inflamación, fibrosis conjuntival y recurrencia corneal.
- La probabilidad de desarrollar grados altos de recurrencia fue menor con el injerto de membrana amniótica más autoinjerto limbar que con el injerto de membrana amniótica, a igualdad de edad, sexo, grado de pterigion y zona de residencia.
- La probabilidad de desarrollar grados altos de recurrencia fue mayor a menor edad de los pacientes estudiados, a igualdad de sexo, grado de pterigion, zona de residencia y tipo de tratamiento.
- En cirugía de pterigion recurrente, el uso de membrana amniótica liofilizada mostró similar efectividad al uso de membrana amniótica criopreservada reportada en la literatura, como injerto único o asociado a tejido limbar.

VII. RECOMENDACIONES

Recomendamos, realizar estudios a largo plazo sobre la efectividad y seguridad de las técnicas empleadas, que incluya el control de los sesgos antes mencionados y evalúe otras variables importantes como la sintomatología, complicaciones quirúrgicas y resultados estéticos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2001;119(5):695–706.
2. Zhou W-P, Zhu Y-F, Zhang B, Qiu W-Y, Yao Y-F. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep*. 2016;14(1):3–15.
3. Cárdenas-Cantú E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-García JE. Molecular Basis of Pterygium Development. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(6):567–83.
4. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK, Tan DT. The prevalence and risk factors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(2):176–83.
5. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):289–92.
6. Balachandra HK. Coral stone landscape and pterygia; is there an association? *Pac Health Dialog*. 2005;12(1):81–3.
7. Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, Xie SH, Leske MC, Barbados Eye Studies Group. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2001;119(12):1827–32.
8. Paula JS, Thorn F, Cruz A a. V. Prevalence of pterygium and cataract in indigenous populations of the Brazilian Amazon rain forest. *Eye Lond Engl*. 2006;20(5):533–6.
9. Oyola J et al. El Pterigion en el Hospital Cayetano Heredia y su Prevalencia. *Rev Oftalmol*. 1998;14(1):23–4.
10. Berrocal-Salcedo et al. Características clínicas y quirúrgicas de pacientes operados de Pterigión en un hospital del Perú. *Rev Méd Panacea*. 2013;3(2):39–42.
11. Kwok LS, Kuznetsov VA, Ho A, Coroneo MT. Prevention of the adverse photic effects of peripheral light-focusing using UV-blocking contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1501–7.
12. Li DQ, Lee SB, Gunja-Smith Z, Liu Y, Solomon A, Meller D, et al. Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2001;119(1):71–80.
13. Fallah MR, Golabdar MR, Amozadeh J, Zare MA, Moghimi S, Fakhraee G. Transplantation of conjunctival limbal autograft and amniotic membrane vs mitomycin C and amniotic membrane in treatment of recurrent pterygium. *Eye*. 2008;22(3):420–4.
14. Fayez MFA. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1752–5.
15. Chen R, Huang G, Liu S, Ma W, Yin X, Zhou S. Limbal conjunctival versus amniotic membrane in the intraoperative application of mitomycin C for recurrent pterygium: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(2):375–85.
16. Katircioglu YA, Altiparmak U, Engur Goktas S, Cakir B, Singar E, Ornek F. Comparison of Two Techniques for the Treatment of Recurrent Pterygium: Amniotic Membrane vs Conjunctival Autograft Combined with Mitomycin C. *Semin Ophthalmol*. 2015;30(5–6):321–7.
17. Barbosa JB, De Farias CC, Hirai FE, Pereira Gomes JÁ. Amniotic membrane transplantation with narrow-strip conjunctival autograft vs conjunctival autograft for recurrent pterygia. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(2):135–40.
18. Zheng K, Cai J, Jhanji V, Chen H. Comparison of Pterygium Recurrence Rates

- After Limbal Conjunctival Autograft Transplantation and Other Techniques: Meta-analysis. *Cornea*. 2012;31(12):1422–7.
19. Ti S-E, Tseng SCG. Management of primary and recurrent pterygium using amniotic membrane transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(4):204–12.
 20. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 2003;110(1):119–24.
 21. Jain S, Rastogi A. Evaluation of the outcome of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in symblepharon. *Eye*. 2004;18(12):1251–7.
 22. Palamar M, Kaya E, Egrilmez S, Akalin T, Yagci A. Amniotic membrane transplantation in surgical management of ocular surface squamous neoplasias: long-term results. *Eye*. 2014;28(9):1131–5.
 23. Salman AG, Mansour DE. The recurrence of pterygium after different modalities of surgical treatment. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25(4):411–5.
 24. Ma DH-K, See L-C, Hwang Y-S, Wang S-F. Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. *Cornea*. 2005;24(2):141–50.
 25. Solomon A, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology*. 2001;108(3):449–60.
 26. Xi X, Jiang D, Tang L. [Transplantation of amniotic membrane and amniotic membrane combined with limbal autograft for patients with complicated pterygium]. *Hunan Yi Ke Xue Xue Bao Hunan Yike Daxue Xuebao Bull Hunan Med Univ*. 2003;28(2):149–51.
 27. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting-a review. *Cell Tissue Bank*. 2017;18(2):193–204.
 28. Nakamura T, Inatomi T, Sekiyama E, Ang LPK, Yokoi N, Kinoshita S. Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(3):401–5.
 29. Yao Y-F, Qiu W-Y, Zhang Y-M, Tseng SCG. Mitomycin C, amniotic membrane transplantation and limbal conjunctival autograft for treating multirecurrent pterygia with symblepharon and motility restriction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Feb;244(2):232–6.
 30. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*. 1997;104(6):974–85.
 31. Clearfield E, Hawkins BS, Kuo IC. Conjunctival Autograft Versus Amniotic Membrane Transplantation for Treatment of Pterygium: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:8–17.
 32. Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, Beheshtnezhad AH, Rajabi MT, Gohari M. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2010;35(1):17–22.
 33. Malik VK, Kumar S. Use of fibrin glue in the management of recurrent pterygium by conjunctival autograft. *Saudi Med J*. 2010;31(12):1326–30.
 34. Hirst LW. The Treatment Of Pterygium. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(2):145–80.
 35. Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):719–35.
 36. Sheppard JD, Mansur A, Comstock TL, Hovanesian JA. An update on the surgical

- management of pterygium and the role of loteprednol etabonate ointment. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014 J;8:1105–18.
37. Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013;120(1):201–8.
 38. Nuzzi R, Tridico F. How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2018;12:2347–62.
 39. Janson BJ, Sikder S. Surgical management of pterygium. *Ocul Surf*. 2014;12(2):112–9.
 40. Al Fayez MF. Limbal-conjunctival vs conjunctival autograft transplant for recurrent pterygia: a prospective randomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):11–6.
 41. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):235–40.
 42. Mutlu FM, Sobaci G, Tatar T, Yildirim E. A comparative study of recurrent pterygium surgery: limbal conjunctival autograft transplantation versus mitomycin C with conjunctival flap. *Ophthalmology*. 1999;106(4):817–21.
 43. Malla T, Jiang J, Hu K. Clinical outcome of combined conjunctival autograft transplantation and amniotic membrane transplantation in pterygium surgery. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(3):395–400.
 44. Kheirkhah A, Nazari R, Nikdel M, Ghassemi H, Hashemi H, Behrouz MJ. Postoperative conjunctival inflammation after pterygium surgery with amniotic membrane transplantation versus conjunctival autograft. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(5):733–8.
 45. Zeng W, Liu Z, Dai H, Yan M, Luo H, Ke M, et al. Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):211.
 46. Sangwan VS, Murthy SI, Bansal AK, Rao GN. Surgical treatment of chronically recurring pterygium. *Cornea*. 2003;22(1):63–5.
 47. Rodríguez-Ares MT, López-Valladares MJ, Touriño R, Vieites B, Gude F, Silva MT, et al. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2009;87(4):396–403.
 48. Allen CL, Clare G, Stewart EA, Branch MJ, McIntosh OD, Dadhwal M, et al. Augmented Dried versus Cryopreserved Amniotic Membrane as an Ocular Surface Dressing. *PLOS ONE*. 2013;8(10):e78441.
 49. Nouredin GS, Yeung SN. The use of dry amniotic membrane in pterygium surgery. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2016;10:705–12.
 50. Park JH, Jeoung JW, Wee WR, Lee JH, Kim MK, Lee JL. Clinical efficacy of amniotic membrane transplantation in the treatment of various ocular surface diseases. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2008;31(2):73–80.