

¹Médico Oftalmólogo,
Departamento de Oftalmología,
Hospital del Salvador. Santiago,
Chile.

²Interno de Medicina,
Departamento de Oftalmología,
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.

Financiamiento: no hubo.

Declaración: ninguno de los
autores tiene ningún conflicto
de interés.

Recibido el 08 de agosto de
2022, aceptado el 06 de marzo
de 2023.

Correspondencia a:
Osvaldo Weisse
Noruega 6680, Las Condes,
Santiago.
osvaldoweisse@gmail.com

Inyecciones Intralesionales de 5-Fluorouracilo: tratamiento innovador y efectivo de Pterigión Primario

OSVALDO WEISSE¹, MATÍAS POBLETE SOTO², GINO PALACIOS VERA²,
TOMÁS TRONCOSO SOTO², MARÍA ASTETE¹, FELIPE VEGA¹

Intralesional Injections of 5-Fluorouracil: innovative and effective treatment of Primary Pterygium

Objectives: To determine the effectiveness of intralesional 5-Fluorouracil (5-FU) in symptomatic relief, astigmatism, and desire for surgery in patients with primary pterygium. **Methods:** The experimental study was carried out between January and March 2020 in the Ophthalmology Unit of the Hospital del Salvador, Chile. Fourteen eyes (14 patients) were selected on the surgical waiting list and exposed to fortnightly intralesional injections of 10 mg of 5-FU. An initial evaluation was performed with OSDI for symptomatic measurement, a photographic camera and slit lamp for clinical appearance, and an auto-refractometer for astigmatism, being re-evaluated 60 days later, adding the question of whether they maintained the desire to undergo surgery. The sample was divided into groups A and B depending on whether they received two or one dose of 5-FU, respectively. **Results:** The average age of the participants was 56.8 ± 11.1 years. Group A presented an initial OSDI of 50 ± 23.8 , which, after the intervention, decreased to 21 ± 13.5 ($p < 0.001$). Group B had an initial OSDI of 47 ± 17.3 , decreasing to 22 ± 16.2 ($p < 0.005$)-statistically significant changes. The degree of astigmatism had no changes. Regarding the physical aspect, there was a reduction in the size of the lesion in 2 of the 14 patients, both in group A. Two patients decided not to undergo surgery after the intervention. **Conclusions:** The intralesional injection of 5-FU showed a significant improvement in symptomatic relief without associated complications, generating a therapeutic alternative in patients with primary pterygium without surgical indication.

(Rev Med Chile 2023; 151: 610-617)

Key words: Fluorouracil; Pterygium.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de 5-Fluorouracilo intralesional en el alivio sintomático, astigmatismo y deseo de cirugía en pacientes con pterigión primario. **Métodos:** Estudio experimental realizado entre enero y marzo de 2020 en la Unidad de Oftalmología del Hospital del Salvador, Chile. Se seleccionaron 14 ojos (14 pacientes) en lista de espera quirúrgica, expuestos a inyecciones intralesionales quincenales de 10 mg de 5-FU. Se realizó una evaluación clínica inicial con OSDI para medición sintomática, cámara fotográfica y lámpara de hendidura para apariencia clínica, y autorrefractómetro para astigmatismo,

siendo reevaluados 60 días después, añadiéndose la pregunta de si mantenían el deseo de operarse. Se dividió la muestra en grupo A y B según recibieron dos o una dosis de 5-FU, respectivamente. **Resultados:** La edad promedio de los participantes fue $56,8 \pm 11,1$ años. El grupo A presentó un OSDI inicial de $50 \pm 23,8$ que, posterior a la intervención, se redujo a $21 \pm 13,5$ ($p < 0,001$). El grupo B tuvo un OSDI inicial de $47 \pm 17,3$, disminuyendo a $22 \pm 16,2$ ($p < 0,005$). Ambos cambios estadísticamente significativos. En cuanto al aspecto físico, hubo reducción del tamaño lesional en 2 de los 14 pacientes, ambos del grupo A. No hubo cambios respecto al grado de astigmatismo. Hubo 2 pacientes que decidieron no realizarse la cirugía posterior a la intervención. **Conclusión:** La inyección intralesional de 5-FU demostró mejoría significativa en el alivio sintomático, sin complicaciones asociadas, generando un tratamiento alternativo al quirúrgico en pacientes con pterigión primario, pudiendo posponer la cirugía.

Palabras clave: Fluorouracilo; Pterigión

El pterigión es una lesión caracterizada por un crecimiento fibrovascular de conjuntiva que, por definición, invade la córnea sobrepasando el limbo de las stem-cells¹, de carácter progresivo y con distintos grados de compromiso del eje visual². Tiene 3 porciones: ápex (extremo a nivel corneal), cuello (parte limbar) y cuerpo (base entre el limbo y el canto)³. Suele ser unilateral y localizarse hacia nasal^{1,4}.

Es una de las enfermedades más comunes de la superficie ocular, cuya prevalencia mundial es de 10,2%⁴, sin estudios nacionales al respecto. En Chile, oftalmología (junto a otorrinolaringología y traumatología), concentra el 39,5% de pacientes en lista de espera nacional⁵. La cirugía oftalmológica es la tercera más demandada a nivel país (11,2%), siendo la cirugía de pterigión el 60% del total de cirugía menor solicitada^{6,7}; constituyendo la primera causa en la lista de espera no GES.

Dentro de sus factores de riesgo destaca la ruralidad y vivir en latitudes cercanas al Ecuador (20-30°), pues predisponen a mayor exposición a radiación UV (OR 1,4 - 3,8)^{4,8}. Asimismo, un estudio realizado en población latina, evidencia mayor prevalencia en hombres (23,7% vs 11,5%), edad avanzada (19,1-27,8% en ≥ 60 años) y bajo nivel educacional⁹. Por otro lado, también señaló que el tabaquismo y la diabetes mellitus tienen un factor protector estadísticamente significativo; sin embargo, no se ha visto mayor evidencia al respecto. Por último, en estudios moleculares de pterigión operados, se vio una alta prevalencia de infección, en orden decreciente de frecuencia, por

Virus Papiloma Humano (~100%), Virus Herpes Simplex (22%-45%) y Citomegalovirus (~40%), posiblemente involucrados en la patogénesis y recurrencia de la lesión; no obstante, se desconoce a cabalidad su rol¹⁰.

Si bien no hay un mecanismo fisiopatológico único que explique el origen del pterigión, actualmente sí se conocen factores involucrados en el desarrollo y recurrencia de la enfermedad¹¹. La radiación UV, particularmente la UV-B, es el subtipo que tiene mayor actividad biológica y, dada su longitud de onda corta (280-315 nm), es absorbida mayormente a nivel corneal, por lo que el daño ocular está estrechamente relacionado con el nivel de exposición^{3,12}. El daño por radiación ocurre tanto por daño directo como por estrés oxidativo, siendo este último el más estudiado.

El estrés oxidativo se asocia a modificaciones lipídicas y proteicas, con cambios a niveles epigenéticos como citoplasmáticos. Dentro de los cambios a destacar se encuentran: 1) sobreexpresión de peroxirredoxina 2, generando inhibición de la apoptosis inducida por peróxido¹³; 2) sobreexpresión de Hsp90, proteína chaperona que induce el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), factor que permite la angiogénesis necesaria para el crecimiento lesional; 3) inactivación de p53; 4) metilación aberrante de genes de metaloproteasas, relacionadas con la degradación de la membrana basal y lámina de Bowman, crucial para la invasión del pterigión; 5) sobreexpresión de factores proinflamatorios que estimulan la proliferación celular de fibroblastos,

vascularización y depósito de matriz^{3,14}. Es decir, el pterigión comparte muchos elementos con una lesión neoplásica clásica; no obstante, se considera una lesión benigna¹⁵, pero relacionada con la incidencia de melanoma cutáneo¹⁶.

La clasificación clínica va a depender del nivel y angulación de invasión corneal¹⁷ (Tabla 1), con la consecuente alteración del eje visual. Lo más frecuente es que la primera consulta médica sea en instancias iniciales, siendo habitual que no haya compromiso del eje visual, sino que quejas estéticas y síntomas de superficie ocular por alteraciones del film lagrimal, como sensación de ojo seco, lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo superficial¹⁸. En etapas más avanzadas de invasión, el pterigión puede producir disminución de la agudeza visual por astigmatismo, principalmente vertical, asociado o no a diplopía en miradas laterales^{18,19}.

Acerca del tratamiento, en etapas iniciales suele ser sintomático (lágrimas artificiales y cursos cortos de corticoides de superficie, como el loteprednol)²⁰; mientras que en estadios avanzados de compromiso funcional (astigmatismo y/o restricción de la motilidad) o estético significativo (irritación crónica), el manejo definitivo corresponde a la resección quirúrgica²¹, siendo el *gold standard* la resección con injerto autólogo de conjuntiva²². Sin embargo, el mayor desafío al intervenir quirúrgicamente es la tasa de recurrencia. Se ha estimado que, incluso con la técnica ya mencionada, la tasa de recurrencia es de hasta 40%², siendo clínicamente más sintomática, de

mayor grado de invasión y de peor pronóstico que el pterigión primario, dada su refractariedad a tratamiento²³. Debido a esto, se ha planteado: 1) intervenir a pacientes >35 años; 2) utilizar terapias adyuvantes a la cirugía, destacando Mitomicina C y 5-Fluoracilo (5-FU)²⁴.

El 5-FU es un análogo de pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN y ARN, mediante la inhibición de timidilato sintasa²². Tiene efecto antimetabólico, modulador de la angiogénesis e inductor de apoptosis de fibroblastos en proliferación^{22,25}. Se ha demostrado su utilidad en reducir la recurrencia de pterigión postquirúrgico (secundario) en diversos estudios, evidenciándose que inyecciones intralesionales de 5-FU semanales (dosis de 1-3 mg/inyección) en pterigión secundario mejoraron la apariencia clínica y detuvieron la recurrencia en 83,3% de los casos²⁶, siendo, además, un tratamiento seguro y efectivo en disminuir la progresión, e incluso inducir la regresión de la recurrencia²⁷.

El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad - medido en términos de alivio sintomático, astigmatismo y deseo de cirugía - y seguridad de inyecciones intralesionales de 5-Fluorouracilo en pterigión primario (previo a la cirugía).

Métodos

Estudio experimental dirigido por la Unidad de Oftalmología del Hospital del Salvador, Santiago de Chile, entre enero y marzo de 2020. Para su realización, se solicitó la autorización del Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, siendo aprobado en agosto de 2019. El diseño y la ejecución de este estudio se rigió en los principios contenidos en la Declaración de Helsinki de 2013²⁸.

El objetivo inicial de selección era reunir a todos los pacientes en lista de espera para cirugía oftálmica de pterigión (Tabla 2), seleccionando exclusivamente a aquellos con pterigión primario con extensión grado II o más, sin incluir casos de recidiva, ofreciéndoles una terapia alternativa sin limitar su acceso a la cirugía. Debido a la contingencia nacional durante 2019, la cantidad de pacientes que cumplían los criterios y que asistían al hospital se redujo sustancialmente, seleccionando un total de 14 ojos de 14 pacientes, 9 mujeres

Tabla 1. Clasificación Clínica de Pterigión

Grado I	Hasta limbo esclerocorneal	
Grado II	Llega entre el limbo corneal y el área pupilar	
Grado III	Compromete hasta el área pupilar	
Grado IV	Sobrepasa el área pupilar (compromiso del eje visual)	

Tabla 2. Indicaciones para Cirugía de Pterigión.

Indicaciones para Cirugía de Pterigión			
Implicancias estéticas	Restricción de la movilidad ocular	Inflamación crónica sintomática	Discapacidad visual
Autopercepción que afecta la calidad de vida del paciente	Diplopía en mirada lateral	Sensación de ojo seco, ojo rojo, fotofobia	Compromiso del eje visual evidente o Astigmatismo alto

y 5 hombres. Dado el muestreo con un “N” tan bajo se decidió realizar la intervención en los 14 pacientes, sin grupo control.

Las variables consideradas en el estudio son la sintomatología oftálmica medida con el Ocular Surface Disease Index (OSDI); la apariencia clínica, registrada con cámara fotográfica de alta definición y lámpara de hendidura; y el deseo de cirugía, evaluado mediante pregunta dicotómica (sí/no), utilizando como parámetro la satisfacción con el resultado estético y/o sintomático post intervención.

Procedimiento

Los pacientes se trataron con una inyección quincenal de 0,2 ml de 5-FU (10 mg) por una o dos veces durante un mes. Se dividió de esta forma, pues la pandemia COVID-19 limitó la planificación inicial de administrar 2 inyecciones de 5-FU a un grupo experimental y comparar con un grupo control con inyecciones de solución salina. Es decir, aquellos ojos inyectados con una dosis eran, teóricamente, parte del mismo grupo experimental. No hubo criterios de selección por sexo o edad.

La presentación del 5-FU es en ampollas de 500 mg (50 mg/ml). Se aplica una gota de Anestalcon® (Proparacaina 0.5% colirio) 10 minutos antes y una gota 5 minutos antes de la inyección. Una gota de povidona yodada al 5% 3 minutos antes. En la lámpara de hendidura se inyectan 0,2 ml de 5 FU al 0,05% intralesional. Posteriormente, se indica cloranfenicol colirio 1 gota cada 4 h por 7 días.

El flujograma de trabajo se centró en la evaluación clínica pre y post intervención, a la inyección intralesional de 5-FU y al seguimiento estricto de la presencia de efectos adversos al procedimiento. Dicho flujograma se detalla de mejor manera en la Figura 1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó una prueba de muestras pareadas con t de student con grado de libertad de 9 y 5 y un intervalo de confianza del 95% ($p \leq 0,05$), con un $T_{0,975} = -2.306$ y $T_{0,975} = -2.776$, respectivamente. La apariencia clínica y el grado de pterigión pre y postoperatorio fue analizado según la distribución de frecuencia y la prueba de Wilcoxon para determinar el nivel de significancia ($p < 0,05$).

Resultados

Se trataron 14 ojos (9 derechos y 5 izquierdos) de 14 pacientes (9 mujeres y 5 hombres), con inyecciones intralesionales con 0,2 ml de 5-FU al 0,05%. Hubo 9 pacientes que recibieron dos inyecciones (Grupo A), mientras que 5 recibieron dosis única (Grupo B). La edad de los pacientes es de [39-78] años, con edad promedio de $56,8 \pm 11,1$ años.

Grupo A: edad promedio de $59 \pm 12,9$ años. OSDI previo a la intervención de $50 \pm 23,8$ puntos; y post intervención de $21 \pm 13,5$ puntos ($p < 0,001$) (Gráfico 1). Al desglosarlo por edad, hay diferencias estadísticamente significativas a menor edad, específicamente, con edad ≤ 49 años; mientras que, en edades ≥ 67 años, la diferencia no es significativa e, incluso, hubo deterioro clínico en un paciente.

Grupo B: edad promedio de $52 \pm 5,72$ años. OSDI previo a la intervención de $47 \pm 17,3$ puntos; y post intervención de $22 \pm 16,2$ puntos ($p < 0,005$) (Gráfico 2). Al dividirlo por edad, hay diferencias estadísticamente significativas a edades < 49 años y ≥ 54 años, con menor significancia estadística entre ambos rangos etarios. No se tienen datos de edades > 67 años, en contraste con el grupo A.

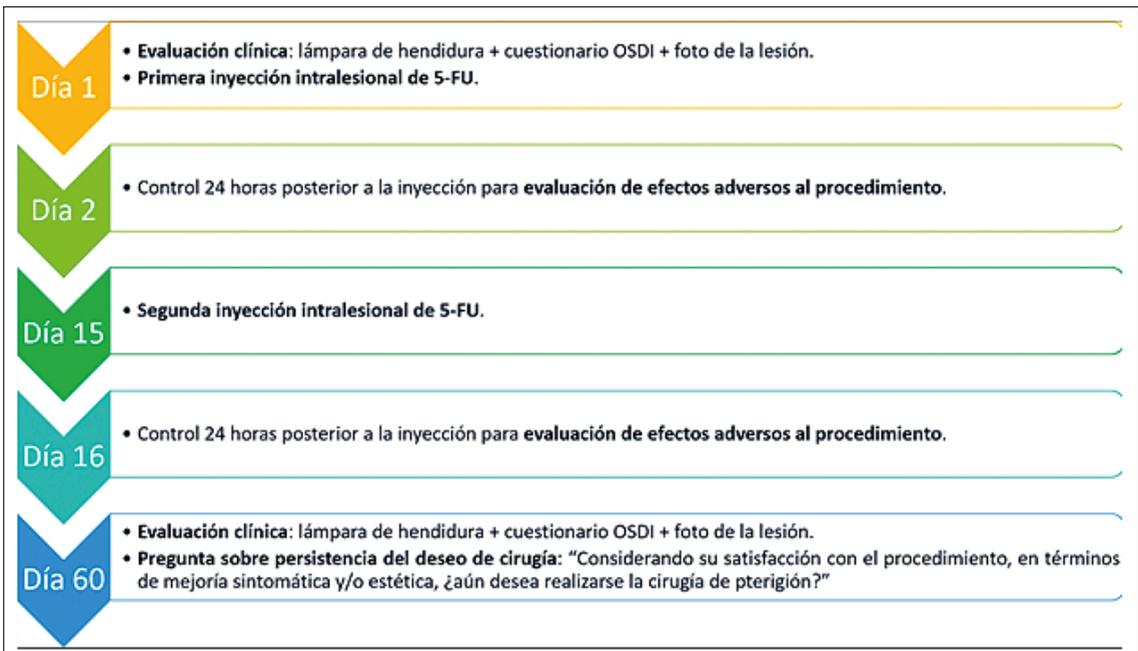


Figura 1. Flujograma de intervención con inyecciones de 5-Fluoracilo.

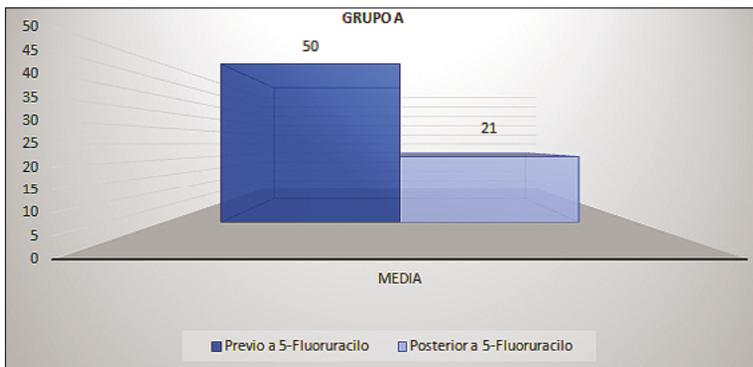


Gráfico 1. Mediciones sintomáticas mediante OSDI test previo y posterior a la inyección de 5-Fluoruracilo en el Grupo A (2 dosis).

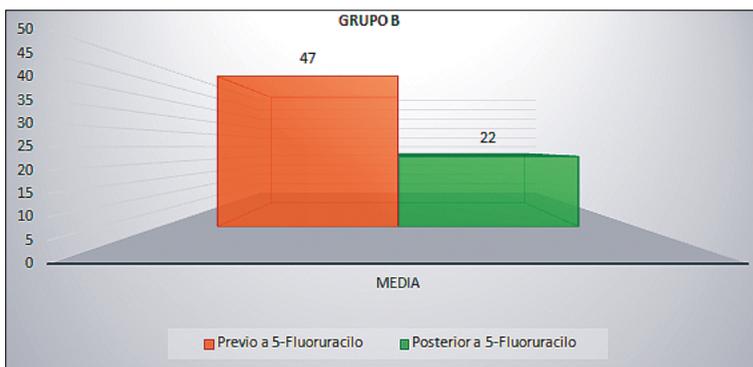


Gráfico 2. Mediciones sintomáticas mediante OSDI test previo y posterior a la inyección de 5-Fluoruracilo en el Grupo B (1 dosis).

Acerca de los efectos adversos secundarios a la inyección del 5-FU, se reportaron 3 casos de pacientes con síntomas oculares leves, de tipo irritativo: un caso de ojo rojo superficial y ardor, y dos casos de epífora, con resolución espontánea a las 24 horas. No se reportaron efectos adversos graves ni complicaciones, tales como, queratitis, uveítis, opacidad corneal o disminución de la agudeza visual. Asimismo, no se reportaron cambios sobre el grado de astigmatismo de los pacientes.

Respecto a la apariencia clínica, se reportaron dos casos en donde hubo cambios estéticos objetivos, ambos del grupo A (Figura 2 y 3). En el caso de la Figura 2b se demuestra disminución del contenido fibrovascular, mientras que en la Figura 3b, se evidencia disminución del tamaño de la lesión. Los hallazgos fueron evaluados por 3 investigadores distintos, utilizando el registro fotográfico y la evaluación con lámpara de hendidura, tanto previo como posterior a la intervención, para garantizar un seguimiento estricto de los cambios. Estas modificaciones se correlacionaron con la reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del puntaje OSDI de ambos pacientes posterior a la intervención. Sin embargo, no se vio relación con la edad y se desconoce si repercutió terapéutica y/o conductualmente en los pacientes. Sobre la decisión de mantenerse en la lista de espera quirúrgica, 12 pacientes mantienen el deseo de cirugía; en cambio 2 (14%) decidieron no realizarse cirugía, debido a su mejoría sintomática.

Discusión

El pterigión es una enfermedad ocular que afecta al 10% de la población mundial, y se caracteriza por la proliferación e invasión corneal de tejido fibrovascular de origen conjuntival. Por su sintomatología y frecuencia, es motivo de consulta frecuente y es, actualmente, la primera causa de lista de espera en cirugía no GES en Chile, hecho importante si consideramos que, en casos avanzados, produce deficiencia visual de grado variable dado el compromiso del eje visual que, al producir deformación plástica de la córnea y alto astigmatismo, es solo parcialmente reversible.

Existe evidencia sobre la prevención del pterigión primario, enfocándose principalmente en el control de factores de riesgo modificables (exposición a radiación UV sin protección ocular y el

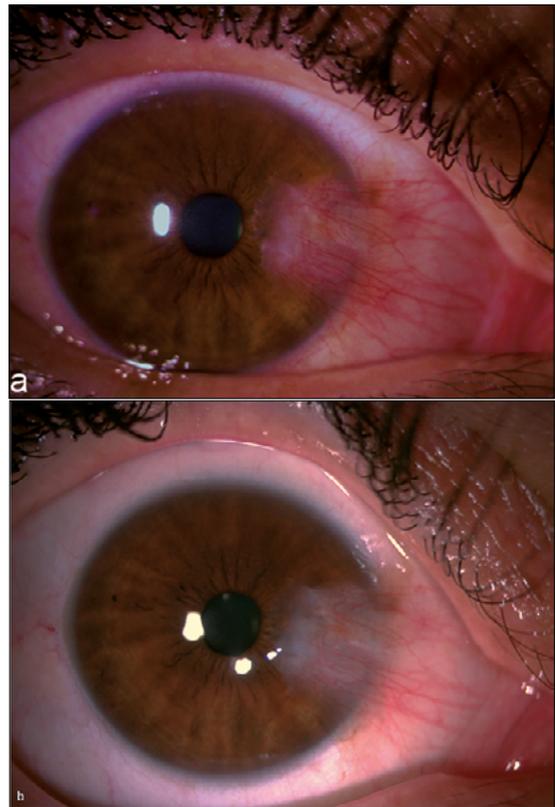


Figura 2. Comparación del contenido fibroepitelial (opacidad) del Pterigión Primario previo (a) y posterior (b) a la inyección de 5-Fluorouracilo.

bajo nivel educacional), y sobre el tratamiento definitivo, el cual consiste en la resección quirúrgica asociado a injerto autólogo de conjuntiva limbar, logrando las tasas más bajas de recidiva de la lesión. No obstante, para el grupo de pacientes con pterigión que no cumplen indicación quirúrgica (Tabla 2), se reserva solo el manejo sintomático, y este es el grupo donde queremos ofrecer una alternativa terapéutica.

Existe una serie de documentos y publicaciones que abarcan el uso de medicamentos para reducir la inflamación o evitar una recidiva de pterigión, dentro de los cuales se encuentra el 5-Fluorouracilo. Actualmente, hay sólo un estudio que habla sobre su uso en pterigión primario, con resultados prometedores. En base a esa premisa se plantea este estudio experimental en población chilena, buscando replicar los resultados obtenidos en un ensayo clínico en Pakistán.

Respecto a este estudio en particular, lo prime-

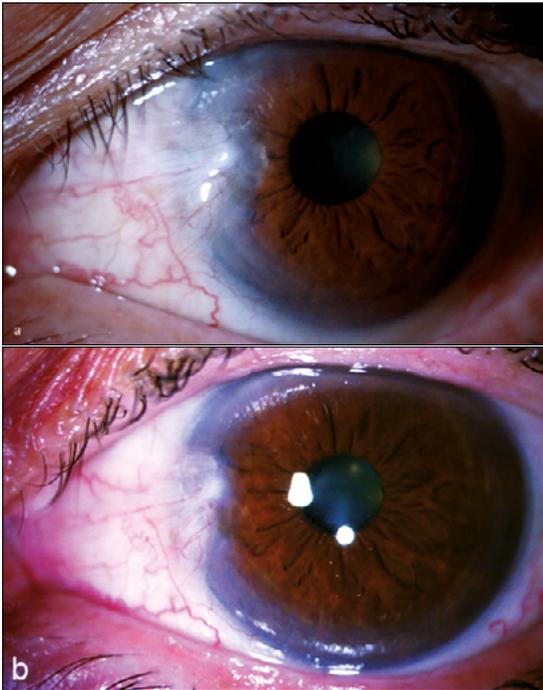


Figura 3. Comparación del tamaño del Pterigión Primario previo (a) y posterior (b) a la inyección de 5-Fluoruracilo.

ro a considerar es que, debido a factores externos al proyecto, el proceso de selección se vio reducido a un $n = 14$, sin la posibilidad de establecer un grupo control, con el sesgo de selección clásico de los estudios experimentales. Además, se incluyeron sólo pacientes con pterigión primario con extensión mayor o igual a II (Tabla 1), mayores de 39 años y que se encontraban en lista de espera para resolución quirúrgica, por lo que el muestreo no es del todo representativo a nivel nacional.

Asimismo, debido a la pandemia por COVID-19, hubo pacientes que no asistieron al control agendado, por lo que no se les pudo inyectar la segunda dosis intralesional de 5-FU, obteniéndose buenos resultados en términos sintomáticos, pero de menor rendimiento en comparación con el grupo que recibió dos dosis.

Sin embargo, en ambos grupos la mejoría sintomática objetivada a través del OSDI fue estadísticamente significativa, lo que sumado a la disminución del tamaño y opacidad del pterigión en dos pacientes tratados con las dosis quincenales de 5-FU, demuestran que el uso de este fármaco podría tener algún rol terapéutico en el manejo del pterigión primario, abriéndose así una alter-

nativa de tratamiento para pacientes que no deseen la cirugía o que no tienen la indicación para ello, reduciendo su inflamación y postergando, o incluso evitando, una intervención quirúrgica precoz, cuyo riesgo de recidiva bordea el 30% en pacientes jóvenes.

Conclusiones

El pterigión es una patología prevalente con factores y poblaciones de riesgo conocidos, siendo la radiación UV el más importante. Por tanto, se deberían promover políticas públicas de promoción y prevención. Si bien no está claro todo el andamiaje fisiopatológico de esta patología, su estudio y entendimiento permite abrir el campo de la investigación a nuevos tratamientos.

La división de los pacientes con pterigión en 3 grupos permite realizar un manejo simplificado y personalizado de la patología. Es así como el grupo 1 se maneja con prevención primaria, el grupo 3 se trata mediante escisión quirúrgica más injerto conjuntival limbar. Respecto al grupo 2, su manejo es una mezcla de manejo de factores de riesgo asociado a diferentes medicamentos cuya efectividad aún está en estudio.

Si bien faltan estudios con un mayor número de pacientes para determinar el real efecto del 5-FU, su uso plantea un panorama innovador y con buen rendimiento en términos sintomáticos y estéticos en el manejo del pterigión primario en poblaciones muestrales acotadas, lo que podría descongestionar la lista de espera no GES nacional.

Referencias

1. Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. (2011). Ophthalmic Pterygium. *The American Journal of Pathology*, 178(2), 817-827. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.10.037
2. Shahraki T, Arabi A, Feizi S. (2021). Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, 13, 251584142110201. doi:10.1177/25158414211020152
3. Cárdenas-Cantú, E, Zavala, J, Valenzuela, J, Valdez-García J (2014). Molecular Basis of Pterygium Development. *Seminars in Ophthalmology*, 1-17. doi:10.3109/08820538.2014.971822
4. Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical

- prevalence, and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3: e003787. doi:10.1136/bmjopen-2013-003787
5. Subsecretaría de Redes Asistenciales (2017). Glosa 06. Lista de espera No GES y Garantías de Oportunidad GES retrasadas. Ord, C2 N°000581. Ministerio de Salud, Chile.
 6. Comisión Técnica de Protocolos de Especialidad de Oftalmología del Servicio de Salud de Atacama (2015). Protocolo Clínico de Referencia y Contrarreferencia – Oftalmología: Pterigión. Servicio de Salud Atacama, Ministerio de Salud, Chile.
 7. Subdepartamento de Integración de la Red Asistencial (2016). Pterigión: Protocolo de Manejo y Derivación en Establecimientos de Menor Complejidad a nivel de especialidad. Servicio de Salud, Ministerio de Salud, Chile.
 8. Modenese A, Gobba F. (2017). Occupational Exposure to Solar Radiation at Different Latitudes and Pterygium: A Systematic Review of the Last 10 Years of Scientific Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1), 37. doi:10.3390/ijerph15010037
 9. West S, Munoz B. (2009). Prevalence of pterygium in Latinos: Proyecto VER. *British Journal of Ophthalmology*, 93(10), 1287-1290. doi:10.1136/bjo.2008.152694
 10. Chalkia AK, Spandidos DA, Detorakis ET. (2013). Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 32(3), 539-543. doi:10.3892/ijmm.2013.1438
 11. Feng QY, Hu ZX, Song XL, Pan HW. Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol* 2017;10(6):973-981 doi:10.18240/ijo.2017.06.22
 12. Sliney DH. (2002). How Light Reaches the Eye and Its Components. *International Journal of Toxicology*, 21(6), 501-509. doi:10.1080/10915810290169927
 13. Duan T, Fan K, Chen S, Yao Q, Zeng R, Hong Z, et al. (2016). Role of peroxiredoxin 2 in H₂O₂-induced oxidative stress of primary Leydig cells. *Molecular Medicine Reports*, 13(6), 4807-4813. doi:10.3892/mmr.2016.5147
 14. Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab, IR. (2009). The science of pterygia. *British Journal of Ophthalmology*, 94(7), 815-820. doi:10.1136/bjo.2008.151852
 15. Van Acker SI, Van den Bogerd, B, Haagdorens M, Siozopoulou V, Ní Dhubhghaill S, Pintelon I, et al. Pterygium-The Good, the Bad, and the Ugly. *Cells* 2021, 10(7), 1567. doi:10.3390/cells10071567
 16. Crewe JM, Threlfall T, Clark A, Sanfilippo P, Mackey D. Pterygia are indicators of an increased risk of developing cutaneous melanomas. *Br J Ophthalmol* 2018; 102:496-501. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310686
 17. Ruiz-Quintero N. (2013). Correlación entre las aberraciones corneales producidas por el pterigión y su tamaño. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 87(1), 1-9. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevisita=pdf-simple&pii=X0187451913949848&r=32>
 18. Henríquez A. (2019, April). Pterigión, Pingüecula y tumores conjuntivales (No. 27). *Curso Oftalmología Clínica, Unidad Docente Oriente Oftalmología* <https://www.ecoftalmologia.cl/>
 19. Heindl LM, Cursiefen, C. (2010). Pterygium. *Der Ophthalmologe*, 107(6), 517-524. doi:10.1007/s00347-009-2100-4
 20. Sheppard J, Mansur A, Comstock T, Hovanesian J. (2014). An update on the surgical management of pterygium and the role of loteprednol etabonate ointment. *Clinical Ophthalmology*, 1105. doi:10.2147/oph.s55259
 21. Zeng W, Liu Z, Dai H, Yan M, Luo H, Ke M, et al. (2017). Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, 17(1). doi:10.1186/s12886-017-0601-5
 22. Khan MS, Malik S, Basit I. Effect of intralesional 5 fluorouracil injection in primary pterygium. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):130-133. doi:10.12669/pjms.321.8169
 23. Kwon SH, Kim HK. (2015). Analysis of Recurrence Patterns Following Pterygium Surgery with Conjunctival Autografts. *Medicine*, 94(4), e518. doi:10.1097/md.0000000000000518
 24. Nuzzi R, Tridico F. (2018). How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives. *Clinical Ophthalmology*, Volume 12, 2347-2362. doi:10.2147/oph.s186543
 25. Hoyama E, Viveiros MMH, Shiratori C, Oliveira DE de, Padovani CR, Selva D, et al. (2013). Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Macrophages, Fibroblasts, and Endothelial Cells in Pterygium Treated with 5-Fluorouracil. *Seminars in Ophthalmology*, 30(3), 171-176. doi:10.3109/08820538.2013.835838
 26. Pikkil J, Porges Y, Ophir A. (2001). Halting Pterygium Recurrence by Postoperative 5-Fluorouracil. *Cornea*, 20(2), 168-171. doi:10.1097/00003226-200103000-00
 27. Said DG, Faraj LA, Elalfy MS, Yeung A, Miri A, Fares U, et al (2013). Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. *Eye*, 27(10), 1123-1129. doi:10.1038/eye.2013.135
 28. Asamblea general (2013). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. *Asociación Médica Mundial, JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053