

Evaluación clínica y confocal de mitomicina-C en PRK

Dr. Alejandro Flores-Gaitán, Dra. Regina Velasco-Ramos, Dr. Oscar Baca-Lozada,
Dra. Dalia Viggiano-Austria, Dr. Alejandro Babayán-Sosa

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los resultados del uso profiláctico de mitomicina-C para inhibir la formación de nebulosidad después de queratectomía fotorrefractiva con excimer láser.

Métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal que comprendió 30 ojos de 15 pacientes. Los criterios de inclusión fueron una corrección de equivalente esférico mayor de -4.00 dioptrías (D) y un grosor corneal insuficiente que permitiera un procedimiento LASIK.

Después del tratamiento con PRK los ojos fueron tratados con una microesponja embebida con MMC sobre el área de ablación. La refracción, agudeza visual no corregida, agudeza visual mejor corregida, la observación de nebulosidad por medio de la lámpara de hendidura, microscopía especular y confocal fueron medidas.

Resultados: No se observaron, en el postoperatorio, efectos adversos o tóxicos moderados o severos. Ningún ojo tuvo nebulosidad mayor de grado 1 a seis meses de seguimiento. A seis meses los pacientes tuvieron una refracción estable con una agudeza visual no corregida de 20/25 o mejor en 79.99% del total de ojos.

La microscopía especular demostró una densidad celular promedio de 2632 cels/mm² en el preoperatorio y 2644 cels/mm² en el postoperatorio. Por medio de la microscopía confocal se observó que las células superficiales epiteliales regularizaron su número al mes postoperatorio, se observó una densidad normal de células basales a los 3 meses postoperatorio y el número de queratocitos activados incrementó en forma lenta durante los primeros 3 meses.

Conclusiones: El uso profiláctico de mitomicina-C al 0.01% aplicada una sola vez transoperatoriamente después de PRK disminuyó la incidencia de nebulosidad.

Palabras clave: Queratectomía fotorrefractiva, nebulosidad, mitomicina C.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the results of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after excimer laser photorefractive keratectomy (PRK).

Methods: This prospective descriptive longitudinal study comprised 30 eyes (15 patients). The inclusion criteria were a spherical equivalent correction over -4.00 diopters (D) and inadequate corneal thickness to allow a LASIK procedure.

After PRK the eyes were treated with a soaked micro sponge placed over the ablated area. Refraction, uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), slit lamp evidence of corneal opacity (haze), specular microscopy and confocal microscopy were evaluated.

Results: No moderate or severe toxic or side effects were encountered postoperatively. No eye had a haze rate higher than 1 during the 6 month follow up. At 6 months all eyes had a stable refractive outcome with an UCVA of 20/25 or better in 79.99% of all eyes

Specular microscopy showed mean endothelial cell density of 2,632 cells/mm² preoperatively and 2,644 cells/mm² postoperatively. By confocal microscopy superficial epithelial cells acquired normal density at 1 month postoperatively, basal cells had a normal density after 3 months, the amount of activated keratocytes increased slowly during the first 3 months.

Conclusions: The prophylactic use of a diluted mitomycin-C 0.01% solution applied intraoperatively in a single dose after PRK decrease the incidence of haze.

Key words: Photorefractive keratectomy, haze, mitomycin-C.

INTRODUCCIÓN

La queratectomía fotorrefractiva (PRK) fue el primer procedimiento quirúrgico ampliamente aceptado para la corrección de defectos refractivos con láser. La técnica de PRK tuvo limitaciones incluyendo dolor en los primeros días, cicatriza-

ción y rehabilitación visual prolongada, opacidad subepitelial (nebulosidad) y efectos adversos por el uso de esteroides tópicos (1). Técnicas lamelares fueron desarrolladas para superar estos problemas y para tratar graduaciones más altas de miopía y una mejor predicción. De estas técnicas, la queratomileusis *in situ* con láser (LASIK) se ha convertido en el procedimiento

refractivo más popular a nivel mundial (2). Frecuentemente los cirujanos novatos aprenden sólo LASIK por la rápida recuperación visual y mínimas molestias postoperatorias.

En 1999, Massimo Camellin introdujo una técnica de ablación de superficie modificada llamada LASEK (queratomi-leusis subepitelial asistida con láser), en la cual se crea un colgajo epitelial y después de la ablación estromal es reposicionado. Este procedimiento, el cual tiene la ventaja teórica de menor dolor postoperatorio, rehabilitación visual rápida y menor nebulosidad estromal ha resultado en un resurgimiento del interés de tratamientos de superficie (PRK y LASEK) (3).

En ojos con córneas delgadas y correcciones miópicas altas puede no ser posible crear un diámetro de ablación amplio con LASIK. Estos ojos pueden tratarse con PRK por su posición más superficial y consecuente mayor grosor de tejido viable para su ablación. Sin embargo, las ablaciones profundas con PRK producen más nebulosidad y complicaciones relacionadas (4).

Uno de los propósitos de LASEK y mitomicina-C (MMC) es el de reducir la apoptosis y activación de los queratocitos durante la cicatrización (5).

La nebulosidad corneal después de PRK es una condición seria que puede llevar a pérdida visual permanente y severa. Se caracteriza clínicamente por una opacidad estromal superficial e histológicamente por fibrosis subepitelial causada por una respuesta de cicatrización anormal en donde se ha observado hiperplasia epitelial, disrupción de la capa corneal de Bowman, presencia de colágeno desorganizado tipo III formado *de novo*, vacuolización de queratocitos y activación anormal de queratocitos. Aunque la etiología definitiva de la formación de la nebulosidad corneal aún permanece incierta, se ha postulado que ocurre apoptosis en queratocitos inmediatamente después de PRK, durante la cual los queratocitos migrantes activados en el estroma remanente producen cantidades aumentadas de colágeno y matriz desorganizada, reduciendo severamente la transparencia corneal (6, 7).

Posibles factores asociados, como la cantidad de tejido resecado, tipo de láser, medicamentos tópicos, género, raza, color de iris y alergia previa se han sugerido como posible causa para el mecanismo productor de la nebulosidad corneal. Ésta puede aparecer en las primeras semanas (forma temprana) o entre 4 y 12 meses (forma tardía) después de cirugía (8).

Las varias modalidades sugeridas para tratar la nebulosidad corneal incluyen corticoides tópicos, PTK (queratectomía fototerapéutica) y raspado mecánico con aplicación tópica de mitomicina C, la que interviene en la actividad fibroblástica con lo que previene y reduce la cicatrización producida por la PRK (9). Un estudio experimental ha demostrado la eficacia de una sola aplicación tópica de mitomicina C para la reducción de nebulosidad corneal en PRK (10).

La mitomicina C es un antibiótico derivado del *Streptomyces caespitosus*. Sus propiedades alquilantes producen una unión cruzada en el DNA entre adenina y guanina, y de esta manera inhibe la síntesis de DNA. Aunque sus acciones se ejercen primariamente durante las fases S y G1 tardías, no se ha demostrado que sea específica de una fase del ciclo celular. Sin embargo, células que se dividen rápidamente son

más sensibles al efecto de la MMC (11). La MMC también se considera como un agente radiomimético con efectos de largo plazo y posiblemente permanentes sobre los tejidos (12). Aunque la MMC fue usada originalmente como un agente quimioterapéutico sistémico (13), su presentación tópica ha venido usándose con más frecuencia con indicaciones oftalmológicas, una de ellas siendo la de modulador potencial en la cicatrización después de PRK en modelos experimentales (14, 15).

El presente estudio tiene como objetivo evaluar los resultados del uso profiláctico de mitomicina-C para inhibir la formación de nebulosidad después de queratectomía fotorefractiva (PRK) en miopía leve y moderada en ojos que no fueron candidatos para LASIK.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal en pacientes en los cuales, bajo su consentimiento, se realizó PRK con mitomicina-C 0.1mg/ml (Lab. Bristol-Myers Squibb Company, México) entre mayo y julio de 2005.

Se incluyeron pacientes con equivalente esférico mayor de -4.00 D y paquimetría corneal mayor de 480 micras. Se excluyeron pacientes con enfermedades oculares o sistémicas agregadas. A todos los pacientes se les realizó exploración oftalmológica preoperatoria completa, topografía corneal (Orbscan II, Bausch & Lomb, Munich, Alemania), conteo endotelial con microscopio especular SP 2000P (Topcon, Tokio, Japón), microscopía confocal (Confoscan 3 versión 3.4.1. NIDEK NAVIS, Tokio, Japón). Todos recibieron una explicación sobre el procedimiento y se les solicitó una carta de consentimiento firmada.

El procedimiento se hizo con un láser excimer Chiron 217 (Bausch & Lomb, München, Alemania). El método quirúrgico consistió en remover el epitelio corneal con 1 cc de etanol al 20%. La solución se aplicó llenando el trepano marcador, se secó después de 40 segundos usando una microesponja de merocel (Alcon Lab. Fort Worth, Texas, EUA) y se irrigó en forma abundante con solución salina balanceada (SSB). Se removió el epitelio en forma suave con una espátula y se aplicó el tratamiento láser. Después de la ablación, se aplicó la solución de mitomicina-C 0.1 mg/ml. mediante la colocación de una microesponja de merocel (Alcon Lab. Fort Worth, Texas, EUA) de forma circular, con diámetro de 8.0 mm, impregnada con mitomicina-C; la esponja se aplicó sobre el estroma durante un minuto, e inmediatamente después se irrigó vigorosamente la superficie ocular y fondos de saco con 20 cc de SSB con la finalidad de remover cualquier residuo.

Al final del procedimiento a todos los pacientes se les aplicó un lente de contacto terapéutico. El manejo postoperatorio incluyó tobramicina 0.3% (Trazil, Lab. Sophia, Guadalajara, Jalisco, México.), hialuronato de sodio 0.4% (Lagricel, Lab. Sophia, Guadalajara, Jalisco, México.) cuatro veces al día, y analgésico vía oral en caso de dolor. Una vez completada la reepitelización, todos los ojos fueron tratados con fluorometolona sódica al 1% (Flumetol NF, Lab. Sophia, Guadalajara,

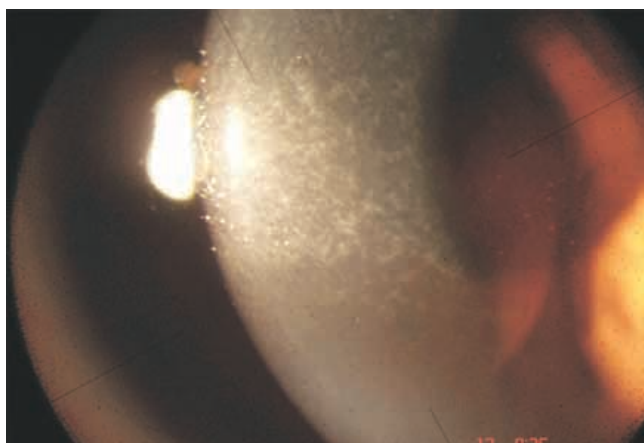


Fig. 1. Imagen en la que se puede apreciar nebulosidad grado 1.

Jalisco, México.) cada seis horas durante el primer mes postoperatorio, en el segundo mes cada doce horas la primera quincena y cada veinticuatro horas la segunda quincena.

Se revisaron los pacientes diariamente en el postoperatorio evaluándose el proceso de reepitelización y posibles efectos adversos de la mitomicina-C. Posteriormente se revisaron al primero, tercero y sexto mes evaluándose la presencia y el grado de nebulosidad, en forma clínica en la lámpara de hendidura (Haag-streit Bern 900), considerando una escala (Probst V.L.E.) de 0= córnea clara, 0.5= trazas, 1=leve, 2=moderado, 3=severo (16). El conteo endotelial se hizo con un microscopio especular (densidad celular y coeficiente de variación), microscopía confocal (tiempo de aparición de células epiteliales basales, densidad de células epiteliales, queratocitos y nebulosidad) así como la agudeza visual no corregida, agudeza visual mejor corregida y refracción.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 ojos de 15 pacientes con edad promedio de 27.8 años (rango 18-44 años); el equivalente esférico promedio fue de -4.54 ± 0.75 (DS) (rango -3.25 a -6.00), cilindro promedio de -1.12 ± 0.91 (DS) (rango 0 a -3.25). Todos

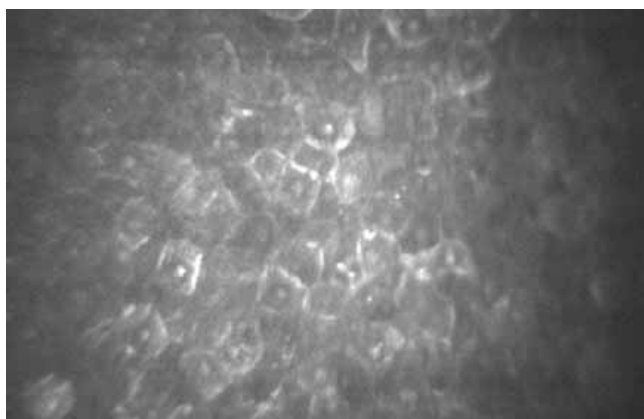
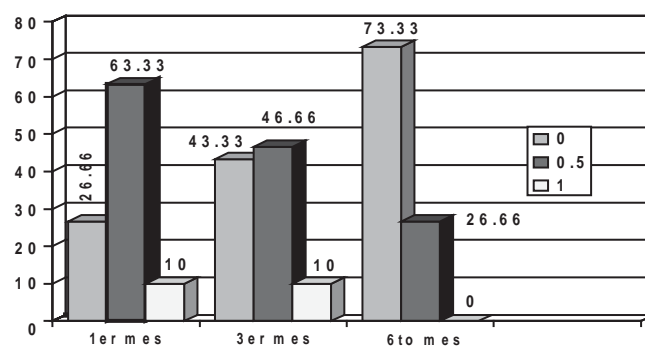


Fig. 2. Microscopía confocal en el preoperatorio en la que podemos observar células epiteliales superficiales con bordes definidos, de regular tamaño y cantidad.

Gráfica 1. Porcentaje y grado de nebulosidad en el 1er, 3er, y 6to mes postquirúrgicos



los ojos tuvieron una agudeza visual mejor corregida prequirúrgica de 20/20.

El cierre del epitelio se observó a los 6.26 ± 1.41 (DS) días en promedio, con un rango de 5 a 8 días en todos los ojos. Se observó queratitis punteada superficial (QPS) promedio hasta los 14.66 ± 4.34 (DS) días después de la cirugía con un rango entre 10 y 20 días.

Al mes se observó el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL) promedio de 5.06 segundos (rango 4 a 6), a los 3 meses 7.4 (rango 6 a 8), a los 6 meses 9.06 segundos (rango 8-10).

En el cuadro 1 podemos observar la agudeza visual sin corrección postquirúrgica al mes, tercer mes y sexto mes; la agudeza visual mejor corregida al mes, tercer mes y sexto mes fue de 20/20 en todos los ojos.

El equivalente esférico promedio al mes, tercer mes y sexto mes fue de -0.37 ± 0.40 (rango $+0.75$ a -1.12), -0.39 ± 0.40 (rango $+0.50$ a -1.12) y -0.57 ± 0.39 (rango $+0.50$ a -1.12) respectivamente.

En cuanto al grado y porcentaje de nebulosidad en el primer mes fue de 26.66% (n=8) sin nebulosidad, 63.33% (n=19) grado 0.5, 10% (n=3) grado 1, en el tercer mes fue de 43.33% (n=13) sin nebulosidad, 46.66% (n=14) grado 0.5, 10% (n=3) grado 1, en el sexto mes fue de 73.33% (22) sin nebulosidad, 26.66% (8) grado .5; en el periodo de seguimiento hasta el momento no se ha encontrado nebulosidad grado 2 y 3 (gráfica 1). En la figura 1 se puede apreciar la fotografía de un ojo con nebulosidad grado 1.

En la evaluación de la microscopía confocal realizada en el postoperatorio se observó disminución del número de células epiteliales superficiales regularizándose su número al mes (figuras 2 y 3) (cuadro 2).

En cuanto a las características de las células epiteliales basales, éstas aparecieron a los 7 días en promedio. Se ob-

Cuadro 1. Agudeza visual sin corrección al mes, tercer mes y sexto mes

	1er mes		3er mes		6º mes	
	%	(n)	%	(n)	%	(n)
20/15			16.66	(5)		
20/20	20.00	(6)	56.66	(17)	43.33	(13)
20/25	13.33	(4)	13.33	(4)	36.66	(11)
20/30	23.33	(7)	10.00	(3)	20.00	(6)
20/40	16.66	(5)	3.33	(1)		
20/50	20.00	(6)				
20/60	6.66	(2)				

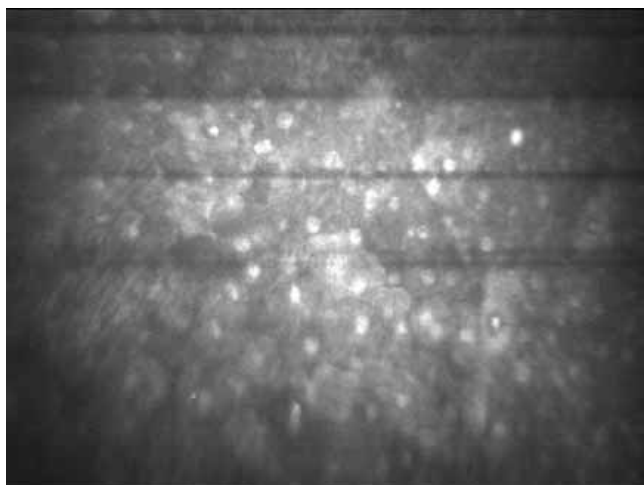


Fig. 3. Imagen del epitelio superficial del mismo paciente de la figura 2 en el postoperatorio, en la que se puede apreciar células epiteliales superficiales en menor cantidad, así como presencia de células epiteliales intermedias y cuboidales.

servó una disminución en el postoperatorio inmediato y fueron aumentando hasta llegar al número normal al tercer mes (figuras 4 y 5) (cuadro 2).

En lo que se refiere a las características cuantitativas de los queratocitos se observó disminución de éstos en el postoperatorio inmediato y un aumento en los meses posteriores sin llegar a sobrepasar la cantidad observada en el preoperatorio. (Fig. 6 y 7) (cuadro 2).

En la figura 8 se demuestra un ojo con nebulosidad grado 1. En lo referente a las características morfológicas del endote-

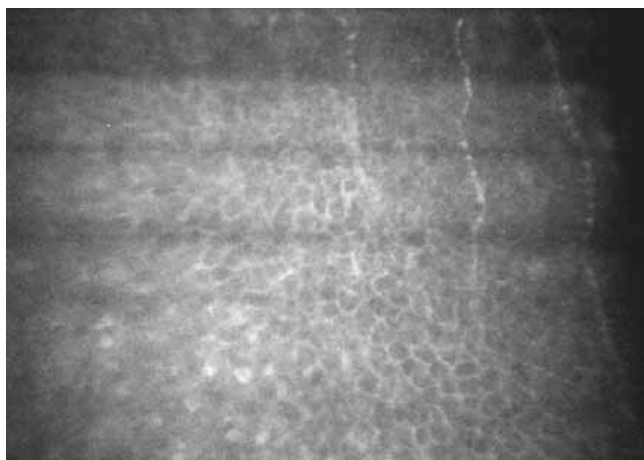


Fig. 4. Imagen del epitelio basal en el preoperatorio.

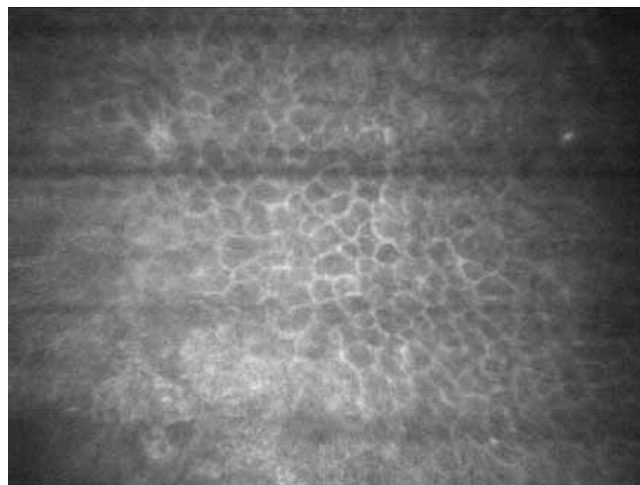


Fig. 5. Células epiteliales basales en el tercer mes postoperatorio, observándose una menor cantidad.

lio no se observaron cambios morfométricos significativos en el postoperatorio inmediato o tardío (cuadro 3).

En la figura 9 podemos observar una imagen del endotelio a la semana del postoperatorio, con características normales.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la miopía alta por medio de PRK es todavía un reto. La evidencia de nebulosidad asociada a regresión refractiva desanimó el interés de realizar PRK para su corrección. Recientemente, este interés se ha incrementado, particularmente en casos con grosor estromal limitado. Cuando son tratados con técnicas de superficie, pueden beneficiarse de una mayor cantidad de tejido para resecar y con un diámetro de ablación mayor, previniendo molestias visuales nocturnas.

Este estudio evaluó la seguridad y la eficacia del uso de mitomicina-C 0.1 mg/ml aplicado después de una corrección esféricoilíndrica leve a moderada, con la finalidad de prevenir la formación de nebulosidad.

El objetivo de su uso en PRK es la intención de inhibir la fibrosis subepitelial resultado de una activación anormal o proliferación de queratocitos estromales después de una ablación.

Recientemente Majmudar y cols. reportaron tener éxito en una serie de casos en ojos tratados usando mitomicina-C 0.2 mg/ml (0.2%) para remover nebulosidad después de PRK y queratotomía radial. Aunque este estudio fue realizado en un número limitado de ojos, demostró la seguridad del uso de mitomicina-C a la concentración reportada (17).

Cuadro 2. Resultados de la microscopía confocal en el pre y postoperatorio

	Preop (x)	1ª semana (x)	15 días (x)	1er mes (x)	3er mes (x)	6º mes(x)
CES*	12	6	8	11	13	12
CEB***	69	35	37	52	72	70
QNA****	23	10	12	17	19	21
QA*****	4	2	4	6	7	6

*Células epiteliales superficiales, *** Células epiteliales basales, ****Queratocitos no activados, *****Queratocitos activados, (X) promedio en un área de 0.0192 mm².

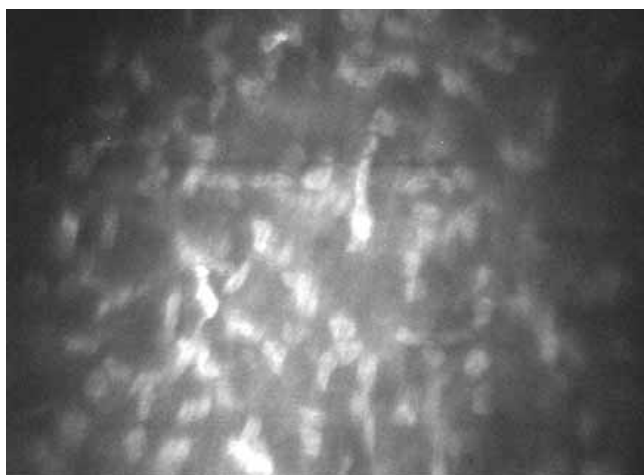


Fig. 6. Imagen en la que se puede observar queratocitos del estroma anterior en donde se aprecian escasos queratocitos activados.

Con base en este ultimo estudio, decidimos usar la mitad de la concentración y tiempo (0.1mg/ml por 1 minuto), con la finalidad de ampliar nuestro margen de seguridad aún más, con respecto a los posibles efectos tóxicos inmediatos y tardíos de la mitomicina-C.

El uso tópico de mitomicina-C en nuestro estudio no demostró efectos tóxicos severos inmediatos (a las 3 semanas) como quemosis, inyección ciliar, edema corneal, o tardíos (a los 3 meses) como defectos epiteliales persistentes o de-len esclerocorneal reportados en un estudio (18). Sin embar-



Fig. 7. Microscopía confocal de estroma anterior en la que se puede apreciar abundantes queratocitos hiperreflécticos (activados) en la primera semana postoperatoria.

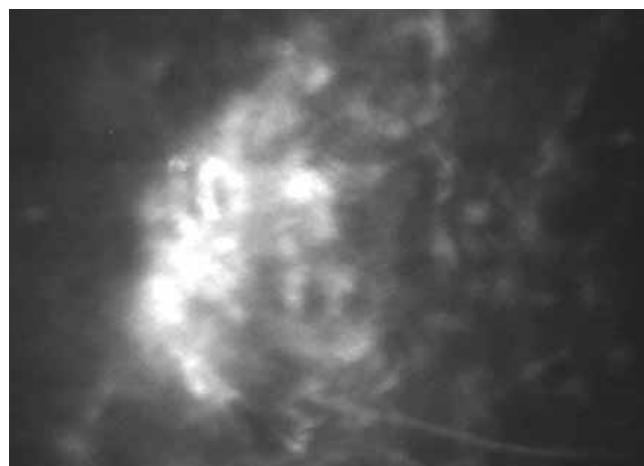


Fig. 8. Microscopía confocal del estroma anterior en donde observamos hipercelularidad, desorganización de matriz extracelular y laminillas de colágeno así como queratocitos activados que corresponden a nebulosidad grado 1 de un paciente 3 meses posteriores a queratectomía fotorrefractiva.

go, sí observamos algunos efectos tóxicos leves como reepitelización y queratitis punteada superficial prolongada.

La mayoría de las complicaciones reportadas estuvieron asociadas con el uso prolongado de mitomlcina-C (3 veces al día por 14 días) y no con una sola aplicación. Un caso reportado describe lisis corneoescleral que ocurrió después de una sola aplicación de mitomicina-C al 0.02% durante 3 minutos a la esclera, después de una cirugía de pterigión (19).

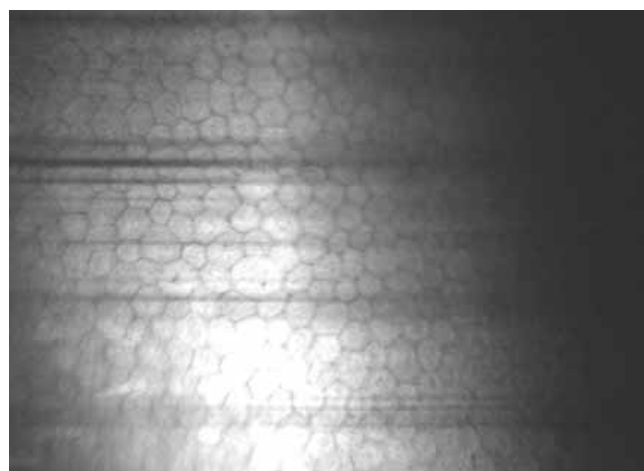


Fig. 9. Imagen del endotelio una semana postop PRK+MMC en la que observamos características normales.

Cuadro 3. Cuadro en el que podemos observar el conteo endotelial y coeficiente de variación pre y postoperatorio

	Prequirúrgico	1 ^{er} mes	3 ^{er} mes	6 ^o mes
*CD promedio	2632	2666	2655	2644
CD Rango	2400-3090	2400-3120	2410-3047	2390-3026
**CV Promedio	24	25	24	24
CV Rango	17-37	19-33	19-31	19-33

p= 0.09, prueba t para medias de dos muestras emparejadas.

* CD. Densidad celular, ** CV. Coeficiente de variación

En el estudio de microscopía confocal se observó disminución de las células epiteliales en el postoperatorio inmediato (1ra semana), las cuales fueron aumentando, alcanzando sus valores normales al mes, lo cual señala los efectos tóxicos mínimos de la MMC.

Las células epiteliales basales también disminuyeron en cantidad en el postoperatorio inmediato (1ra semana), regularizándose su número a los 3 meses.

Los queratocitos no activados disminuyeron en el postoperatorio inmediato (1ra semana) y éstos fueron aumentando paulatinamente a los 6 meses sin alcanzar su número normal, lo cual se debe probablemente al efecto de la MMC.

Los queratocitos activados disminuyeron en el postoperatorio inmediato (1ra semana) y aumentaron inclusive a valores por arriba de los encontrados en el preoperatorio al mes; sin embargo, el número permaneció estable del mes a los seis meses. Las características en el primer mes demostraron hiper celularidad y desorganización de matriz extracelular, regularizándose y observándose un tejido corneal claro a los 3 meses, lo cual probablemente se deba a disminución de la actividad de los queratocitos por efectos de la MMC.

No se observaron cambios morfológicos endoteliales significativos en el postoperatorio inmediato y tardó que pudiera indicar algún efecto adverso sobre el endotelio.

En este estudio se pudo observar la efectividad de la MMC al 0.1 mg/ml para inhibir la formación de nebulosidad, así como su seguridad comparado con reportes de otros autores en los que se observó una actividad agresiva de los queratocitos y presencia abundante de fibrosis (nebulosidad) (20).

En otros estudios se reporta la hipocorrección intencionada de 10% en forma sistemática con la finalidad de evitar sobre corrección (4). En el presente protocolo se decidió realizar la corrección con la refracción manifiesta, o sea al 100%. No se observó variabilidad refractiva encontrando un equivalente esférico promedio al mes, tercer mes y sexto mes de -0.37 ± 0.40 DS (rango $+0.75$ a -1.12), -0.39 ± 0.40 DS (rango $+0.50$ a -1.12) y -0.57 ± 0.39 (rango $+0.50$ a -1.12) respectivamente, siendo la agudeza visual sin corrección de 20/25 o mejor en el 79.99 % de los casos al sexto mes así como una agudeza visual mejor corregida de 20/20 en todos los casos.

Sin embargo, la estructura de este estudio y sus resultados tienen algunos inconvenientes. El seguimiento a 6 meses puede no ser suficiente para realizar conclusiones finales sobre la eficacia y particularmente la seguridad de la mitomicina-C después de PRK, ya que sabemos que este fármaco es considerado un agente radiomimético con efectos de largo plazo y posiblemente permanentes sobre los tejidos (12).

CONCLUSIONES

Los resultados indican que el uso de una sola aplicación transoperatoria de mitomicina-C después de PRK inhibe efectivamente la formación de nebulosidad en pacientes con miopía leve a moderada así como un resultado visual y refractivo positivo en un periodo de 6 meses.

REFERENCIAS

1. Stein R. Photorefractive keratectomy. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40:35-56.
2. Pallikaris IG, Papatznaki ME, Stathi EZ y cols. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990; 10:463-468.
3. Jackson WB y cols. Photorefractive keratectomy. En: Krachmer, Mannis, Holland. *Cornea*, vol. 2. 2a ed. USA, Elsevier Mosby, 2005. p. 1923-1938.
4. Carones F y cols. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surgery* 2002; 28:2088-2095.
5. Camellin M. Laser epithelial keratomileusis with mitomycin c: indications and limits. *J Refrac Surg* 2004; 20:693-698.
6. Wilson SE, He Y-G, Weng J, Li Q, McDowall AW y cols. Epithelial injury induces keratocytes apoptosis: hypothesized role for the interleucin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996; 62:325-338.
7. Erie JC, Patel SV, Mc Laren, JW, Maguirre LJ y cols. , Keratocyte density in vivo after photorefractive keratectomy in humans. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999; 97:221-36.
8. Moller-Pedersen T, Li HF, Petroll WM y cols. Confocal microscopic characterization of wound repair after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthal Vis Sci* 1998; 39:487-501.
9. Talamo JH, Gollamudi S, Green WR y cols. Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin C and steroids. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1141-1146.
10. Porges Y y cols. Phototherapeutic keratectomy with mitomycin c for corneal haze following photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 2003; 19:40-43.
11. Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds.). *Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8a ed. New York, Pegamon Press, 1990.
12. Sugar A. Who should receive mitomycin-C after pterygium surgery? *Ophthalmology* 1992; 99:1645-6.
13. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991; 98:317-21.
14. Talamo JK, Gollamudi S, Green WR y cols. Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin-C and steroids. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1141-6.
15. Schipper I, Suppelt C, Getters JO. Mitomycin-C reduces scar formation after excimer laser (193nm) photorefractive keratectomy in rabbits. *Eye* 1997; 11:649-55.
16. Probst V LE. PRK Complications and their management. En: Jeffery J. *Excimer laser refractive surgery, practice and principles*. Canada, SLACK, 1996. p. 169-208.
17. Majmudar PA y cols. Topical mitomycin-c for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2000; 107:89-94.
18. Rubinfeld RS y cols. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99:1646-1654.
19. Dougherty PJ y cols. Corneoscleral melt after pterygium surgery using a single intraoperative application of mitomycin-C. *Cornea* 1996; 15:537-540.
20. Cavan HD y cols. Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. *Ophthalmology* 1993; 100:1444-1454.