

Resultados de la aplicación de mitomicina-C transoperatoria versus postoperatoria en cirugía de pterigión

Dr. Arturo Luis Villarreal Muraira*, Dr. Alejandro Noriega Ayala*, Dr. Alejandro Rodríguez García**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y comparar la eficacia de la mitomicina-C (MMC) trans-operatoria *versus* mitomicina-C postoperatoria en la reducción de la tasa de recurrencia de pterigón primario, así como estudiar la seguridad de dichos tratamientos.

Métodos: En un estudio de casos control, se evaluaron un total de 120 ojos de 114 pacientes con homología demográfica y de procedimiento quirúrgico para pterigón primario. Los ojos fueron divididos en dos grupos: aquellos que recibieron tratamiento con MMC al 0.04% transoperatoria (grupo A o experimental) y quienes recibieron tratamiento con MMC al 0.04% en el postoperatorio en forma de gotas tópicas tres veces al día por dos semanas (grupo B o control). Se evaluó la presencia de recurrencia y/o complicaciones asociadas con la MMC con un seguimiento mínimo de 2 meses (rango: 2 semanas – 9 meses).

Resultados: Se incluyeron un total de 34 ojos con pterigones en el grupo A y 86 en el grupo B. Aunque se observó una menor tasa de recurrencia después de 2 meses en el grupo A, (8.8%) comparado con el grupo B (17.4%), el análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre ambos grupos al final del seguimiento ($p > 0.364$). No hubo complicaciones en el grupo A, mientras que se reportaron dos en el grupo B: adelgazamiento corneo-scleral y Dellen corneal.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio sugieren que ambas vías de aplicación de la MMC tienen una eficacia similar en la tasa de prevención de recurrencia después de cirugía de pterigón primario y que ambas modalidades terapéuticas son seguras.

Palabras clave: Mitomicina, pterigón, recurrencia, intraoperatoria, transoperatoria, postoperatoria.

SUMMARY

Purpose: To evaluate and compare the efficacy of intra-operative versus post-operative mitomycin-C (MMC) in the recurrence rate of primary pterygium, as well as the safety of such treatment modalities.

Methods: In a case-control study, a total of 120 eyes of 114 patients homologous for demographics and surgical procedure for primary pterygium were evaluated. The eyes were divided into two groups: those who received intra-operative MMC in a concentration of 0.04% (group A) and those who received post-operative MMC in a concentration of 0.04% in the form of topical eye drops three times a day for 2 weeks (group B). The presence of recurrence and/or MMC associated complications were evaluated in a minimum of 2 months (range: 2 weeks – 9 months).

Results: A total of 34 pterygia were included in group A and 86 were included in group B. Although a lower recurrence rate was observed after 2 months in group A (8.8%) when compared to group B (17.4%) statistical analysis showed no significant difference ($p > 0.364$). There were no complications in group A, while 2 were reported in group B: corneo-scleral thinning and corneal Dellen.

Conclusions: Data from our study suggest that both application forms of MMC share similar efficacy in the rate of recurrence prevention after primary pterygium surgery and that both treatment modalities are safe.

Key words: Mitomycin, pterygium, recurrence, intra-operative, trans operative, post-operative.

*Centro de Oftalmología. Escuela de Biotecnología y Salud. Tecnológico de Monterrey. (ITESM)

**Servicio de Córnea y Enfermedades Inmunes. Centro de Oftalmología. Escuela de Biotecnología y Salud. Tecnológico de Monterrey. (ITESM)

Correspondencia: Dr. Alejandro Rodríguez García. Instituto de Oftalmología, S.C. Rio San Juan No. 103 (1er Piso), Col. Miravalle, Monterrey, N.L. C.P. 64660. Teléfonos: (81) 8356-1878 y 1884, Fax: (81) 8356-1799, Correo electrónico: arodrri@itesm.mx

INTRODUCCIÓN

El pterigión es una entidad patológica de la superficie ocular llamada así por su semejanza al ala de un insecto. Aunque no se conoce con exactitud la fisiopatogenia del pterigón, se cree que la luz ultravioleta tipo B (UV-B) presente en la radiación solar es el factor causal más importante (1, 2). La inflamación crónica contribuye también a su formación (3). El pterigón se observa en todo el mundo, sobre todo en áreas climáticas donde los niveles de radiación solar ultravioleta son elevados (4). Estudios epidemiológicos han encontrado una mayor prevalencia geográfica en la zona periecuatorial conocida como «cinturón del pterigón», localizado entre las latitudes 37° Norte y Sur del ecuador de la tierra donde se encuentran países como México, Brasil, Egipto, Arabia Saudita, India y Australia (5).

Una teoría sobre la formación del pterigón explica que la luz ultravioleta puede causar mutaciones en el gen supresor de tumores p53, lo que resulta en su expresión anormal en el epitelio del pterigón. Estos cambios sugieren que el pterigón no es únicamente una lesión degenerativa, sino que pudiera ser el resultado de una proliferación celular anómala (6).

Tseng y cols. (7) han especulado que el pterigón pudiera representar un área localizada de deficiencia de células limfoblastoides de la córnea. De acuerdo con su teoría, esta deficiencia conlleva a una conjuntivalización activa de la córnea caracterizada por una proliferación celular extensa, inflamación persistente, remodelación del tejido conectivo y angiogénesis (8). En ocasiones, el pterigón genera sintomatología ocular que no responde al manejo con antiinflamatorios y lubricantes tópicos. En otras instancias el pterigón induce astigmatismo secundario por aplanamiento del meridiano horizontal de la córnea, ocasionando visión borrosa y, en otros casos, la lesión se extiende sobre la córnea, amenazando al eje visual. Todas estas situaciones junto con la cosmética, ameritan tratamiento quirúrgico (3).

La técnica de «esclera desnuda» descrita por Arthur D'Ombrain en 1948 (9) se ha popularizado a nivel mundial y se realiza con frecuencia debido a su sencillez y rapidez. La gran limitante de este procedimiento quirúrgico radica en la mayor tasa de recurrencia que presenta. Se han reportado tasas de recurrencia altas, de entre el 55.9% (10) y el 88.9% (11). Por este motivo, este procedimiento no se recomienda por sí solo. Generalmente la cirugía se combina con algún tipo de terapia coadyuvante. De éstas, la mitomicina-C (MMC) es la más comúnmente utilizada hoy en día (6). El uso de MMC tópica para prevenir la recurrencia del pterigón ha ido en aumento desde su introducción en 1963 por Kunitomo y Mori (12) y su subseciente popularización en los Estados Unidos por Singh (11).

La mitomicina-C es un antibiótico aislado de los cultivos de *Streptomyces caespitosus*. Es una droga antimitótica y su mecanismo de acción consiste básicamente en la formación de enlaces irreversibles entre las dos cadenas del ADN, impidiendo así la duplicación. Es un agente alquilante y en

algunas de sus acciones es también radiomimético (13). En el ojo, su acción está encaminada a inhibir el crecimiento y proliferación de células con actividad fibroblástica. En los pterigones, dicha actividad es la responsable de la proliferación de tejido subconjuntival y fibrosis (14). Su efecto en los fibroblastos de la conjuntiva es 2.5 veces mayor al de otros tejidos del cuerpo. Existen reportes que han demostrado que el crecimiento de fibroblastos provenientes de pterigones en cultivo disminuye en 50% cuando se exponen a concentraciones de 0.02% o 0.04% de la droga por 5 minutos (15, 16). La capacidad de este medicamento para inhibir la proliferación de fibroblastos oculares también lo hace algo riesgoso dado que puede retrasar o inhibir otros procesos de reparación tisular de la superficie ocular.

A pesar de que la administración de MMC tópica ha demostrado su efectividad en la prevención de recurrencia del pterigón, a la fecha no se ha logrado determinar la dosis mínima óptima. De igual manera, no se han determinado en forma definitiva la mejor vía ni el tiempo de aplicación. Se ha utilizado como inyección subconjuntival preoperatoria (17), como aplicación intraoperatoria mediante microesponja (16) y como gotas tópicas postoperatorias (18). Esto es importante, ya que la toxicidad a la MMC puede provocar complicaciones oculares serias tales como necrosis tisular y ulceración escleral, perforación corneal, cicatrización excesiva de la córnea y/o conjuntiva, iritis, glaucoma secundario y catarata, entre otros (19). Ya que la mayoría de estos casos ocurren en pacientes que no cumplen con las instrucciones pertinentes al uso de la terapia con MMC postoperatoria, (19, 20) muchos oftalmólogos prefieren utilizar una aplicación única intraoperatoria de MMC (19, 21).

Aunque muchos estudios han demostrado la efectividad de este medicamento para evitar la recurrencia del pterigón, en nuestro medio sigue existiendo una necesidad de saber qué vía de aplicación de dicho medicamento es la más adecuada, dados el grupo étnico, la situación climática, la severidad de la patología y la sospecha de un pobre apego por parte del paciente a las indicaciones postquirúrgicas. Es por este motivo que se decidió llevar a cabo un estudio observacional y comparativo entre la aplicación intraoperatoria y postoperatoria de la mitomicina-C, estudiando su eficacia y seguridad.

MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo-prospectivo, observacional y comparativo, en el que se incluyeron 120 ojos de 114 pacientes consecutivos que fueron sometidos a resección de pterigón primario entre enero del 2007 y junio del 2009 en el Centro de Atención Médica Santos y de la Garza Evia del Hospital San José-Tec de Monterrey en Santa Catarina, NL, México. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1. pterigón primario, 2. localización nasal, 3. ausencia de otra patología de la superficie ocular, 4. ausencia de otras enfermedades oculares inflamatorias activas, 5. no alergia conocida a la MMC y 6. persistencia de

sintomatología ocular a pesar de tratamiento tópico (antiinflamatorios y lubricantes).

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo que incluyó: agudeza visual, observación con lámpara de hendidura, presión intraocular (mediada mediante aplanación de Goldmann) y fundoscopía. Todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado protocolaria aplicada en nuestro centro de atención para las cirugías oculares, basada en los términos de los Artículos 80, 81, 82 y 83 de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.

Todas las cirugías fueron realizadas por médicos residentes en oftalmología, utilizando la técnica de «esclera desnuda» descrita por D'Ombrain (9). Para la anestesia se utilizó tetracaina tópica al 0.5% y xiloacaina en gel al 2% en todos los casos.

Posterior a la colocación del blefaróstato en el ojo a operar, se procedió a separar la cabeza del pterigón de la córnea utilizando disección romana. Después, se procedió a resear el cuerpo del pterigón con tijeras Westcott a aproximadamente 4-5 mm del limbo. Posteriormente se realizó resección completa de cápsula de Tenon y tejido fibroso en esta zona hasta dejar la esclera desnuda. Se realizó desbridamiento de tejido fibroso o cicatrizal remanente, empleando una hoja de bisturí #15. Se realizó hemostasia compresiva sin uso de cauterio bipolar.

A continuación, para los ojos del grupo A (MMC intraoperatoria), se embebió una microesponja estéril con mitomicina-C al 0.04% (0.4mg/ml) diluida en agua estéril para posteriormente aplicarse sobre el lecho de la esclera desnuda por 4 minutos. Después se realizó un lavado profuso de la superficie ocular utilizando aproximadamente 30 ml de solución salina balanceada. Se aplicó ungüento de tobramicina-dexametasona y oclusión compresiva con gasa.

Los ojos del grupo B no recibieron MMC intraoperatoria sino únicamente ungüento de tobramicina-dexametasona y oclusión compresiva. Este grupo de ojos recibió mitomicina-C al 0.04% (0.4mg/ml) diluida en hidroxi-propil-metilcelulosa al 0.5% con cloruro de benzalconio como preservador para uso postoperatorio en gotas tópicas a razón de 3 veces al día por 2 semanas. A todos los pacientes se les pidió conservar las gotas de MMC en refrigeración (4°C) a lo largo de todo su tratamiento.

En ninguna de las cirugías de los pacientes de ambos grupos se aplicaron puntos de sutura a la conjuntiva ni se realizó cauterización alguna.

Para el manejo postoperatorio de ambos grupos, se siguió el esquema utilizado por Lam (22), es decir antibiótico y esteroide tópico en gotas, en forma de tobramicina y dexametasona, cuatro veces al día por 1 mes y gotas de lubricante ocular PRN. A ambos grupos de pacientes se les citó para revisión a los días 1, 15 y 30 postoperatorios así como los meses 3, 6 y 12 postoperatorios. En estas citas, se otorgó especial atención a la presencia de recurrencia, definida como el crecimiento de tejido fibrovascular que cruza el limbo corneoescleral con extensión hacia la córnea, así como a la presencia de compli-

caciones postoperatorias tales como defectos epiteliales persistentes en conjuntiva y córnea, necrosis y ulceración escleral, perforación corneal, cicatrización excesiva de córnea y/o conjuntiva, iritis, glaucoma secundario y catarata, entre otros.

Para el tamaño de la muestra, se escogió una muestra mínima de 30 ojos en el grupo intraoperatorio (transoperatorio) y se tomó aproximadamente el doble de ojos en el grupo postoperatorio ya que este se considera el grupo control. Para el análisis estadístico y comparativo, se compararon ambos grupos mediante la prueba exacta de Fisher y el método de la Jiquadrada (χ^2) para variables categóricas. Se determinaron medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza del 95%. Para variables continuas se utilizó la prueba T de Student simple. El análisis de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank fueron utilizados para comparar ambos grupos en el tiempo de recurrencia. Se tomó como censurado a aquellos que abandonaran o se perdían al seguimiento clínico postoperatorio. Se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales de Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, versión 13.0) y el programa Excel de Windows. La significancia estadística se definió como un valor de p menor a 0.05 ($p<0.05$).

RESULTADOS

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la edad ni la lateralidad ocular del pterigón (Cuadro 1), sin embargo, la distribución por género arrojó un valor de $p=0.039$, dada la mayor incidencia de mujeres en el grupo de MMC postoperatoria. El grupo A tuvo un seguimiento postoperatorio promedio de 2.10 meses (rango 2 semanas a 5 meses) mientras que el grupo B tuvo un seguimiento postoperatorio promedio de 1.90 meses (rango 2 semanas a 9 meses).

El pterigón recurrió en 3 (8.8%) de 34 ojos de 33 pacientes del grupo y en 15 (17.4%) de 86 ojos de 81 pacientes del grupo B, a pesar de la menor tasa de recurrencia (Cuadro 2). En el grupo A la edad promedio de los pacientes con recurrencia fue de 44.6 ± 4.9 años y el tiempo promedio de detección de ésta fue al 1.5 mes postquirúrgico; en el

Cuadro 1. Características de la población en estudio

	Grupo A MMC intraoperatoria n=34	Grupo B MMC postoperatoria n=86	Valor de P
Edad	47.4 ± 13.2 años (rango 24 a 75 años)	9.2 ± 12.8 años (rango 20 a 78 años)	NS
Pterigón en ojo derecho n (%)	20 (58.8%)	47 (54.7%)	NS
Sexo femenino n (%)	18 (52.9%)	64 (74.4%)	0.039

Cuadro 2. Recurrencia de pterigión en ambos grupos

	Grupo A MMC intraoperatoria n=34	Grupo B MMC postoperatoria n=86	P
n (%)	3 (8.8%) (3.0%-22.9%)	15 (17.4%) (10.8%-26.8%)	0.324
(IC 95%)			

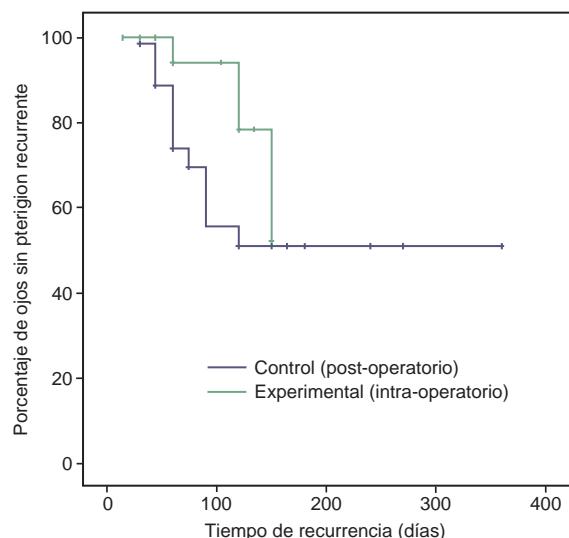
grupo B la edad promedio fue de 41.0 ± 10.5 años y la detección promedio a los 2.1 meses. La razón de momios arrojó un valor de 0.45 (IC 95%) con un intervalo de 0.12 a 1.69. La reducción absoluta de riesgos resultó en 8.6% con un intervalo de -6.9% a 19.6%. Los resultados a través del tiempo se observan en el análisis de Kaplan-Meier (Gráfica 1). Se aprecia una diferencia estadística en las recurrencias a los primeros meses postquirúrgicos. Dicha diferencia se pierde aproximadamente entre el quinto y sexto mes postquirúrgico.

Las complicaciones y efectos adversos leves que se observaron fueron prácticamente idénticas en ambos grupos: queratitis punteada superficial y dolor ocular leve, en la mayoría de los pacientes. El grupo A no presentó complicaciones serias, mientras que se presentaron dos en el grupo B: un caso de adelgazamiento corneoescleral en un paciente masculino de 20 años de edad a los 2 meses de la cirugía y un caso de Dellen corneal en un paciente masculino de 60 años al mes de la cirugía. Ambos casos se controlaron y cedieron mediante manejo con lubricación ocular intensa.

DISCUSIÓN

Una de las mayores preocupaciones después de la cirugía de pterigón es la aparición de recurrencia. Aun cuando ya se ha demostrado ampliamente que la mitomicina-C es una medida sencilla y efectiva para disminuir la recurrencia (16, 18,

Gráfica 1. Análisis de Kaplan-Meier demostrando resultados a través del tiempo



22, 23, 25-27), a la fecha no existen guías específicas para su uso en cirugía de pterigón. No se han establecido los regímenes de tratamiento, ni las vías de aplicación ideales. Las concentraciones usadas de MMC van desde los 0.2 mg/ml (0.02%) hasta 1.0 mg/ml (0.1%) (16). En cuanto a la aplicación transoperatoria, se han descrito duraciones que van desde los 30 segundos hasta los 5 minutos (23); Lam y cols. (22) demostraron beneficio utilizando una duración de 5 minutos sobre una duración de 3 minutos en este tipo de aplicación.

El presente estudio evalúa la tasa de recurrencia postquirúrgica de pterigón comparando la aplicación transoperatoria *versus* postoperatoria de mitomicina-C utilizando la técnica de «esclera desnuda».

Se decidió usar concentraciones intermedias equivalentes de MMC en ambos grupos (0.4 mg/ml - 0.04%) y en el grupo transoperatorio una duración de 4 minutos. Además de la recurrencia, también se estudiaron las complicaciones postquirúrgicas asociadas con la MMC.

A pesar de que no encontramos diferencia significativa en la edad ni lateralidad del pterigón entre ambos grupos de pacientes, sí observamos una mayor incidencia de mujeres en el grupo B. Dicho hallazgo pudiera ser secundario al hecho de que el síndrome de disfunción lagrimal, factor contribuyente a la formación del pterigón (3), es más frecuente en mujeres (24).

En nuestro estudio, el grupo de MMC transoperatoria tuvo un menor porcentaje de recurrencia (8.8%) comparado con el grupo de MMC postoperatoria (17.4%) a 2 meses; sin embargo, y como otros estudios lo han encontrado (20, 23), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.364$). A pesar de esto, al realizar el análisis de Kaplan-Meier, se evidenció una clara diferencia estadística entre ambos grupos en la tasa de recurrencias iniciando alrededor del segundo mes postoperatorio y abarcando hasta aproximadamente el quinto mes postoperatorio (Gráfica 1). El hecho de que se pierda la diferencia estadística al quinto mes pudiera responder a que se requiera un mayor tiempo de seguimiento o un mayor tamaño de muestra. Dado el tiempo de seguimiento postoperatorio del estudio, nuestra tasa de recurrencia fue más alta que las reportadas por estudios previos (13, 22). No obstante, Hirst (28) demostró que la mayoría de las recurrencias de pterigón son tempranas y aparecen dentro de los primeros 120 días postoperatorios.

La diferencia entre nuestra tasa de recurrencia y las previamente reportadas por Raiksup (13) y Lam (22) pudiera estar dada por la exposición a luz UV-B por una mayor radiación solar, dada la situación geográfica en nuestra población de pacientes. El hecho de que haya una mayor recurrencia en el grupo postoperatorio nos hace especular en la posibilidad de un mal uso de la MMC en cuanto a la posología (apego terapéutico deficiente) o a la falta de refrigeración adecuada del medicamento si consideramos que la gran mayoría de población estudiada proviene de un estado socioeconómico y cultural bajo a muy bajo.

A pesar de no tener un seguimiento a muy largo plazo en nuestro estudio, observamos dos complicaciones en el grupo

postoperatorio, un caso de adelgazamiento corneoescleral y un caso de Dellen corneal. En el grupo intraoperatorio no observamos complicaciones. Estos hallazgos son compatibles con estudios previos que demuestran un mayor riesgo de complicaciones en pacientes tratados con mitomicina-C tópica postoperatoria (13, 16, 19, 25). Dichos estudios atribuyen lo anterior al uso no controlado y en ocasiones prolongado del medicamento. Rubinfeld y cols. (19) además demostraron que un porcentaje importante de los pacientes que presentan complicaciones con el uso MMC tienen patología ocular subyacente previa, sobretodo rosácea y queratitis sicca. Otro factor que ha evidenciado mayor riesgo de complicaciones con la MMC es el uso de cauterio y la delaminación excesiva (23), motivo por el cual se decidió no realizar cauterización en nuestros procedimientos quirúrgicos.

En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que las vías de aplicación intraoperatoria y postoperatoria de MMC son semejantes en su efectividad para prevenir recurrencias en cirugía de pterigión. Sin embargo, observamos un porcentaje menor de recurrencia así como de complicaciones en el grupo de pacientes tratados con MMC intraoperatoria. Esta vía de aplicación permite al oftalmólogo un control directo sobre el suministro del medicamento en el quirófano, eliminando así el riesgo de mal uso por parte de los pacientes en sus propias casas. Además, la aplicación intraoperatoria de MMC involucra a una única administración directa sobre el lecho escleral, mientras que el tratamiento tópico postoperatorio implica una irrigación repetida de las superficies ocular, nasolacimal y orofaríngea con la droga durante 2 semanas.

REFERENCIAS

1. Hoffman RS, Power WJ. Current options in pterygium management. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39:15-26.
2. Mackenzie FD, Hirst LW, Battistuta D, Green A. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology* 1992; 99:1056-1061.
3. Sutphin JE, Dana MR, Florakis GJ y cols. Degenerative and Aging Processes of the Conjunctiva, Cornea, and Sclera. En: External Disease and Cornea: Basic and Clinical Course. Section 8. San Francisco, CA: AAO; 2008-2009:366.
4. Allan BD, Short P, Crawford GJ y cols. Pterygium excision with conjunctival autografting: an effective and safe technique. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:698-701.
5. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:343-346.
6. Ang LPK, Chua JLL, Tan DTH. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18:308-313.
7. Tseng SCG, Chen JJY, Huang AJW y cols. Classification of conjunctival surgeries for corneal diseases based on stem cell concept. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3:595-610.
8. Coroneo MT, DiGirolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10:282-288.
9. D'Ombrain A. The surgical treatment of pterygium. *Br J Ophthalmol* 1948; 32:65.
10. Kammoun B, Kharrat W, Zovari K y cols. Pterygium: surgical treatment. *J Fr Ophthalmol* 2001; 24:823-828.
11. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988; 95:813-821.
12. Kunitomo N, Mori S. Studies on pterygium: report IV. A treatment pterygium by mitomycin-C. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1963; 67:601-607.
13. Raiksup F, Solomon A, Landau D, Ilsar M, Frucht-Pery J. Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1425-1428.
14. Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium Surgery. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2000.
15. Nakamura M, Yamamoto M. DNA interstrand crosslinking agents and human ocular fibroblasts: differential sensitivity to mitomycin C and cisplatin. *Exp Eye Res* 1994; 59:53-62.
16. Frucht-Pery J, Siganos CS, Ilsar M. Intraoperative application of topical mitomycin C for pterygium surgery. *Ophthalmology* 1996; 103:674-677.
17. Donnefeld ED, Perry RD, Fromer S y cols. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology* 2003; 110:1012-1016.
18. Rachmiel R, Leiba H, Levartovsky S. Results of treatment with topical mitomycin C 0.02% following excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:233-236.
19. Rubinfeld RS, Pfester RR, Stein RM y cols. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99:1647-1654.
20. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y y cols. Postoperative instillation of mitomycin C in the recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg* 1989; 20:580-583.
21. Rubinfeld RS, Stein RM. Topical mitomycin C for pterygia: is a single application appropriate? *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28:662-669.
22. DSC, Wong AKK, Fan DSP y cols. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology* 1998; 105:901-905.
23. Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE y cols. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C Eye Drops in Pterygium Surgery. *Ophthalmology* 1995; 102:1949-1952.
24. Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME. Sex and Sex Steroid Influences on Dry Eye Syndrome. En: *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 2004.
25. Chen HC, Tseng SH, Kao PL y cols. Low-dose Intraoperative Mitomycin C as Chemoadjuvant for Pterygium Surgery. *Cornea* 2001; 20(1):24-29.
26. Avisar R, Gaton D, Loya N y cols. Intraoperative Mitomycin C 0.02% for Pterygium. *Cornea* 2003; 22(2):102-104.
27. Panda A, Das GK, Tuli SW y cols. Randomized Trial of Intraoperative Mitomycin C in Surgery for Pterygium. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:59-63.
28. Hirst LW, Sebba A, Chant D. Pterygium Recurrence Time. *Ophthalmology* 1994; 101:755-758.