



11234
1
24.
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
"FUNDACION CONDE DE VALENCIANA"**

**EVALUACION DE LOS CAMBIOS ENDOTELIALES
POST-TRABECULECTOMIA CON MITOMICINA C,
MEDIANTE MICROSCOPIA ESPECULAR**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PRESENTA:
FERNANDO ACOSTA DAVID
PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGIA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F. 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



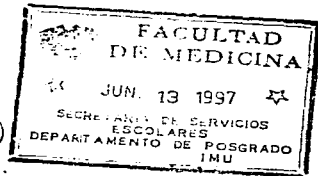
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
Coordinador general del Curso de Especialización en
Oftalmología, Instituto de Oftalmología Fundación Conde de
Valenciana



DR. DAVID LOZANO RECHY
Jefe de Enseñanza e Investigación
Instituto de Oftalmología

DR. PABLO VINCENT KORDER ORTEGA
Asesor de tesis

**INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA**
FUNDACION CONDE DE VALENCIANA
JEFATURA DE ENSEÑANZA
Chimalpopot. 14 México S. D. F.
Col. Obrera

DEDICATORIA y AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento a mi esposa PATRICIA, a mis hijos ANDREA y DANIEL, por su innegable sacrificio, ayuda y comprensión.

A mis maestros, compañeros, pacientes, y a todas las personas que de una u otra forma, me brindaron su apoyo incondicional.

Al Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana", por darme la oportunidad de complementar mi formación académica profesional.

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACION	7
OBJETIVO	7
MATERIAL Y METODO	7
DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	10
ANALISIS ESTADISTICO	12
RESULTADOS	12
DISCUSION Y CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS	17

EVALUACION DE CAMBIOS ENDOTELIALES POST-TRABECULECTOMIA CON MITOMICINA C, MEDIANTE MICROSCOPIA ESPECULAR

INTRODUCCION

La cirugía filtrante para el glaucoma ha cambiado desde la esclerotomía realizada por Mackenzie en 1830. La trabeculectomía fue descrita primeramente por Cairns en 1968 y después modificada por Watson. Desde entonces se ha observado la eficacia de este procedimiento para el control de la presión intraocular en varios tipos de glaucoma (1).

Sin embargo, el mantener a largo plazo la filtración adecuada del humor acuoso (HA) para un control de la presión intraocular (PIO) es un problema, debido al nivel de cicatrización externa en la interfase conjuntiva-cápsula de Tenon-epiesclera, siendo ésta la primera causa de falla después de cirugía filtrante.

El éxito de la cirugía para el glaucoma está ligado íntimamente a la comprensión de los principios generales de cicatrización de heridas y su manipulación farmacológica. La cicatrización de la herida inicia desde el momento de la cirugía con fuga local de proteínas plasmáticas y aumento de permeabilidad del iris, conjuntiva, epiesclera y cápsula de Tenon. Durante la formación temprana de coágulo, el depósito de fibrina, fibronectina, plasminógeno, glóbulos rojos atrapados y plaquetas en la herida forma una matriz de fibrina-fibronectina; en ésta, las células inflamatorias migran, se forman nuevos capilares y los fibroblastos proliferan (2,3).

Las plaquetas, atraídas hacia el área del coágulo por las prostaglandinas, liberan el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el cual quimiotácticamente atrae a los leucocitos

polimorfonucleares hacia la herida para digerir los detritus del coágulo inicial. Los macrófagos entran en la herida a las 48-96 horas después del inicio del daño, y se producen monocinas, incluyendo interleucina-1 y factor alfa de necrosis tumoral; además linfocinas, las cuales promueven la futura migración y proliferación de fibroblastos, angiogénesis y la formación de tejido de granulación.

La producción de colágena y la destrucción de la matriz formada inicia entre 3-7 días con la producción intracelular de procolágena a partir de tres cadenas polipeptídicas unidas en una configuración alfa-helical. Después de una serie de eventos intracelulares, se secreta tropocolágena dentro del espacio intersticial (4,5).

Los enlaces cruzados de las microfibrillas individuales que resultan en la formación de colágena tipo III, la cual es reemplazada después por la forma madura, colágena tipo I. El depósito de colágena continúa por varios meses hasta que el tejido de granulación se vuelve menos vascular e hipocelular. Los fibroblastos también sintetizan glucosaminoglicanos, collagenasas y elastinas. La epitelización ocurre sobre la superficie del sitio de la herida para limitar la extensión de la cicatrización. Los miofibroblastos, que son fibroblastos transformados con características y propiedades similares a las células de músculo liso, son responsables de la eventual contracción de la herida. La cicatriz sufre constantes remodelaciones a través del balance continuo de síntesis y lisis de colágena, el cual inicia dos semanas después del daño inicial y continúa en todo el proceso de formación de cicatriz (6).

Los agentes antineoplásicos 5-fluoracilo (5-FU) y la mitomicina C (MMC) disminuyen la proliferación de fibroblastos y aumentan el índice de éxito de la cirugía filtrante. A continuación se describen brevemente las propiedades de la MMC, que es la que se utilizar en el nuestro estudio.

La mitomicina C es un antibiótico-antimetabolito aislado del *Streptomyces caespitosus* en 1956, contiene un anillo mitosano, quinona y un grupo uretano; actúa como un agente alquilante a través de enlaces covalentes uniéndose con el DNA. Su efecto primario se observa en la fase G1 tardía y en la fase S temprana del ciclo celular. La síntesis de DNA se inhibe mediante un enlace cruzado entre la adenina y guanina o por una simple ruptura con resultado de una sola cadena (efecto similar a la radiación ionizante), lo que resulta en muerte celular (7,8).

Las indicaciones sistémicas para el uso de MMC son el adenocarcinoma de estómago y colon; carcinoma de cérvix, vejiga, recto, mama, pulmón y páncreas; melanoma, ciertos tipos de leucemia y linfoma. Sin embargo, el uso sistémico está limitado por su relativa alta toxicidad, que incluye supresión de médula ósea, síndrome hemolítico-urémico y pneumonitis intersticial. Los efectos secundarios menos severos son diarrea, náusea, vómito, estomatitis y dermatitis. La dosis común intravenosa es de 10-20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (7).

La farmacocinética ocular de la MMC se ha evaluado en conejos y en humanos. La vida media de la MMC en el sitio de inyección subconjuntival en conejos es de 0.18 a 0.30 horas en conjuntiva y de 0.20 a 0.45 horas en esclera, comparado con 0.38 y 0.43 horas, respectivamente con la inyección subconjuntival de 5-FU.

La concentración en humor acuoso en el modelo en conejo después de 0.5 horas es 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, después tiene un nivel no medible a las tres horas. La irrigación de la superficie ocular con 200 ml de solución salina, inmediatamente después de la administración tópica, reduce el nivel tisular entre 7 y 20% de la concentración inicial en conjuntiva y esclera, respectivamente, sin cambio en la vida media (8).

Estudios en cultivo de tejidos

La MMC inhibe la proliferación de fibroblastos *in vitro* mediante la intervención de la síntesis de DNA, aunque las concentraciones ideales y tiempo de exposición están todavía por determinarse. Los cultivos de fibroblastos de Tenon de conejo expuestas a diferentes concentraciones de 5-FU y MMC en diferentes periodos de incubación fueron inhibidos por ambos medicamentos en forma dosis-dependiente. La concentración de 5-FU que causa el 50% de inhibición fue de 0.6 mg/L y la MMC fue 0.002 mg/L. La reversibilidad de la inhibición de los fibroblastos ocurre a concentraciones tan altas como 0.33 mg/L de 5-Fu, con incubación no más de dos días. La reversibilidad en los tejidos tratados con MMC se mantuvo a concentraciones de 0.001 mg/L con duración de no más de cuatro días. La distribución de la F-actina entre los fibroblastos y su movilidad no se alteraron con los medicamentos, lo que apoya la idea de que éstos actúan primariamente por inhibición de la proliferación de fibroblastos y no inhiben sus movilidad (9,10).

Se ha comparado el crecimiento de fibroblastos esclerales y subconjuntivales después de procedimientos filtrantes de espesor total en conejos con una sola aplicación transoperatoria de MMC (0.2 mg/ml), y con cinco inyecciones de 5-FU en el posoperatorio. Sólo los tejidos tratados con MMC mostraron significativa inhibición de la proliferación en comparación con los controles. Sin embargo, se encontraron islotes de células creciendo sin afectación, lo que sugiere que la penetración tisular incompleta con la esponja puede contribuir a falla en la cirugía aún con este antimetabolito (11).

La trabeculectomía sin el uso de antimetabolitos es altamente exitosa para pacientes con glaucoma no complicado cuando se realiza como procedimiento intraocular primario. Sin embargo, su efecto disminuye con el tiempo; se han reportado índices de éxito de 48%. Los factores de riesgo para falla incluyen la edad joven, glaucoma neovascular, raza negra,

afaquia, procedimientos filtrantes previos fallidos y uveítis. La presencia de múltiples factores de riesgo disminuye aún más la probabilidad de éxito. La terapia con antimetabolitos mejora el resultado quirúrgico en pacientes con glaucoma dentro de esta categoría (15,16).

La quimioterapia adyuvante con MMC después de la cirugía filtrante se ha investigado en monos y conejos. Los monos cinomologos con glaucoma sometidos a cirugía filtrante con MMC lograron alto índice de éxito, sitios de filtración acelulares y esclerotomías abiertas comprobadas histológicamente, en comparación con los controles. En el modelo en conejo utilizando una sola aplicación transoperatorio de MMC a dosis de 0.5 mg/ml arrojó los mismos resultados (17,18).

La MMC se utilizó primeramente en humanos para el tratamiento del pterigión recurrente en 1962, después se describió su posible aplicación en cirugía filtrante. Utilizando una sola aplicación de cinco minutos transoperatoria, Chen reportó un 76% de éxito con dosis de 0.1 mg/ml y 100% de éxito con dosis de 0.2 a 0.4 mg/ml con un año de seguimiento. Pero debido a la hipotonía prolongada con una concentración más grande de 0.4 mg/ml, se indica que la dosis óptima está entre 0.2 a 0.4 mg/ml (19).

MARCO TEORICO

Toxicidad corneal de mitomicina C

Una de las ventajas de la MMC sobre el 5-Fu es que ésta no produce defectos epiteliales corneales severos, y que ocurren en el 50% de los casos después de las inyecciones

subconjuntivales de 5-FU. La queratitis punteada superficial (QPS) ocurre en 5 a 12% de los casos después de trabeculectomía con MMC, además se presenta en menor grado (20,21).

Al parecer, la MMC retarda la cicatrización corneal más que el 5-FU, pero la diferencia clínica mostrada se puede atribuir al método de administración y al cuidado para minimizar el contacto del medicamento con la córnea durante la aplicación (22).

La toxicidad de MMC al endotelio corneal se ha estudiado in vivo y en sistema de cultivo de células. En un estudio se inyectaron en cámara anterior 50 μ L de solución con MMC al 0.05% en ojos de conejos y se observaron severos daños al endotelio corneal. Otros estudios en conejos también han demostrado que la concentración en cámara anterior de MMC de 0.2 +/- 0.1 μ g/ml (promedio +/- DE) después de inyección subconjuntival en comparación con la alcanzada con la aplicación como se realiza en la clínica 0.11 +/- 0.09 μ g/ml. Se ha remarcado que se debe realizar irrigación en la superficie ocular para retirar la MMC residual antes de realizar la disección del bloque de tejido limbal (23,24).

En otros estudios in vitro utilizando cultivo de células se ha demostrado que la exposición a MMC 5 minutos a dosis de 3.0 mg/ml y 30 minutos con dosis de 1.0 mg/ml, induce cambios tóxicos en las células endoteliales. Sin embargo, no existen estudios clínicos donde se evalúe este mismo efecto (25,26).

En adición, si se trata de ojos con cirugías previas como queratoplastia penetrante, el efecto de la aplicación de MMC puede conducir a daños severos (27).

JUSTIFICACION

En la revisión de la literatura en inglés realizada, no se encontraron estudios donde se evalúe el efecto de la MMC sobre el endotelio corneal con un diseño metodológico adecuado. Por lo que se decidió realizar este estudio.

OBJETIVO

Evaluar los cambios sobre el endotelio corneal en pacientes operados de trabeculectomía con aplicación de mitomicina C mediante la microscopía especular.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal y comparativo (de cohorte) en el Departamento de Glaucoma y Córnea del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana", en el periodo junio 1995 a febrero de 1996.

Se incluyeron pacientes consecutivos que se atendieron en el servicio de Glaucoma del Instituto.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años) de ambos sexos, para asegurar la cooperación.**

- Pacientes que requirieron trabeculectomía (TBC) para el control de la presión intraocular con aplicación de mitomicina C como antimetabolito, con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto o cerrado.
- Programado para la cirugía con anestesia local o general inhalatoria.
- No presentar alguna otra enfermedad ocular.
- Llevar el seguimiento indicado y someterse a los estudios requeridos.
- Otorgar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.
- TBC como procedimiento primario filtrante.
- Que no se registraran complicaciones en el periodo transoperatorio.
- Que sean cooperadores para realizar el seguimiento y los estudios.

Se dividieron los pacientes como sigue:

GRUPO A: 15 pacientes operados de TBC con mitomicina C.

GRUPO B: 15 pacientes operados de TBC sin mitomicina C.

GRUPO C: 15 pacientes sanos sin cirugía como grupo control.

Se excluyeron pacientes que no cumplieran con los requisitos de inclusión antes mencionados y pacientes con queratitis sicca.

Se eliminaron los pacientes que no completaron el seguimiento y los estudios, que se retiraron voluntariamente y pacientes en los que se presentaron complicaciones en el posoperatorio tales como hipotonía severa, desprendimiento de coroides, catarata, etc; además de los pacientes que se les detectara alguna otra enfermedad ocular durante el seguimiento.

A todos los pacientes consecutivos que requirieron de TBC se les realizó una evaluación preoperatoria que incluir los siguientes datos:

- **Agudeza visual**
- **Refracción con y sin cicloplejía**
- **Queratometrías**
- **TOA mediante tonómetro de aplanación**
- **Biomicroscopía y funduscopía**
- **Microscopía especular**

Los datos se registraron en un formato especial diseñado para este estudio.

Se realizó la cirugía conforme a los parámetros ya establecidos previamente (28).

Se realizó trabeculectomía tipo Cairns. Se disecó un colgajo conjuntival base limbo y se levantó, se realizó tenonectomía parcial. Después se disecó un colgajo escleral de 5x3 mm de espesor parcial de forma rectangular y se realizó un corte trabecular de 4x2 mm en el espón escleral. Iridectomía periférica a continuación, después cierre del colgajo escleral en las esquinas con dos puntos de nylon 10-0, por último, suturas de nylon 10-0 en forma continua para el cierre de conjuntiva.

En el grupo de pacientes con mitomicina, se realizó la aplicación de ésta al 0.2% en el momento indicado de la cirugía, ya referido anteriormente.

Se aplicó antibiótico tópico al final de la cirugía, y postoperatoriamente se prescribieron esteroides tópicos cuatro veces al día durante 4 semanas.

Se llenó un formato para cada paciente diseñado para el estudio donde se incluyeron los siguientes datos para el seguimiento:

- Agudeza visual
- Refracción con y sin cicloplejía
- Queratometrías
- TOA con tonómetro de aplanación
- Biomicroscopía y funduscopía

Las citas de evaluación se realizaron en el posoperatorio inmediato (1er día), a la 1a semana, 1er mes, 3o y 6o mes, cuando el paciente no presentó complicaciones. Se realizó el estudio de microscopía especular a la 1a semana, al 1er mes, 3er y 6o. mes posoperatorios.

El estudio de microscopía especular se realizó por un solo investigador y la evaluación de los resultados los realizó otro médico en forma ciega.

DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable independiente: cambios en el endotelio corneal.

Variable dependiente: cirugía de TBC con o sin mitomicina C.

VARIABLES DE CONTROL:

Edad: variable discreta que se registró en años cumplidos.

Sexo: variable nominal, se registró el fenotípicamente visible y se anotó como femenino o masculino.

Agudeza visual: variable continua, que se registró según los parámetros convencionales (29) , se utilizó la escala de medición en pies. Se tomó con la cartilla de optotipos de Snellen en un consultorio con iluminación adecuada.

Refracción sin cicloplejía: variable discreta que se anotó de la forma convencional. Se realizó con retinoscopio de hendidura en un consultorio adecuado para el examen y con foroptor (30).

Refracción con cicloplejía: variable discreta, anotada de la misma forma que la variable anterior. Previo al estudio se aplicaron al paciente gotas de ciclopentolato al 1% hasta que la pupila dilatara adecuadamente.

Queratometrías: variable continua, que se anota en la forma convencional tomada con queratómetro tipo Javal-Schiotz (31).

Biomicroscopía: Se realizó con lámpara de hendidura sólo para descartar datos de complicaciones. Se registró como normal o anormal (variable nominal).

Funduscopia: Se realizó bajo cicloplejía y se anotaron datos como el porcentaje de excavación (variable discreta), y se registró como normal si el resto de las estructuras no presentan alteraciones o anormal (variable nominal), describiendo la alteración; esta variable también sirvió para descartar alteraciones.

Microscopía especular: Se realizó según los parámetros establecidos. Para el análisis de los datos se tomaron en cuenta la forma y cantidad de células endoteliales registradas en cada estudio para cada grupo en estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó mediante proporciones, frecuencias simples, medidas de tendencia central; para el análisis de los datos de microscopía especular se utilizó ANDEVA y la prueba no paramétrica de t pareada entre los grupos, con nivel de significancia del 95%.

IMPLICACIONES ETICAS

Este estudio no fue invasivo ni intervencionista, la selección de pacientes fue realizada por los médicos tratantes del servicio de Glaucoma, ajenos al estudio y con base a su padecimiento subyacente. Sólo se obtuvo el consentimiento informado para la realización de los estudios de microscopía especular, que es un estudio no invasivo.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 45 pacientes en los tres grupos. Al tener los dos grupos de comparación A y B, se conformó el grupo control C con pacientes sanos pareados según edad y sexo con los grupos experimentales.

En el grupo A fueron 7 pacientes masculinos y 8 femeninos; en el grupo B 6 masculinos y 9 femeninos. El grupo C se conformó entonces con 8 pacientes femeninos y 7 masculinos. Las edades de los grupos tuvieron un rango de 38-71 años, con promedio de 54.7 DE (desviación estándar) de 12.5.

Los hallazgos en las variables de control se resumen en el siguiente cuadro:

**CUADRO
HALLAZGOS EN LAS VARIABLES DE CONTROL**

VARIABLE	RANGO	PROMEDIO	DE
EDAD			
A	23-72 AÑOS	52.5	7.85
B	24-68 AÑOS	49.7	9.22
C	24-70 AÑOS	50.7	5.45
AGUDEZA VISUAL			
A	20/40-20/60*	--	--
B	20/40-20/50*	--	--
C	20/20-20/30*	--	--
QUERATOMETRIAS			
A	44/43.50x0° *	--	--
B	43.50/44.75x0° *	--	--
C	43.75/44.50x0° *	--	--
REFRACCION			
A	-1.0 A +3.50	1.50	2.25
B	-1.0 A +4.25	1.75	2.50
C	-0.50 A +4.50	1.00	3.50

DE= desviación estándar

* Moda (valor que se repite más veces en una serie de datos)

En estos hallazgos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (ANDEVA $p=0.24$), por lo que los grupos se consideraron homogéneos.

Para los datos más importantes como lo son la TOA pre y postoperatoria y los resultados de microscopía escleral tenemos cuadros separados.

CUADRO 2
TOA EN LOS GRUPOS (en mmHg)

PREOPERATORIA

POSTOPERATORIA

GRUPO	RANGO	PROMEDIO	DE	RANGO	PROMEDIO	DE
A	23-38	27.8	3.5	9-20	10.35	1.50
B	24-35	26.9	2.8	13-21	16.35	2.70
C	12-18.3	16.45	1.75	--	--	--

Observamos que comparando las tensiones intraoculares preoperatorias y postoperatorias en los grupos A y B con t de Student, tenemos $p=0.025$; que muestra una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a reducción de TOA en ambos grupos después de la intervención quirúrgica. Sin embargo, en el grupo A con respecto al grupo B, al comparar los resultados postoperatorias únicamente, tenemos que $p=0.0012$, que nos indica que existe diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la TOA en el grupo A (con mitomicina) con respecto al grupo B (sin mitomicina).

CUADRO 3
RESULTADOS DE MICROSCOPIA ESPECULAR EN LOS GRUPOS

PREOPERATORIA

POSTOPERATORIA

Promedio y (DE)

GRUPO	Rango	Promedio	DE	1a sem	1er mes	3er mes	6o. mes
A	1800-2900	1980	90	1960 (89)	1970 (85)	1950 (83)	1980 (90)
B	1800-3000	2250	220	2200 (200)	2228(210)	2240 (220)	2230 (200)
C	2300-3200	2520	170	--	--	--	--

Observamos que entre los grupos no hay diferencia estadísticamente significativa en el preoperatorio. Ya en el postoperatorio, ANDEVA $p= 0.13$ no revela diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A y B en ningún periodo del seguimiento.

En cuanto al pleomorfismo y polimegalismo tenemos que:

Grupo A: Preoperatoriamente: Promedio 1.2 DE .2; postoperatoriamente: promedio 1.3 DE .2

Grupo B: Preoperatoriamente: promedio 1.0 DE .2, postoperatoriamente: promedio 1.1 De .2

Grupo C: Promedio .90 DE .15

Donde al realizar ANDEVA resulta $p= 0.16$, por lo que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ni en la comparación grupo A vs B.

DISCUSION

La mitomicina ha revolucionado los resultados que se obtienen en la cirugía filtrante; y se ha utilizado con éxito y seguridad porque no produce defectos epiteliales corneales por la forma de aplicación, como el 5-FU (20-21).

Como se mencionó anteriormente, en cultivos de células endoteliales la mitomicina no es tóxica a ciertas dosis, pero no encontramos estudios clínicos para comprobar este efecto (24-26).

En este estudio no encontramos alteraciones tanto en la forma, pleomorfismo y polimegatismo, como en el número de células endoteliales en pacientes tratados con TBC con mitomicina en comparación con el grupo de TBC sin el medicamento y con respecto al grupo control.

Esto está de acuerdo con la observación in vitro de que la dosis no tóxica, no ocasiona daño endotelial. En la práctica, por nuestros resultados, observamos que la dosis utilizada controla mejor la tensión intraocular postoperatoria, mejor que en los pacientes operados sin mitomicina, sin ocasionar daños en el endotelio corneal.

CONCLUSIONES

Podemos concluir con este estudio, que la mitomicina C es un medicamento antimetabolito eficaz y seguro coadyuvante en la cirugía filtrante. En la dosis adecuada no es tóxico al endotelio corneal y es efectivo para la formación de bulas filtrantes que controlan adecuadamente la TIO en pacientes con glaucoma.

REFERENCIAS

1. Rappaport L, Liebmann J, Ritch R. Antimetabolites in glaucoma filtration surgery. En: Burde RM, et al. *Advances in clinical ophthalmology* vol 1. Mosby & Co. Philadelphia 1993.
2. Skuta GL, Parrish RK II. Wound healing in glaucoma filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 1987; 32: 149-170.
3. Gierson I, Miller JM, Day JE. Wound repair: the fibroblast and the inhibition of scar formation.
4. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650-1659.
5. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, et al. Granulation tissue as an contractile organ. A study of structure and function. *J Exp Med* 1972; 135: 719-734.
6. Howes EL Jr. Basic mechanism in pathology: regeneration and repair. En: Spencer WH (Ed) *Ophthalmic pathology* vol. 1 3er edici " n. Philadelphia WB Sander 1985.
7. Gilman AG, Rall TW, et al. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York, Pergamon Press 1990.
8. Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, et al. Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration. *Ophthalmology* 1990; 97: 1204-1210.
9. Khaw PJ, Sherwood MB, McKay SL, et al. Five minute treatments with fluoracil, flouxidirine and mitomycin on human tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1150-1154.
10. Khaw PJ, Doyle JW, Sherwood MB. Prolonged localized tissue effects from 5 minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 263-267.
11. Yamamoto T, Varani J, Joon HK. Effect of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblast. *Ophthalmology* 1990; 97: 1204-1210.
12. Lamping KA, Bcloe AR, Hutchinson BJ, et al. Long-term evaluation of initial filtration surgery. *Ophthalmology* 1986; 93: 91-100.

13. Parrish RK II, Herschler J. Eyes with end-stage neovascular glaucoma, natural history following successful modified filtering operation. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 745-746.
14. Freedman J, Shen E, Ahrens M. Trabeculectomy in a black American glaucoma population. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 573-574.
15. Herschler J. The effect of total vitrectomy on filtration surgery in the aphakic eye. *Ophthalmology* 1981; 88: 229-232.
16. Liesegang TJ. Clinical features and prognosis in Fuch's uveitis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1622-1626.
17. Pasquale LR, Thibault D, Dorman-Paese ME. Effect of topical mitomycin C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmology* 1992; 99: 14-18.
18. Bergstrom TJ, Wilkinson WS, Skuta GL. The effects of subconjunctival mitomycin C on glaucoma filtration surgery in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1725-1730.
19. Chen CW. Enhances intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. *Trans Asia Pacific Acad Ophthalmol* 1983; 9: 132-177.
20. Rader JE, Parrish RK: Update on adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. En: *Contemporary issues in Glaucoma*. Philadelphia. W.B. Saunders, 1991.
21. Kitazawa Y, Kawase K, Matsuchita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin: A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693-1698.
22. Ando H, Ido T, Kawai Y, Yamamoto T, Kitazawa Y. Inhibition of corneal epithelial wound healing: a comparative study of mitomycin C and 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1992; 99: 1809- 1814.
23. Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA, Jampel H. Potential toxicity of mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1635.
24. Nuyts RMMA, Pels E, Greve EL. The effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on the corneal endothelium. *Curr Eye Res* 1992; 11: 656-570.
25. Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, Kitazawa Y. Mitomycin concentration un rabbit and human ocular tissues after topical administration. *Ophthalmology* 1992; 99: 203-207.

26. Kitazawa Y, Yamamoto T. The risk profile of mitomycin C in glaucoma surgery. *Current Opinion in Ophthalmology* 1994; 5(11): 105-109.
27. Oram O, Gross R, Wilhelmus K, Hoover J. Necrotizing keratitis following trabeculectomy with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 19-20.
28. Shields. *The Glaucoma*. Mosby Co. 1990
29. Katz M. The human eye as an optical system. En: Tasman W, Jaeger E. (eds). *Duane's Clinical Ophthalmology*. vol 1, cap. 33.
30. Safir E. Retinoscopy. En: Tasman W, Jaeger E. (eds). *Duane's Clinical Ophthalmology*. vol. 1, cap. 37.
31. Mohrman R. The keratometer. En: Tasman W, Jaeger W. (eds). *Duane's Clinical Ophthalmology*. vol 1, cap. 60.

**ESTA TESIS NO DEBE
CALAR DE LA BIBLIOTECA**