

Investigación

Diferentes concentraciones de mitomicina C en la prevención del haze en la queratectomía fotorrefractiva

Different concentrations of mitomycin C for haze prevention in photorefractive keratectomy

Dayamí Pérez Gómez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8085-1988>

Francisco García González¹ <https://orcid.org/0000-0003-3848-3872>

Ester Novoa Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3599-2241>

Carlos Alberto Ventura Fermín¹ <https://orcid.org/0000-0003-0989-7507>

Mariana Arroyo Tiburcio¹ <https://orcid.org/0000-0002-9776-2102>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Centro de Posgrado. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dayione@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad de dos concentraciones de mitomicina C para la prevención del haze en la queratectomía fotorrefractiva.

Métodos: Se realizó un estudio experimental aleatorizado en 26 ojos de 17 pacientes con defectos miópicos. Los pacientes fueron asignados a dos grupos según las dosis de mitomicina C (0,02 % grupo 1 y 0,002 % grupo 2). La variable de respuesta principal fue la presencia de haze. Se buscó correlación entre la magnitud del haze con grado de ametropía tratada, profundidad de ablación, microscopia endotelial y resultados visuales y refractivos.

Resultados: A los 6 meses la mayoría de los pacientes del grupo 1 no presentó haze (ocho ojos / 57 %), y del grupo 2 mantuvieron haze 0,5 (6 ojos / 50 %). En la ametropía severa el haze en el grupo 2 fue mayor que en el grupo 1 durante

todo el posoperatorio, y se observó la mayor diferencia al sexto mes con $0,5 \pm 0,4$ vs. $1,5 \pm 0,32$. En ablaciones > 75 micras el grupo dos terminó con más haze que el uno, con $0,5 \pm 0,44$ vs. $1,75 \pm 0,76$. La agudeza visual sin corrección se vio más afectada en el grupo 2. No hubo daño endotelial en ningún grupo.

Conclusión: La presencia de haze predomina en los casos tratados con dosis 0,002 % de mitomicina C, comparada con la dosis 0,02 %, aunque en este caso ambos grupos mantuvieron un resultado visual y refractivo adecuado y baja toxicidad endotelial.

Palabras clave: Queratectomía fotorrefractiva; haze corneal; mitomicina C 0,02 y 0,002 %; daño endotelial.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the usefulness of two concentrations of mitomycin C for haze prevention in photorefractive keratectomy.

Methods: An experimental randomized study was conducted of 26 eyes of 17 patients with myopic defects. The patients were divided into two groups according to their mitomycin C doses (Group 1: 0.02% and Group 2: 0.002%). The main response variable was the presence of haze. Verification was performed of the correlation between haze magnitude and the degree of the ametropia treated, ablation depth, endothelial microscopy, and visual and refractive results.

Results: At six months most patients in Group 1 did not have any haze (eight eyes / 57%), whereas 0.5 (6 eyes / 50%) in Group 2 still had haze. In severe ametropia, haze was larger in Group 2 than in Group 1 throughout the postoperative period, the greatest difference being observed in the sixth month with 0.5 ± 0.4 vs 1.5 ± 0.32 . In ablations > 75 microns, Group 2 ended with more haze than Group 1, with 0.5 ± 0.44 vs 1.75 ± 0.76 . Uncorrected visual acuity was more affected in Group 2. No endothelial damage occurred in either group.

Conclusion: The presence of haze prevails in cases treated with 0.002% doses of mitomycin C, as compared with 0.02% doses, though in this case both groups maintained an appropriate visual and refractive result and low endothelial toxicity.

Key words: Photorefractive keratectomy; corneal haze; 0.02% and 0.002% mitomycin C; endothelial damage.

Recibido: 10/10/2020

Aceptado: 18/02/2021

Introducción

La queratomileusis subepitelial asistida por láser (Lasek) o queratectomía fotorrefractiva es una técnica frecuentemente usada en la cirugía refractiva como alternativa, comparado con el Lasik presenta ventajas, puesto que permite el tratamiento en córneas relativamente delgadas, evita las complicaciones relacionadas con el flap y es posible tratar a pacientes con complejión facial difícil, además de que logra resultados comparables en seguridad, eficacia y predictibilidad.⁽¹⁾

Aún con las ventajas que ofrece el Lasek, este proceder no está exento de complicaciones.^(2,3) El haze (traducción literal de neblina) se presenta después de la ablación de superficie entre un 2 a 4 % de los ojos, dependiendo del grado de corrección; aunque la mayoría de los pacientes pueden tener un haze leve transitorio. Generalmente es bilateral y existen dos tipos con diferencias temporales, uno de aparición temprana entre la primera semana y el tercer mes, y uno tardío que tiende a aparecer después del tercer mes del posoperatorio. Este se caracteriza por ser más pronunciado, por lo que trae mayor afectación visual. En los casos más graves, el haze se acompaña de reducción de la visión, sensibilidad al contraste, deslumbramiento, inestabilidad refractiva y astigmatismo irregular.⁽⁴⁾

En la prevención del haze se han usado disímiles tratamientos, pero ninguno definitivo. Muchos estudios han sugerido que el uso de la mitomicina C (MMC) permite mejores resultados visuales y refractivos con menor incidencia de haze.^(4,5) La MMC es un agente antimetabolito poderoso, comúnmente usado en

Oftalmología como modulador de la cicatrización. Las dosis de MMC que fueron propuestas estaban empíricamente basadas en su uso anterior en cirugías filtrantes de glaucoma y pterigium recidivante; y con el tiempo estas concentraciones fueron reducidas a una concentración estándar de 0,02 % en ojos que serán tratados con ablación de superficie para miopía alta (más de 6 dioptrías).

Un tiempo de exposición de 2 minutos fue propuesto inicialmente, pero la mayoría de los investigadores han reducido este tiempo a 30 segundos y hasta 12 segundos para disminuir la toxicidad potencial, mientras parece mantener su eficacia clínica.^(4,5,6,7) Sin embargo, aún existen preocupaciones acerca de su toxicidad subclínica en estructuras celulares en la córnea (queratocitos y endotelio) y en el segmento anterior, en relación con las concentraciones empleadas, lo que conlleva inquietudes sobre sus efectos a largo plazo, que probablemente aún se desconocen. En Cuba son escasos los trabajos publicados en relación con el tema,^(8,9) por lo que se hace necesario evaluar cuál de las diluciones propuestas para el uso de la mitomicina C resulta más exitosa en la prevención del hazo corneal y genera menos efectos adversos sobre la salud corneal.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la utilidad de dos concentraciones de mitomicina C para la prevención del hazo en la queratectomía fotorrefractiva.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico experimental controlado, aleatorizado y abierto, en la Unidad de Cirugía Implanto - Refractiva del Hospital Clínico Quirúrgico, Centro de Posgrado “Hermanos Ameijeiras”. El universo de estudio estuvo constituido por todos los ojos de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de selección: tener defectos refractivos miópicos moderados y altos que fueran seleccionados para Lasek, y estar voluntariamente de acuerdo con participar en el estudio.

La muestra la conformaron los primeros 26 ojos de 17 pacientes que dieron su consentimiento, los que fueron atendidos en la consulta y operados con Lasek en el periodo de enero a noviembre del año 2019. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos de estudio para utilizar dos concentraciones de MMC: 0,02 % y 0,002 %. La asignación a los grupos se aleatorizó por bloques mediante el programa MAS Versión 2,1. Se trabajó con un tamaño de bloque = 8 y un total de 12 bloques. Para cada bloque el tratamiento se repitió 4 veces. Los observadores no conocían la pertenencia de los pacientes al grupo de estudio. Los grupos conformados fueron los siguientes:

Grupo I (n = 14): Ojos de pacientes con aplicación de MMC a la dosis de 0,02 %.

Grupo II (n =12): Ojos de pacientes con aplicación de MMC a dosis de 0,002 %.

Las variables de la respuesta principal fueron la presencia y grado del haz, el cual, se evaluó clínicamente mediante biomicroscopia y se clasificó, según grado, en: grado 0, córnea transparente, no presencia del haz; grado 0,5, opacidad que solo es visible por transiluminación; grado 1, Opacidad ligera que solo es visible con dificultad con iluminación focal directa; grado 2, opacidad moderada que impide parcialmente los detalles del iris; y grado 3, opacidad marcada que impide el examen de la cámara anterior.

Como variables de respuestas secundarias se evaluaron: la agudeza visual posoperatoria sin y con corrección (AV s/c, AV c/c); el grado de la ametropía (moderada o severa); la profundidad de ablación: < 75 micras y \geq a 75 micras; y los cambios morfológicos endoteliales posoperatorios, que se evaluaron según resultados de la microscopia especular endotelial.

Para ambos grupos de estudio se siguieron los mismos pasos variando solamente las dosis de MMC. La técnica quirúrgica realizada fue Lasek. Luego de la ablación con láser se aplicó con hemosteta la mitomicina C al 0,02 % para el grupo 1 o al 0,002 % en el grupo 2. En ambos grupos la exposición al

medicamento fue igual, durante 30 segundos, luego de lo cual se lavó profusamente con solución salina al 0,9 % y se repuso el epitelio, y un lente blando terapéutico. El tratamiento posoperatorio se realizó con colirios de antibiótico y antiinflamatorio esteroideo, 1 gota cada 4 horas los primeros 7 días y cada 8 horas hasta 3 semanas el antiinflamatorio esteroideo; el uso de lágrimas artificiales fue frecuente en dependencia de la presencia o no de ojo seco posterior a la cirugía. El seguimiento posoperatorio se realizó a las 24 horas, 7 días (momento en que se retiró el lente de contacto blando terapéutico), 1, 3 y 6 meses. En cada visita se realizó examen oftalmológico, agudeza visual con y sin cristales y refracción dinámica evolutiva. Para evaluar la presencia de eventos adversos a la mitomicina C se les realizó a todos los pacientes un examen con microscopia especular endotelial a los 6 meses de operados.

Se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas (números absolutos y porcentajes (%), media y desviación estándar). Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba estadística chi-cuadrado de Pearson (χ^2), como método de análisis para evaluar la asociación entre variables cualitativas, y la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para las comparaciones pareadas se empleó la prueba de signos con rangos de Wilcoxon. Para estimar el efecto independiente se realizó el análisis por subgrupos.

Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor que 0,05. Se tomaron en cuenta los aspectos éticos de respeto a la privacidad de pacientes y datos, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Resultados

La edad media de los pacientes fue de $27,53 \pm 8,43$ años. El haz se comportó en niveles bajos de intensidad durante el posoperatorio. El grupo 2 tuvo frecuencias ligeramente mayores de aparición y grado del haz a los tres y seis meses de la evolución (Tabla 1).

Tabla 1 - Presencia y grado del haze según la dosis de mitomicina C empleada

Presencia y grado de haze		Grupo 1 (n = 14) (0,02 %)	Grupo 2 (n = 12) (0,002 %)	Total / %
Semana	0	9 (64,3)	8 (66,7)	17 / 65,4
	0,5	4 (28,6)	3 (25)	7 / 26,9
	1	1 (7,1)	1 (8,3)	2 / 7,7
1 mes	0	7 (50)	4 (33,3)	11 / 42,3
	0,5	4 (28,6)	5 (41,7)	9 / 34,6
	1	3 (21,4)	3 (25)	6 / 23,1
3 meses	0	5 (35,7)	3 (25)	8 / 30,8
	0,5	6 (42,9)	6 (50)	12 / 46,2
	1	2 (16,7)	3 (21,4)	5 / 19,2
	2	0 (0,0)	1 (8,3)	1 / 3,8
6 meses	0	8 (57)	4 (33,3)	12 / 46,2
	0,5	4 (28,6)	6 (50)	10 / 38,5
	1	1 (8,3)	2 (14,4)	3 / 11,5
	3	0 (0,0)	1 (8,3)	1 / 3,8

Se evaluó la relación entre el rango de ametropía tratada y la dosis de MMC empleada. En los dos grupos, la presencia de haze se reportó en la ametropía moderada y severa. En el grupo 2 los pacientes con ametropía moderada y severa presentaron al sexto mes mayor magnitud del haze que los del grupo 1 ($0,1 \pm 0,22$ vs. $0,4 \pm 0,22$) y ($0,5 \pm 0,40$ vs. $1,5 \pm 0,32$) (Tabla 2).

Tabla 2 - Grado de haze según la dosis de mitomicina C empleada y el rango de ametropías

Grado de ametropía	Grupo 1 (0,02 %)	Grupo 2 (0,002 %)	Significación (p) [*]
	Media ± Sd	Media ± Sd	
Moderado (< 6 dioptrías)	N = 5	N = 8	-
Semana	0,1 ± 0,22	0,06 ± 0,17	0,726
1 mes	0,3 ± 0,44	0,37 ± 0,35	0,633
3 meses	0,3 ± 0,44	0,37 ± 0,23	0,510
6 meses	0,1 ± 0,22	0,4 ± 0,22	0,072
Severo (≥ 6-8 dioptrías)	N = 9	N = 4	-
Semana	0,27 ± 0,36	0,5 ± 0,40	0,314
1 mes	0,38 ± 0,41	0,62 ± 0,47	0,368
3 meses	0,5 ± 0,35	1,25 ± 0,25	0,195
6 meses	0,5 ± 0,40	1,5 ± 0,32	0,151

*Prueba de Mann-Whitney.

El objetivo del uso de la MMC es la prevención de la aparición tardía del haze, lo cual se cumple en el grupo 1 en la ablación menor de 75 micras. Aunque en las ablaciones más profundas hubo un aumento de la magnitud del haze al mes $0,42 \pm 0,44$ y a los 3 meses $0,57 \pm 0,34$, a los 6 meses comenzó a disminuir a $0,5 \pm 0,44$, en todo momento con opacidades que no generaron disminución visual. Por su parte, en el grupo 2 el objetivo no se cumplió, ya que fue más evidente en ablaciones mayores a 75 micras en la que observó una aparición del haze a la semana con $0,5 \pm 0,50$, un aumento progresivo a $0,83 \pm 0,28$ al mes y a $1,33 \pm 0,44$ y $1,75 \pm 0,76$ al tercer y sexto mes (Tabla 3).

Tabla 3 - Grado de haze según la dosis de mitomicina C empleada y la profundidad de la ablación

Profundidad de ablación	Grupo 1 (0,02 %)	Grupo 2 (0,002 %)	Significación (p)*
	Media ± Sd	Media ± Sd	
Ablación (< 75 μm)	N = 7	N = 9	-
Semana	0,07 ± 0,18	0,11 ± 0,22	0,696
1 mes	0,28 ± 0,39	0,33 ± 0,35	0,726
3 meses	0,28 ± 0,39	0,44 ± 0,39	0,392
6 meses	0,16 ± 0,25	0,5 ± 0,31	0,075
Ablación (≥ 75 μm)	n=7	n=3	-
Semana	0,35 ± 0,37	0,5 ± 0,50	0,626
1 mes	0,42 ± 0,44	0,83 ± 0,28	0,184
3 meses	0,57 ± 0,34	1,33 ± 0,44	0,519
6 meses	0,5 ± 0,44	1,75 ± 0,76	0,299

*Prueba de Mann-Whitney.

Los cambios morfológicos endoteliales posoperatorios se exploraron a los 6 meses y mostraron que en la densidad celular hubo una disminución de la morfología endotelial para ambos grupos, pero con mayor predominio en los del grupo 1 (2885 ± 108 en el preoperatorio a $2\ 818 \pm 98$ a los 6 meses). Al evaluar el coeficiente de variación y la hexagonalidad, ambas muestran una ligera disminución en relación con el preoperatorio en el grupo 1, mientras que en el grupo 2 solo varió la hexagonalidad $56 \pm 4,8$ versus 55 ± 5 . El valor de la media total indica que el uso de la MMC fue seguro para la salud corneal en toda la muestra. Las diferencias encontradas no fueron significativas ($p > 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4 - Cambios morfológicos endoteliales según la dosis de mitomicina C

Variables	Grupo 1 (0,02 %)	Grupo 2 (0,002 %)	Total
	Media ± Sd	Media ± Sd	Media ± Sd
Densidad celular			
Preoperatorio	2865 ± 89	2885 ± 108	2829 ± 75
6 meses	2858 ± 85	2818 ± 98	2842 ± 90
Significación	0,169	0,071	-
Coefficiente de variación			
Preoperatorio	28 ± 3,2	26 ± 2,0	27 ± 2,8
6 meses	27 ± 3	26 ± 2,3	27 ± 2,7
Significación	0,776	0,332	-
Hexagonalidad			
Preoperatorio	57 ± 6,7	56 ± 4,8	56 ± 5,8
6 meses	55 ± 6,5	55 ± 5	55 ± 5,9
Significación	0,070	0,936	-

*Prueba de signos con ranos de Wilcoxon.

La agudeza visual sin corrección mejoró en el postoperatorio al sexto mes, se observó una mejoría de 8 líneas de visión de la cartilla de Snellen en el grupo 1 y de 6 líneas de visión en el grupo 2. Aunque las diferencias no son significativas desde el punto de vista estadístico, consideramos que desde el punto de vista clínico sí son importantes, puesto que la presencia de haze en un mayor número de ojos en el grupo 2 justifica este resultado. Al analizar la agudeza visual con corrección los pacientes no perdieron ninguna línea de visión corregida entre el pre y postoperatorio, lo cual se cumplió en ambos grupos sin diferencias. Tabla 5.

Tabla 5 - Evolución de la agudeza visual según dosis de mitomicina C

Agudeza visual	Grupo 1 (0,02 %)	Grupo 2 (0,002 %)	Total	Significación (p)*
	Media ± Sd	Media ± Sd	Media ± Sd	
AVs/c				
Preoperatorio	0,09 ± 0,10	0,15 ± 0,13	0,11 ± 0,11	-
Semana	0,49 ± 0,26	0,45 ± 0,26	0,47 ± 0,25	0,603
1 mes	0,66 ± 0,26	0,59 ± 0,22	0,63 ± 0,24	0,419
3 meses	0,75 ± 0,27	0,58 ± 0,30	0,67 ± 0,29	0,141
6 meses	0,82 ± 0,21	0,71 ± 0,29	0,78 ± 0,25	0,332
AVc/c				
Preoperatorio	0,90 ± 0,15	0,98 ± 0,05	0,93 ± 0,12	-
Semana	0,77 ± 0,23	0,70 ± 0,26	0,73 ± 0,25	0,473
1 mes	0,87 ± 0,22	0,84 ± 0,19	0,86 ± 0,25	0,410
3 meses	0,91 ± 0,15	0,88 ± 0,16	0,90 ± 0,25	0,543
6 meses	0,94 ± 0,15	0,92 ± 0,29	0,94 ± 0,25	0,699
Total	14	12	26	-

*Prueba de Mann-Whitney.

Discusión

La formación de haze corneal después de Lasek es inducida por proliferación de queratocitos modificados que cambian a miofibroblastos, depositan colágeno y causan una opacidad densa que persiste y se define como una cicatriz corneal que llega a ser clínicamente significativa en algunos casos.⁽⁹⁾

Es comprobada la eficacia del uso de la mitomicina C como profilaxis de la aparición del haze corneal en el posoperatorio de la cirugía de superficie. En correspondencia con esto, esta investigación se enfocó en evaluar su uso en dos concentraciones (0,02 y 0,002 %), en busca de lograr buenos resultados con menor toxicidad corneal. Debemos señalar que a la semana del posoperatorio la mayor parte de los pacientes no presentaron haze; este comenzó a

manifestarse entre el primero y el tercer mes en ambos grupos (Tabla 1). Igualmente la magnitud fue baja, aunque fue en el grupo 2 donde se pudo observar el único paciente con haze grado 3 de toda la muestra.

Como se observa en la tabla 2, la relación entre el grado de ametropía y el grado del haze no fue significativa; sin embargo, a los efectos de la significación clínica de los resultados, las diferencias de la magnitud del haze, tanto en las ametropías moderadas como en las severas, demuestran que la dosis de MMC al 0,002 % no fue idónea para prevenirlo y lograr grados de presentación menores, con las consecuencias clínicas que derivan de esto. Eso concuerda con *Thornton*, quien –en su comparación de ambas dosis– reportó una incidencia de opacidad estadísticamente más alta con la MMC al 0,002 %.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, otro estudio retrospectivo afirma que los ojos tratados con MMC 0,002 % tuvieron estadísticamente menos haze en todas las evaluaciones posoperatorias y para cada grado de miopía que en el grupo que no la usaron.⁽¹¹⁾ Los resultados controversiales con respecto a la acción de MMC al 0,002 % podrían estar relacionados con una falta de uniformidad entre los investigadores a la hora de preparar la disolución.

La ablación menor de 75 micras se relacionó con menor grado de haze en ambos grupos. Las ablaciones iguales o superiores a 75 micras presentaron en el grupo 2 intensidades de haze clínicamente notables. Esto concuerda con estudios donde se observa una mayor aparición de haze en ablaciones que se acercan o superan las 100 micras, por lo que sugieren evitar este límite como una medida profiláctica. Una vez más la relación estadística difiere de la clínica, ya que sí es evidente la diferencia de magnitud del haze entre ambos grupos en ablaciones más profundas (Tabla 3).

Existen suficientes publicaciones que corroboran el valor de MMC al 0,02 % en la prevención del haze. Según un metaanálisis desarrollado por *Zhao LQ* y otros,⁽¹²⁾ en ojos tratados con Lasek y MMC 0,02 % profiláctica, el grado promedio de haze al mes del posoperatorio fue $0,58 \pm 0,35$, luego disminuyó y

a los 6 meses donde reportó valores promedio de $0,11 \pm 0,32$ en ablaciones menores a 75 micras. Nuestros resultados con la dosis estándar fueron similares.

Baz O y otros⁽¹³⁾ también estimaron en su estudio el grado de haze dentro de las complicaciones posoperatorias en cada momento del seguimiento en un grupo de casos donde se aplicó MMC al 0,02 %, y se observó la presencia de haze menor de 2 grados en todos los casos en que se presentó. En la muestra, el haze apareció en los dos grupos de tratamiento, con valores medios más altos en los meses 3 y 6 del seguimiento y con tendencia a disminuir al año de la cirugía. Las diferencias para cada momento posoperatorio no fueron significativas en cuanto al número de ojos y al promedio de haze ($p > 0,05$) (Tabla 3).

Las dosis utilizadas de MMC no se han asociado a la toxicidad clínicamente importante sobre el epitelio corneal, aunque sí sobre los queratocitos en los primeros tres meses del posoperatorio.^(8,11,14,15) Sin embargo, su efecto en el endotelio es más controversial. En este estudio no se observaron cambios morfológicos endoteliales significativos en el posoperatorio a los 6 meses que pudieran indicar algún efecto adverso sobre el endotelio. Al igual que un estudio de 48 casos en el que aplicaron la mitomicina C durante cinco segundos por cada dioptría de defecto refractivo a tratar, se observaron en el seguimiento a corto plazo, que no había cambios en la densidad y el tamaño de las células endoteliales, sobre todo en tiempos de exposición inferiores a 30 segundos,⁽¹⁶⁾ resultados que contrastan con reportes de otros autores que señalan una mayor toxicidad.⁽¹⁷⁾ Aunque para llegar a conclusiones más exactas pensamos que el seguimiento debe hacerse por más tiempo (Tabla 4).

En un estudio que evaluó los resultados de la técnica Lasek con mitomicina C en defectos refractivos miópicos altos, la agudeza visual sin corrección antes de la operación fue de 0,05 y la corregida de 0,81.^(18,19) Nuestro estudio mostró valores de agudeza visual con corrección preoperatorios más altos e incluyó a todos los grados de defecto refractivo. En relación con la recuperación de la visión, los casos con presencia de haze mostraron más lentitud en la recuperación, pero con buenos resultados finales para ambos grupos de estudio.

Esto concuerda con otros estudios en los cuales se reconoce que el Lasek es una técnica que a pesar del haze en la mayoría de los casos logra resultados esperados de mejoría de la agudeza visual sin corrección (5,8,12,13,14,15,16,17,18,19) (Tabla 5).

Como se puede observar en los ojos tratados con la dilución baja de mitomicina C (0,002%), predominó la presencia del haze, sobre todo en los rangos altos de ametropías y en las ablaciones iguales o superiores a 75 micras, en comparación con la dilución estándar (0,02 %). Igualmente, la aplicación en ambos grupos fue segura para la salud corneal.

Se concluye que la dosis estándar (0,02 %) logra los resultados esperados y no incrementa los riesgos por toxicidad.

Referencias bibliográficas

1. Daizong Wen. Postoperative efficacy, predictability, safety and visual quality of laser corneal refractive surgery: a network meta-analysis. *Soy J Ophthalmol.* 2017;178:65-78. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.013>
2. Li SM. Laser assisted subepithelial keratectomy (Lasek) versus photorefractive keratectomy (PRK) for correction of myopia. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;2. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009799.pub2>
3. Zhu X. Comparison of postoperative visual quality after SMILE and LASEK for high myopia: 1 year outcome. *PLoS One.* 2017;12(8). DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0182251>
4. Arranz-Marquez E, Katsanos Andreas, Kozobolis V, Konstas A, Teus M. A critical overview of biological effects of Mitomicina C application on cornea following refractive surgery. *Adv Ther.* 2019;36:786-97. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12325-019-00905-w>
5. Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, et.al. Mitomycin-C in corneal surface excimer laser ablation techniques: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1085-95.

DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ophtla.2015.01.019>

6. Reilly CD, Paday V, Lazos V, Mittelstaedt BR. PRK vs. LASEK vs. Epi-LASIK: a comparison of corneal haze, postoperative pain and visual recovery in moderate to high myopia . Nepal J Ophthalmol. 2010;2(2):97-104. DOI:

<http://doi.org/10.3126/nepjoph.v2i2.3715>

7. Fazel F, Roshani L, Rezaei L. Two-step *versus* Single Application of Mitomycin-C in Photorefractive Keratectomy for High Myopia. J Ophthalmic Vis Res. 2012 [acceso: 12/08/2021];7(1):17-23. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22737382/>

8. Pérez RG, Gómez EJ, Silva A, Pérez G, Cárdenas T, Guerra M. Lasek - Mitomicina C versus PRK- Mitomicina C en pacientes con miopía y astigmatismo miópico compuesto. Rev Cubana Oftalmol. 2019 [acceso: 12/08/2021];32(2). Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94756>

9. Tirado MO, Hernández A. Uso de la Mitomicina C en la prevención del haze corneal. Rev Cub Oftal. 2011 [acceso: 12/08/2021];24(1). Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-217620110001000100010&script>

10. Thornton I, Xu M, Krueger RR. Comparison of standard (0.02%) and low dose (0.002%) mitomycin C in the prevention of corneal haze following surface ablation for myopia. J Refract Surg 2008;24(1):S68-76. DOI:

<http://doi.org/10.3928/1081597X-20080101-13>

11. Coelho LM, Sieiro RO. Mitomycin C 0.02 and 0.002% efficacy in preventing haze after photorefractive keratectomy. Int. Ophthalmol. 2019;39(2):341-5.

DOI: <http://doi.org/10.1007/s10792-017-0817-7>

12. Zhao LQ, Wei RL, Cheng JW, Li Y, Cai JP, Ma XY. Meta-analysis: Clinical Outcomes of Laser-Assisted Subepithelial Keratectomy and Photorefractive Keratectomy in Myopia. Ophthalmology. 2010;117(10):1912-22. DOI:

<http://doi.org/10.1016/j.ophtla.2010.02.004>

13. Baz O. Photorefractive keratectomy in the correction of astigmatism using Schwind Amaris 750s laser. Ophthalmol. 2013;6(3):356-61. DOI:

<http://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.19>

14. Medeiros CS, MarinoGK, Kassance L, Thangavadiel S, Santhiago MR, Wilson SE, The impact of photorefractive keratectomy and Mitomycim C 0.02% on corneal nerves and their regeneration. J Refract Surg. 2019;3(2):132. DOI: <http://doi.org/10.3928/1081597X-20181112-01>
15. Kim TI, Lee SY, Tchah H. Mitomycin C induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. Invest Ophathalmol Vis Sci. 2004;45(9): 2978-84. DOI: <http://doi.org/10.1167/iovs.04-0070>
16. Gharaee H, Zarei-Ghanvati S, Alizadeh R, Abrishami M. Endothelial cell changes after photorefractive keratectomy with graded usage of Mitomicin C. Int Ophathalmol. 2018;38(3):1211-7. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10792-017-0584-5>
17. Adib-Moghaddam S, Soleyman-Jahi S, Ttefagh G, Tofighi S, Grentzelos MA, Kymionis GD. Comparasion of single step transephilelial photorefractive keratectomy with and without Mitomicin C in mild to moderate myopia. J Refract Surg. 2018;34 (6):400-07. DOI: <http://doi.org/10.3928/1081597X-20180402-02>
18. Ang BCH, Yap SC, Toh ZH, Lim EWL, Tan MMH, Nah GKM, Zhao PSB, Tan MCL. Refractive outcomes, corneal haze and endothelial cell loss after myopic photorefractive keratectomy in an Asian population: The Singapore Armed Forces'experience. Clin Exp Ophthalmol. 2020;48(5):558-68. DOI: <http://doi.org/10.3928/1081597X-20180402-02>
19. Cabrera Martínez A, Cabrera Martínez JA. LASEK con Mitomicina C en altos defectos refractivos miópicos. Rev Cubana Oftalmol. 2009 [acceso: 12/08/2021];22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762009000200001&script=sci_arttext&tlng=pt

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Dayamí Pérez Gómez: Recolección, análisis de datos, elaboración del informe final de la investigación.

Francisco García González: Investigación, revisión del informe final.

Ester Novoa Sánchez: Recolección de datos, revisión del informe final.

Carlos Alberto Ventura Fermín: Recolección de datos.

Mariana Arroyo Tiburcio: Recolección de datos, análisis estadístico, revisión del informe final.