



Medicent Electrón. 2020 jul.-sep.;24(3)

Artículo de Revisión

Aplicación transoperatoria de mitomicina-C en la dacriocistorrinostomía externa: acuerdos y desacuerdos

Intraoperative application of Mitomycin-C in external dacryocystorhinostomy: agreements and disagreements

Yairan Negrin-Caceres^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0815-1594>

Ledisleydy Cárdenas-Monzón¹ <https://orcid.org/0000-0003-2954-2615>

¹Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: ynegrinc@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la dacriocistorrinostomía externa es la técnica más empleada por la mayoría de los cirujanos oculoplásticos para tratar a los pacientes con obstrucción del canal nasolagrimal. La cirugía puede fracasar, a pesar de los grandes avances en las tecnologías ópticas, las técnicas quirúrgicas y el uso de modernos materiales de intubación. La principal causa del fracaso es el cierre de la osteotomía por tejido cicatrizal o de granulación, con la formación de sinequias en la cavidad nasal. La mitomicina C es el antibiótico alquilante más estudiado en la prevención del exceso de cicatrización en el área de la osteotomía; sin embargo, existen acuerdos y desacuerdos entre estudiosos del tema sobre la eficacia, dosis y tiempo de

564



exposición de este medicamento. El papel de cada una de estas variables en el resultado final de la cirugía es controversial.

Objetivo: brindar evidencias sobre el papel de la aplicación transoperatoria de la mitomicina C en la dacriocistorrinostomía externa.

Métodos: se realizó una revisión de la bibliografía actualizada disponible en idioma español e inglés. Se consultaron los textos completos y resúmenes en las bases de datos: PubMed, Ebsco, Google Académico y Scielo. También se revisaron novedosos artículos en prestigiosas revistas especializadas.

Conclusiones: la mayoría de los autores coinciden en que este medicamento contribuye a elevar la tasa de éxito de la dacriocistorrinostomía externa; aunque su aplicación es segura, todavía se estudian algunas variables que mejorarían su eficacia.

DeCS: dacriocistorrinostomía externa; cirugía lagrimal; mitomicina C; obstrucción del canal nasolagrimal.

ABSTRACT

Introduction: external dacryocystorhinostomy is the most used technique by oculoplastic surgeons to treat patient with nasolacrimal duct obstruction. Surgery can fail, despite great advances in optical technologies, surgical techniques and the use of modern materials for intubation. The main cause of failure is the closure of the osteotomy due to scar tissue or granulation with synechia formation in the nasal cavity. Mitomycin-C is the most studied alkylating antibiotic in the prevention of excessive scarring in the osteotomy area; however, there are some agreements and disagreements among scholars on the efficacy, dosage and time of exposure of this drug. The role of each of these variables in the final outcome of the surgery is controversial.

Objective: to provide some evidences about the transoperative application of Mitomycin-C in external dacryocystorhinostomy.



Methods: a review of the updated bibliography available in Spanish and English languages was carried out. Complete texts and abstracts were consulted in the databases: PubMed, Ebsco, Google Scholar and Scielo. Novel articles were also reviewed in prestigious specialized journals.

Conclusions: must authors agree that this drug appears to improve the success rate of external dacryocystorhinostomy. Although its application is safe, some variables are still being studied that would improve its efficacy.

DeCS: external dacryocystorhinostomy; lacrimal surgery; mitomycin-C; nasolacrimal duct obstruction.

Recibido: 25/03/2019

Aprobado: 20/10/2019

INTRODUCCIÓN

La dacriocistorrinostomía (DCR) es el proceder de elección mayormente aceptado en pacientes con epífora debido a obstrucción del canal nasolagrimal (OCNL); esta técnica puede realizarse vía externa o endonasal.^(1,2,3,4)

La DCR externa se mantiene en la actualidad como la técnica más frecuentemente realizada por la mayoría de los cirujanos oculoplásticos por razones de: costo, disponibilidad de instrumentos quirúrgicos adicionales y sistema de imágenes necesarios para la vía endoscópica, sumado a la curva de aprendizaje del cirujano.^(5,6) Esta técnica fue descrita por primera vez por Addeo Toti en el año 1904; sin embargo, actualmente la mayoría de los cirujanos la practican con un mínimo de cambios.⁽⁷⁾

Se aplica un taponamiento nasal con adrenalina diluida (1 : 100 000 o 1 : 200 000) durante 10 minutos, para inducir vasoconstricción en la mucosa pituitaria. Se realiza una incisión vertical en la piel, aproximadamente a 1 cm del canto medio, para

566



reducir el riesgo de hipertrófia cicatrizal y evitar los vasos angulares. Se separa el periostio de la cresta lagrimal anterior y se utiliza el elevador de periostio de Traquair, seguidamente se accede a la fosa lagrimal y se luxa el saco lagrimal. Se crea rinostomía a nivel del hueso lagrimal y cresta lagrimal anterior con la pinza de Kerrison; la amplitud requerida de la resección ósea debe oscilar entre 15-20 mm de diámetro para lograr una mejor anastomosis y elevar la tasa de éxito de la cirugía.^(8,9) Se crea un colgajo en el saco lagrimal y otro en la mucosa nasal, estos se anastomosan con sutura reabsorbible, y se implanta un tutor de silicona bicanalicular. Algunos cirujanos optan por remover totalmente el colgajo de mucosa nasal y suturar el colgajo de saco lagrimal directamente al periostio de la osteotomía.⁽¹⁰⁾ Otros autores prefieren disecar las mucosas longitudinalmente en forma de H y suturar los colgajos anteriores y posteriores de la mucosa nasal a los correspondientes del saco lagrimal. Sin embargo, muchos crean la anastomosis únicamente con los colgajos anteriores y remueven los posteriores.^(8,11) Esta última variante no ha resultado estadísticamente desventajosa para el éxito de la DCR externa, según estudios comparativos donde se anastomosan ambos colgajos; sin embargo, reduce el tiempo quirúrgico de la cirugía.^(12,13,14) Finalmente, se sutura la piel con polipropilén 6-0 y se deja el taponamiento nasal para evitar sangramiento. Este proceder es realizado hasta los días de hoy con un mínimo de modificaciones según preferencias del cirujano. El fracaso de la DCR externa guarda relación con la posición, el tamaño de la osteotomía o la formación de tejido cicatrizal en la anastomosis.^(15,16) Aunque otros autores certifican que entre las primeras causas de error del proceder figuran las alteraciones de la cavidad nasal, lo que atribuye gran importancia a la evaluación pre-operatoria por Otorrinolaringología.⁽¹⁷⁾

El advenimiento de novedosos instrumentos y técnicas quirúrgicas menos invasivas, así como el uso adjunto transoperatorio de antimetabolitos, han contribuido significativamente a la perfección de la DCR. Su realización es posible por vía externa, como fue descrito anteriormente, y por vía endonasal, con la ayuda del endoscopio de fibra óptica y su sistema de imágenes. Sin embargo, ambos enfoques



informan una tasa de fracaso que oscila entre 0-18 %.⁽¹⁸⁾ Por tanto, la clave para incrementar la duración en el tiempo del éxito de la DCR, obviamente está a favor de mantener la permeabilidad del ostium. El efecto de antimetabolitos que inhibe la proliferación de tejido fibroso periorificiario en estos casos sería conveniente.

MÉTODOS

Con el propósito de brindar evidencias sobre el papel de la aplicación transoperatoria de MMC en el resultado de la DCR externa, se realizó una revisión de la bibliografía actualizada disponible en idioma español e inglés. Se revisaron textos completos y resúmenes en bases de datos como: PubMed, Ebsco, Google Académico, Scielo, entre otras. También se consultaron novedosos artículos en prestigiosas revistas especializadas.

DESARROLLO

La mitomicina C (MMC) fue aislada del caldo del *Streptomyces caespitosus* en Japón en el año 1954, la cual, mediante un proceso de activación metabólica inducido por la enzima citocromo P-450 reductasa, se convierte en un agente alquilante.⁽¹⁹⁾ Sus efectos antiproliferativos están dados por una elevada mitosis celular que inhibe la síntesis de ADN e interfiere en la transcripción del ARN y la síntesis de proteína. El ADN es inhibido por reacción de enlaces cruzados en la posición N de la adenina y en la posición O6 y N de la guanina. El ciclo celular se afecta mayormente en las fases G-I tardía y S temprana.⁽²⁰⁾ La MMC inhibe la transformación del factor beta-1 de crecimiento (TGF-β1), induce la transformación de miofibroblastos, produce contracción de colágeno y reduce significativamente la migración de fibroblastos de la mucosa nasal que cubren la herida.⁽²¹⁾



En un estudio realizado en tejido de cápsula de Tenon humana, la mitomicina produjo inhibición total de la proliferación de fibroblastos. Sin embargo, demostró que varios factores pueden influir en la eficacia antiproliferativa de la droga, tales como: la dosis de aplicación (concentración), tiempo de exposición, volumen, método de dilución, forma de administración, u otros factores relacionados con los tejidos, aunque la mayor relevancia de los resultados estuvo en dependencia de la concentración y el tiempo de exposición.⁽²²⁾ La aplicación transoperatoria de MMC en la DCR externa atenúa el epitelio, lo que causa la formación de vacuolas intracitoplasmáticas y pérdida de tejido conectivo subepitelial al examen hipocelular e histopatológico.^(19,23) Tales razones sugieren que la droga incide favorablemente sobre el tejido periorificiario de la osteotomía, lo que mejoraría la tasa de éxito de la cirugía; sin embargo, aún existen desacuerdos entre varios autores, por lo que la eficacia transoperatoria de la MMC en la DCR externa continúa en estudio.

El uso de la MMC goza de popularidad para lograr mejores resultados y éxitos en la DCR, aunque existen varios estudios que informan ciertas diferencias de consenso con respecto a algunas variables, tales como: el efecto de la concentración de MMC y la duración del tratamiento, y posteriormente, el papel que cada una de estas variables desempeña en el resultado final de la cirugía.

Algunos autores han publicado resultados de la DCR externa con y sin la aplicación de MMC. Se concluyó que, además de ser un tratamiento seguro, la droga ayuda a reducir el riesgo de cierre de la osteotomía y eleva la tasa de éxito de la cirugía.^(24,25) Numerosos estudios brindan datos que demuestran el efecto exitoso de la mitomicina en la dacriocistorrinostomía. (Tabla 1)



Tabla 1. Relación dosis-tiempo de exposición transoperatoria de MMC en la DCR externa.

Autores	Año	Cantidad de ojos*	Concentración de MMC (mg/ml)	Tiempo de la aplicación de MMC (min)	Resultados en el grupo MMC (%)	Resultados en el grupo control (%)
Gonzalvo ⁽²⁶⁾	2000	17	0,2	2	100	75
Liao ⁽²⁷⁾	2000	88	0,2	30	95,5	70,5
Ari ⁽²⁸⁾	2009	100	0,2	30	90	66
Roozitalab ⁽²⁹⁾	2004	130	0,2	30	90,5	92,4
Eshraghy ⁽³⁰⁾	2012	88	0,2	15	73,8	69,6
Mukhtar ⁽³¹⁾	2014	160	0,2	10	97,5	86,25
Qadir ⁽³²⁾	2015	50	0,2	5	96	80
Jawad ⁽³³⁾	2015	73	0,2	30	96,67	79,1
Murthy ⁽³⁴⁾	2015	50	0,2	5	96	88
Puzari ⁽³⁵⁾	2016	60	0,2	5	96,67	80

*se

incluyen los controles.

Una novedosa y objetiva variante para evaluar las dimensiones del ostium en la DCR externa es la propuesta de Gonzalvo, quien después de aplicar la MMC transoperatoria, mediante tomografía helicoidal evaluó el ostium y demostró que el uso del antimetabolito podía superar en éxito el proceder tradicional.⁽²⁶⁾ Su criterio se corresponde con el de Liao y el de Ari y su equipo, quienes además agregan que tales resultados se alcanzan sin significativas complicaciones, aunque dejan un horizonte abierto a futuros estudios.^(27,28) Si bien muchos artículos aportan un veredicto positivo a favor del uso de MMC en la DCR externa, existen algunos en menor cuantía y con mayor data de realizados en el otro extremo del espectro, los cuales han publicado evidencias en desacuerdo con su aplicación. Roozitalab y colaboradores⁽²⁹⁾ estudiaron 130 pacientes con obstrucción del conducto nasolagrimal; concluyeron que el uso de MMC intraoperatoria en la cirugía DCR no cambia la tasa de éxito de este procedimiento. Por otra parte, Eshraghy B y su colectivo aplicaron MMC en los colgajos quirúrgicos y colocaron intubación de silicona bicanalicular; sin embargo, no lograron demostrar diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control.⁽³⁰⁾



Mukhtar⁽³¹⁾ y su equipo compararon la eficacia de la DCR externa con y sin el uso intraoperatorio de MMC en dos grupos de pacientes con dacriocistitis crónica. Su tasa de éxito quirúrgico en el grupo A fue de 97,5 %, y 86,25 % en el grupo B.⁽³¹⁾ Qadir M alcanzó un éxito claramente superior en su estudio con los pacientes que experimentaron dacriocistorrinostomía con mitomicina C transoperatoria; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.⁽³²⁾ Por su parte, Jawad⁽³³⁾ en un estudio cuasi-experimental dividió una serie en dos grupos MMC (prueba) y no MMC (control), donde obtuvo una tasa de éxito global de 86,3 % dado por la permeabilidad de la osteotomía, basándose en el 96,67 % de éxito en el grupo de ensayo en comparación con el 79,1 % en el grupo de control. A su vez, Murthy y Puzari estudiaron poblaciones diferentes y obtuvieron tasas de éxito total medias de 80 % en el grupo convencional, mientras que en el grupo de estudio alcanzaron resultados que superan el 96 %, respectivamente.

Ali MJ y su grupo describieron el efecto sobre los fibroblastos de la mucosa nasal de diversas concentraciones de MMC según la duración del tratamiento; las células fueron tratadas y estudiadas con concentraciones de MMC (0,1 – 0,5 mg/ml) para diferentes períodos de tiempo. Los hallazgos más significativos demostraron que tanto la concentración a 0,4 mg/ml como a 0,5 mg/ml, en todos los espacios de tiempo, causó la muerte celular extensa en comparación con los controles. La concentración efectiva mínima pareció ser 0,2 mg/ml durante 5 minutos, ya que impedía la proliferación celular de los fibroblastos, lo que induce el paro del ciclo celular, sin causar una apoptosis extensa.⁽³⁶⁾

Deka y colaboradores estudiaron 3 grupos: grupo control 1 operado sin MMC, grupo 2 con MMC a una concentración de 0,05 mg/ml durante 2 minutos, y el grupo 3 con MMC a 0,4 mg/ml durante 2 minutos. El tamaño del ostium en el grupo 3 fue significativamente más grande en comparación con el grupo 1 y el grupo 2.⁽³⁷⁾ Sin embargo, Cumurcu es partidario del uso del antimetabolito en concentraciones entre 0,02 % y 0,04 % en períodos de tiempo menos precisos (desde 5 hasta 30 minutos) con un incremento de la tasa de éxito por encima del proceder normal (4,5 % versus



11,4 %).⁽³⁸⁾ Esto evidencia que no existe un acuerdo entre investigadores en relación a las diversas concentraciones de MMC que en diferentes estudios se han utilizado, y se crea cierta confusión en cuanto a cómo llegan a cada una de sus concentraciones.

La mayoría de los autores han utilizado un aplicador con punta de algodón empapado en MMC administrada tópicamente en el sitio de la osteotomía, seguido de irrigación copiosa con solución salina normal; sin embargo, una variante muy novedosa y prometedora constituyó la inyección circunostium (COS-MMC) introducida por Kamal, donde después de creados los colgajos se realiza una infiltración intramucosa de 0,02 % MMC en cuatro puntos (0,1 ml en cada punto) alrededor de los bordes del ostium recién creado. Un tiempo después, Ali MJ estudió los efectos ultra estructurales de esta técnica en la mucosa nasal y los comparó con los controles (mucosa nasal no tratada). Los fibroblastos de la mucosa nasal experimentaron una respuesta estructural dramática a la MMC: edema intracelular, pleomorfismo y vacuolización de mitocondrias, dilatación del retículo endoplásmico liso y rugoso, así como condensación de su cromatina. Los autores concluyeron que ambas variantes: tópica y COS-MMC, demostraron cambios profundos en la mucosa nasal, pero los más marcados y favorables fueron observados en el grupo de COS-MMC. La elevada tasa de éxito clínico de esta técnica, junto a la evidencia básica de la ciencia, indican que el COS-MMC puede ser una modalidad adyuvante eficaz en casos de alto riesgo como la revisión y la DCR postraumática. Este constituyó el primer estudio para documentar, mediante la microscopía electrónica, los efectos subcelulares detallados, y clasificar los resultados a nivel: epitelial, glandular, vascular, y las fibras de colágeno.^(39,40)

El constante evolucionar de la ciencia que busca elevar la tasa de éxito en la dacriocistorrinostomía ha dado paso a nuevas alternativas de aplicación de la mitomicina C. Tal es así que Li EY y colaboradores demostraron la seguridad y eficacia de la combinación del antimetabolito con la triamcinolona, mediante su aplicación local sobre el ostium durante 5 minutos. A los 6 meses de la cirugía se



pudo concluir que el proceder demostró un éxito anatómico y anátomo-funcional de 93 % y 92 %, respectivamente.⁽⁴¹⁾

CONCLUSIONES

La DCR externa constituye el estándar de oro en términos de resultado funcional en el tratamiento de la obstrucción del conducto nasolagrimal. Mientras que su principio quirúrgico se mantiene, nuevas técnicas evolucionan continuamente en aras de lograr un procedimiento menos invasivo, más seguro y con éxito duradero. Según algunos informes recientes, la MMC ha sido muy útil en la mejoría de la tasa de éxito de DCR; existen dudas sobre su eficacia aunque la mayoría de los estudios brindan evidencias que fortalecen la teoría de que su aplicación es segura. La acción a corto plazo de la MMC significa un punto de contención, por lo que, la búsqueda de la dosis ideal, el modo de administración más eficaz del fármaco y la duración mínima efectiva de su aplicación, son temáticas que aún están en terreno investigativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Şimşek İ, Yabaş Kızıloğlu Ö, Ziyilan Ş. External Dacryocystorhinostomy for the Treatment of Functional Nasolacrimal Drainage Obstruction. Turk J Ophthalmol. 2015 Oct.;45(5):208-12.
2. Lee JJ, Lee HM, Lim HB. Learning Curve for Endoscopic Endonasal Dacryocystorhinostomy. Korean J Ophthalmol. 2017 Aug.;31(4):299-305.
3. Tooley AA, Klingler KN, Bartley GB. Dacryocystorhinostomy for Acquired Nasolacrimal Duct Stenosis in the Elderly (≥80 Years of Age). Ophthalmology. 2017 Feb.;124(2):263-7.
4. Atkova EL, Astrakhantsev AF, Fedorov AA. The nasal mucosa and outcomes of dacryocystorhinostomy. Arkh Patol. 2019;81(2):24-8.



5. Danny Siu-Chun Ng, Chan E. Techniques to minimize skin incision scar for external dacryocystorhinostomy. *Orbit*. 2016;35(1):42-5.
6. Bhatia K, Sengupta S, Bhadauria M. Learning Curve in External DCR - A Trainee's Perspective. *Nepal J Ophthalmol*. 2017 Jul.;9(18):121-7.
7. Lefebvre DR, Dhar S, Lee I, Allard F, Freitag SK. External dacryocystorhinostomy outcomes in patients with a history of dacryocystitis. *Digit J Ophthalmol*. 2015 Sep. 20;21(3):1-22.
8. Altin Ekin M, Karadeniz Ugurlu S, Aytogan H. Failure in Revision Dacryocystorhinostomy: A Study of Surgical Technique and Etiology. *J Craniofac Surg*. 2020 Jan./Feb.;31(1):193-6.
9. Kakizaki H, Kitaguchi Y, Takahashi Y, Mupas-Uy J, Mito H. Prevention of re-obstruction in watery eye treatment: three-flap technique in external dacryocystorhinostomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Dec.;254(12):2455-60.
10. Tetikoglu M, Sagdik HM, Ozcura F, Aktas S. Assessment of anterior suspended flaps modification for external dacryocystorhinostomy. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):789-91.
11. Jawaheer L, MacEwen CJ, Anijeet D. Endonasal versus external dacryocystorhinostomy for nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb. 24;2:CD007097.
12. Takahashi Y, Mito H, Kakizaki H. External Dacryocystorhinostomy with or without double mucosal flap anastomosis: Comparison of surgical outcomes. *J Craniofac Surg*. 2015 Jun.;26(4):1290-3.
13. Caglar C, Yener HI, Gul A. The modified technique of external dacryocystorhinostomy in the management of complicated nasolacrimal duct obstruction. *J Craniofac Surg*. 2016 Mar.;27(2):416-9.
14. Lee MJ, Khwarg SI, Kim IH. Surgical outcomes of external dacryocystorhinostomy and risk factors for functional failure: a 10-year experience. *Eye (Lond)*. 2017 May;31(5):691-7.



15. Sullivan L, Fearnley T, Al-Maskari A. External dacryocystorhinostomy in consultants and fellows - a comparison of the causes of failure. *Hippokratia*. 2015 Jul.-Sep.;19(3):216-8.
16. Lin GC, Brook CD, Hatton MP. Causes of dacryocystorhinostomy failure: External versus endoscopic approach. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 May 1;31(3):181-5.
17. Ghasemi H, Asghari Asl S, Yarmohammadi ME, Jafari F, Izadi P. External Dacryocystorhinostomy; Success Rate and Causes of Failure in Endoscopic and Pathologic Evaluations. *Iran J Pathol*. 2017;12(3):189-94.
18. Nair AG, Ali MJ. Mitomycin-C in dacryocystorhinostomy: From experimentation to implementation and the road ahead: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Apr.;63(4):335-9.
19. Al Habash A, Ali Aljasim L, Owaidhah O, Deepak PE. A review of the efficacy of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Clinical Ophthalmology*. 2015;9:1945-51.
20. Stepp MA, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G. Molecular basis of Mitomycin C enhanced corneal sensory nerve repair after debridement wounding. *Sci Rep*. 2018 Nov. 16;8(1):16960.
21. Kumar V, Ali MJ, Ramachandran C. Effect of mitomycin-C on contraction and migration of human nasal mucosa fibroblasts: implications in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol*. 2015 Sep.;99(9):1295-300.
22. Quist MS, Brown N, Bicket AK, Herndon LW. The Short-term Effect of subtenon sponge application versus subtenon irrigation of Mitomycin-C on the outcomes of trabeculectomy with Ex-PRESS glaucoma filtration device: A randomized trial. *J Glaucoma*. 2018 Feb.;27(2):148-56.
23. Güçlü ES, Sarı AA, Dinç E. Efficacy of mitomycin-C and infliximab in reducing adhesion and fibrosis following strabismus surgery. *Turk J Med Sci*. 2016 Nov. 17;46(5):1401-6.
24. Singh M, Ali MJ, Naik MN. Long-Term Outcomes of Circumostial Injection of Mitomycin C (COS-MMC) in Dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015 Sep.-Oct.;31(5):423-4.



25. Nair AG, Kamal S, Agarwal A. Indian Survey on Practice Patterns of Lacrimal and Eyelid Disorders (iSUPPLE) Report 2: Mitomycin-C and Lacrimal Stents in Dacryocystorhinostomy. *J Craniofac Surg.* 2016 Nov.;27(8):2015-9.
26. Gonzalvo Ibáñez FJ, Fuertes Fernández I, Fernández Tirado FJ, Hernández Delgado G, Rabinal Arbués F, Honrubia López FM. External dacryocystorhinostomy with mitomycin C. Clinical and anatomical evaluation with helical computed tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75:611-7.
27. Liao SL, Kao SC, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Results of intraoperative mitomycin C application in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:903-6.
28. Ari S, Gun R, Surmeli S, Atay AE, Caca I. Use of adjunctive mitomycin C in external dacryocystorhinostomy surgery compared with surgery alone in patients with nasolacrimal duct obstruction: A prospective, double-masked, randomized, controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2009;70:267-73.
29. Roozitalab MH, Amirahmadi M, Namazi MR. Results of the application of intraoperative mitomycin C in dacryocystorhinostomy. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:461-3.
30. Eshraghy B, Raygan F, Tabatabaie SZ, Tari AS, Kasaei A, Rajabi MT. Effect of mitomycin C on success rate in dacryocystorhinostomy with silicone tube intubation and improper flaps. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22:326-9.
31. Mukhtar SA, Jamil AZ, Ali Z. Efficacy of external dacryocystorhinostomy (DCR) with and without mitomycin-C in chronic dacryocystitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24:732-5.
32. Qadir M, Ahangar A, Dar MA, Hamid S, Keng MQ. Comparative study of dacryocystorhinostomy with and without intraoperative application of Mitomycin C. *Saudi J Ophthalmol.* 2014;28(1):44-8.
33. Jawad M, Ali Z, Tariq S, Qayum I, Aftab H. Effect of intraoperative mitomycin-C application in outcome of external dacryocystorhinostomy. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015 Jul.-Sep.;27(3):598-600.



34. Murthy VK, Narayana M, Venkataiah Y, Vijayalakshmi V, Dudala SR. Study of Efficacy of Intraoperative mitomycin C in Dacryocystorhinostomy (DCR). *OSR-JDMS*. 2015;14(1):9-13.
35. Puzari BS. A comparative study on intraoperative mitomycin-C augmented external dacryocystorhinostomy with conventional dacryocystorhinostomy. *Int J Res Med Sci*. 2016 Sep.;4(9):3879-83.
36. Ali MJ, Mariappan I, Maddileti S, Ali MH, Naik MN. Mitomycin C in dacryocystorhinostomy: The search for the right concentration and duration - A fundamental study on human nasal mucosa fibroblasts. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013;29:469-74.
37. Deka A, Bhattacharjee K, Bhuyan SK, Barua CK, Bhattacharjee H, Khaund G. Effect of mitomycin C on ostium in dacryocystorhinostomy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:557-61.
38. Cumurcu T. Mitomycin-C. Use and Complications in Ophthalmology. *Int J Clin Exp Ophthalmol*. 2017;1:029-032.
39. Kamal S, Ali MJ, Naik MN. Circumostial injection of mitomycin C (COS-MMC) in external and endoscopic dacryocystorhinostomy: Efficacy, safety profile, and outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30:187-90.
40. Ali MJ, Baig F, Lakshman M, Naik MN. Electron microscopic features of nasal mucosa treated with topical and circumostial injection of mitomycin C: Implications in dacryocystorhinostomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015;31:103-7.
41. Li EY, Cheng AC, Wong AC, Sze AM, Yuen HK. Safety and efficacy of adjunctive intranasal mitomycin C and triamcinolone in endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy. *Int Ophthalmol*. 2016 Feb.;36(1):105-10.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

