

Efecto de diversas sustancias facilitadoras sobre la cicatrización tras queratomía radial

Diego Zarco Villarosa*
Irene Gallego Lago**
Antonio Piñero Bustamante***

RESUMEN

Se compara la influencia del colágeno (Bio-Cor^R), la vitamina "A" y el E.G.F. con un grupo testigo tras 8 incisiones radiales en las córneas de 80 conejos. Los periodos de sacrificio, fueron de 1, 6, 48, 96, 192 y 288 horas. Tras aplicar los criterios de evaluación que figuran en el Método, comprobamos:

— La existencia de un tapón epitelial en todos los casos tras 48 horas; organizándose en su disposición paulatinamente las células (192 horas) e incrementándose la respuesta fibroblástica, que se concreta en la zona periincisorial independientemente del producto empleado.

— El mayor número de capas celulares obtenidas con el colágeno, seguidas en sus resultados del E.G.F. y la Vit"A", tanto a la hora como a las 6 horas.

— El desarrollo en superficie del epitelio a lo largo de las superficies cruentas de la herida se logra antes también con el colágeno, equiparándose los resultados al cabo de las seis horas.

— Se aprecian fenómenos de "aplastamiento" o "allanamiento" celular del epitelio adyacente, contrastando con un grueso labio epitelial que avanza al fondo de la herida (fundamentalmente con el colágeno y el E.G.F.). El grosor del mencionado epitelio adyacente se recuperó a las 48 horas.

SUMMARY

The object of this study, is to compare the influencing effects of collagen, vitamin "A", and E.G.F. after 8 radial incisions in both corneas of 80 rabbits by confronting these results with another group which did not receive treatment. The rabbits were sacrificed after 1, 6, 48, 96, 192, and 288 hours, after the operation. The corneas pertaining to the 1 to 6 hours-group were referred to, as the "Criterion of Evaluation I" and the rest of the group: "Criterion of Evaluation II", which figures in the method. The results were:

In all cases, after 48 hours, there is an epitelial plug, forming slowly a "celular organization" evidently after 192 hours, independent of the product used.

The fibroblastic response, multiplies with the time concentrating itself in a periincisorial area independent of the substance used.

An hour after the operation—in relation to the witness group—the collagen resulted to a high percentage of stratum formed, followed by E.G.F. group and finally the vitamin"A" group. In 6 hours, we could say—though in less measure— still the collagen maintained the best results in number of stratum formed.

The growth "on surface" or extension, the collagen obtained results sooner than the rest, after an hour.

There was a phenomenon of "flattening" or leveling of the cells on areas around the incision; in contrast to the thick epitelial lip advancing towards the bottom of the wound (always with collagen and E.G.F.) recovering the normal epitelial thickness after 48 hours.

INTRODUCCION

Con la Queratotomía Radial (Q.R.), buscamos el aumento del radio de curvatura corneal mediante incisiones en su superficie anterior, consiguiendo la disminución de la potencia dióptrica corneal (1, 2).

Intervienen después parámetros biológicos reparativos modeladores de la estructura corneal definitiva. Sin embargo, la regresión de los resultados se acompaña de cierta recuperación del "factor de configuración original" (3, 4).

La reepitelización sucede en las primeras horas mediante deslizamiento celular hasta formar el botón epitelial que cubre la superficie cruenta (5, 6, 7). Tras ello, aparecen en el médico las siguientes inquietudes:

AGRADECIMIENTOS

Al Jefe del Servicio de Cirugía Experimental del H.M. de Sevilla.
— Col. San. (Veterinaria) don Arturo Guerrero Carretero.

Al Jefe del Serv. de Anatomía Patológica del H.M. de Sevilla.
— TCol. San. (Medicina) don Juan Pedro Gil Lagares.

* Cap. de San (Medicina). Serv. Oftalmología H.M.C. "Gómez Ulla".

** Residente Oftalmología. Hosp. de la Princesa. (Madrid).

*** Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de Sevilla.

1. Intentar reparar con la mayor agresión posible.
2. Conseguir una cicatrización rápida, sólida, segura y firme.
3. La esperanza de conseguir resultados funcionales y estéticos lo más óptimos posibles.

Basados en los anteriores puntos, hemos querido comprobar en animales de experimentación los siguientes aspectos:

- a) Estudiar todo lo concerniente a "cómo es la reparación" corneal tras Q.R. en condiciones basales.
- b) Ver cómo actúa la Vitamina "A" sobre el proceso reparativo corneal (Pomada Epitelizante)[®].

c) Comprobar si los apósitos de colágeno de esclera de cerdo (Bio-Cor[®]) modifican el proceso reparativo corneal.

d) Verificar si el Epidermal Growth Factor (E.G.F.) o Factor de Crecimiento Epidermal interviene como elemento activo o no en la cicatrización corneal comparativamente con las demás sustancias.

e) Concluir si merece o no la pena protocolizar el uso de las anteriores sustancias.

MATERIAL Y METODO

Animales de Experimentación: 80 conejos New-Zeland de 2-2,5 kg, previamente sanos. Con este peso el desarrollo es completo, alcanzando la cornea diámetros de 12-13 mm.

Material Técnico

- Cuchilletos desechables Guardian-

Myocure[®]; penetran entre 300-400 micras. Están dotados de un tope lateral.

— Anillos de fijación tipo Thorton de 12-14 mm de diámetro.

— Escudos de colágeno Bio-Cor[®] de Fyodorov (foto 1). Aparecen como una fina película transparente, flexible, de entre 0,0125-0,071 mm de grosor. Su reabsorción se efectúa entre 2-12 horas.

— Pomada epitelizante rica en retinol, aminoácidos y metionina.

— E.G.F.: polipéptido de 6.054 daltons obtenida actualmente de la E. Coli. Se facilita con la denominación PHZ-102 como polvo blanco a mezclar con una sustancia disolvente. Cada gota proporciona 0,6 microgramos (foto 2).

Técnica Quirúrgica

Anestesia: Tiopental Sódico: 40 mgs/kg de peso. Se someten luego a ocho incisiones radiales, centrifugas, comprobamos la profundidad y aplicamos



Foto 1.—Escudos de Colágeno (Bio-Cor[®]) de esclera de cerdo.



Foto 2.—El E.G.F. (PHZ-102) se sirve separadamente como polvo blanco a disolver. Se conserva inmediatamente a 4-5°C. Cada gota contiene 0,6 mcg del producto.

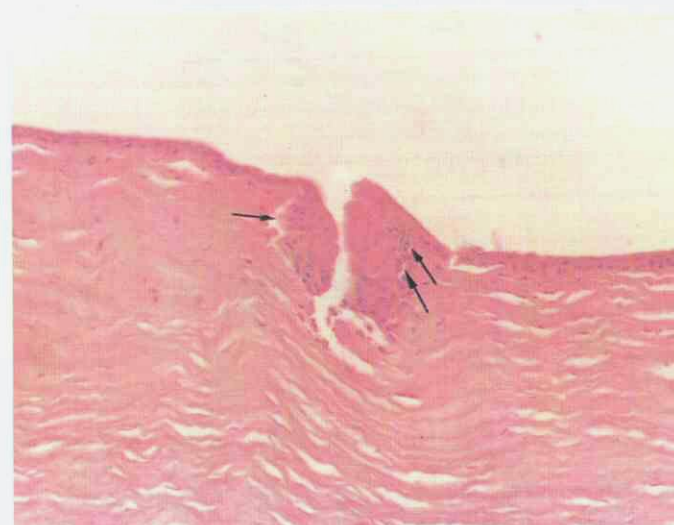


Foto 3.—Colágeno (Bio-Cor[®]) 6 horas (20 × 10). Marcadísima respuesta epitelial. Crecimiento algo asimétrico, con hasta 6 capas en algunos puntos. El edema intracelular es probablemente artefactual (flechas).



Foto 4.—Colágeno (Bio-Cor[®]) 6 horas. Células epiteliales con aspecto de "desplazadas" desde el borde de la incisión, de ahí el menor grosor del epitelio yuxtainsorrial (Flecha). Al fondo de la herida: detritus celulares.

la sustancia. El Bio-Cor^R, se aplica como una lente de contacto, instilando primero una gota de suero fisiológico en la concavidad, retirando la membrana nictitante previamente y tras ello: tarsorrafia de 3 puntos con seda de 4/0. La oclusión es de 24 horas.

El Método

Los conejos (160 corneas) se dividieron inicialmente según la sustancia empleada en cuatro grupos: 1) Colágeno; 2) Pomada epitelizante; 3) E.G.F.; 4) Grupo testigo. (Ver tabla I). Se agruparon con arreglo al periodo de sacrificio en seis grupos de 1, 6, 48, 96, 192 y

288 horas. En la tabla puede apreciarse la posología.

La extracción se efectuó realizando la incisión a 1 mm del limbo, para mejor mantener la forma de la cornea y facilitar el procesado.

Se fijan en formol al 10%, se incluyen en parafina y se efectúan cortes de ocho micras, tiñendo luego las muestras con Hematoxilina-Eosina.

El estudio Histológico y Fotográfico se efectuó con un microscopio Nikon-Fluphot; las ampliaciones se obtuvieron por la técnica de "inmersión en aceite".

A las muestras de una y seis horas, se les aplicaron los "Criterios de Evaluación I" (ver figura 1), mientras que al resto se les aplicaron los Criterios de Evaluación II" (ver figura 1). En los primeros tenemos en cuenta tres zonas: 1.—La lesional (Z a) comprendida entre las dos líneas perpendiculares al borde; 2.—La yuxtalesional (Z b) a uno y otro lado de la anterior y de igual grosor que ella; 3.—Lejana a la herida (Z c) de anchura equivalente a la suma de las anteriores.

VALORAMOS

1.—Desarrollo epitelial en al profundidad de la herida, considerando tres grados (de menor a mayor): a, b, c. (Fig. 2).

2.—Simetría o asimetría en el desarrollo.

3.—Número máximo de capas alcanzadas.

En el estroma, valoramos el edema extendido tanto en superficie:

- E. mínimo: za(+).
- E. evidente: Zb(++).
- E. máximo: Zc(+++).

como en profundidad:

- Grado I: 1/3 del grosor.
- Grado II: 2/3 del grosor.
- Grado III: 3/3 grosor.

En los "Criterios de Evaluación II" (muestras de 48-288 horas) se tuvieron en cuenta las mismas tres zonas: valorando:

a) La organización celular epitelial

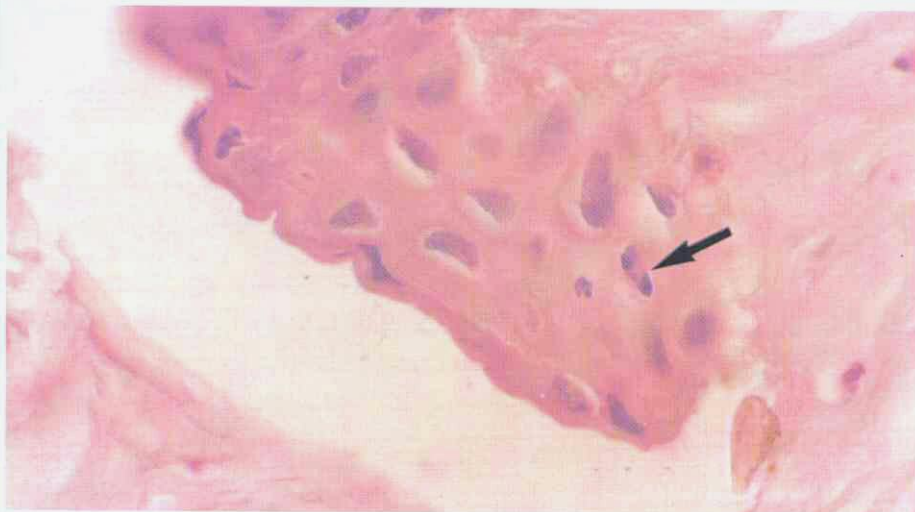


Foto 5.—Testigo de 6 horas (ampliación 100 × 10). Detalle del borde de la incisión. Mitosis (Flecha). Moderada espongirosis celular.



Foto 6.—Testigo de 12 días (20 × 10). Perfecta organización epitelial dentro del tapón. Respuesta fibroblástica con marcada concentración de células en la zona lesional (Za).



Foto 7.—E.G.F. de 6 horas (20 × 10). Crecimiento asimétrico. En algunos puntos el crecimiento es de entre 5 y 6 capas de células. Al fondo, restos celulares.



Foto 8.—Colágeno de 6 horas (20 × 10). Marcado crecimiento de uno de los bordes.

**Efecto de diversas sustancias
facilitadoras sobre
la cicatrización tras
queratoma radial**

dentro del tapón epitelial, en tres grados —de menor a mayor— (0 y +++).

b) Infiltrado fibroblástico estromal:
1) No existe: (0); 2) Limitado a Zb: (+);
3) Visible en Za: (++)

LOS RESULTADOS

En cuanto al grado de desarrollo epitelial en la profundidad de la herida (ver figura 2), comprobamos, que, si bien en la primera hora los resultados eran ligeramente mejores para el colágeno, éstos se equiparan a las 6 horas.

En lo referente al número máximo de capas alcanzadas a la hora (ver figura 3) también los resultados mejores, se obtienen con el Colágeno y el E.G.F., siendo discretamente mejores con el primero. Así comprobamos que el 62,5% de los casos con colágeno mostraron tres capas como máximo y el 37,5% restante cuatro capas. Con el E.G.F. un 25%: una capa; el 37,5%: dos capas e igual porcentaje con tres capas celulares.

Esta diferencia inicial tendió a equipararse —en parte— en el grupo de las seis horas (ver figura 3). El 25%: 6 capas y el 37,5% con cuatro y cinco capas para el colágeno; en comparación con el E.G.F. con un 12,5% con seis capas, el 25% con cinco y el 62,5% restante con cuatro capas.

El grado de simetría en el crecimiento fue como media del 31% (1.ª hora), pasando al 46,8% al cabo de las 6 horas, no influyendo la sustancia empleada.

Los resultados resumidos en cuanto al grado de profundidad y extensión del edema a la 1.ª y 6.ª hora aparecen resumidos en las tablas II y III.

En las muestras de 48, 96, 192, 288 horas en las que se efectuaron estudios relativos a la organización celular epitelial dentro del tapón cicatrizal, comprobando la disposición de la capa

Sacrificio GRUPO	1h.	6h.	48h.	96h.	192h.	288h.
	<i>Testigo.</i>	4	4	3	3	3
<i>Epitelizan.</i> 1 APL/24h.	4	4	3	3	3	3
<i>Bio-Cor^R</i> 1 escudo/ojo	4	4	3	3	3	3
<i>E.G.F.</i> 2 gotas/g h	4	4	3	3	3	3
Total: 80 ejemplares	16	16	12	12	12	12

(resumen protocolo)

Tabla I. — Método, con expresión de la posología empleada y número de ejemplares.

basal o germinativa adoptando la típica forma de "empalizada", y del resto de las capas (capa de células intermedias "alares", y capa de células superficiales), así como las características del infiltrado fibroblástico estromal, se constató el progresivo aumento de ambos, no existiendo realmente diferencias llamativas en los grupos de las 48, 96 y 192 horas, tendiendo los resultados a equipararse completamente al cabo de las 288 horas (12 días). Ver tabla IV.

DISCUSION

Hemos de afirmar, a primera vista el más rápido efecto reparativo del colágeno —si por tal entendemos un mayor número de capas de epitelio corneal normal— tanto a la hora como a las seis horas (foto 3). Dicho efecto se extendió al grosor y al crecimiento a lo largo de la superficie cruenta.

Con el Bio-Cor^R y el E.G.F. se observaron fenómenos de aplastamiento o "alla-

1 Hora	Edema Estromal en Extensión	Edema Estromal en Profundidad
Grupo Testigo	100%: (+++)	75%: Grado (III) 25%: Grado (II)
Epitelizante.....	75%: (+++) 25%: (++)	75%: Grado (III) 25%: Grado (II)
Colágeno.....	100%: (++)	75%: Grado (III) 25%: Grado (II)
E.G.F.....	25%: (+++) 75%: (++)	37,5%: Grado (III) 62,5%: Grado (II)

Tabla II. — Resumen del grado de profundidad y Extensión del edema en la primera hora.
Localización: En el apartado de los Resultados.

6 Hora	Edema Estromal en Extensión	Edema Estromal en Profundidad
Grupo Testigo	12,5%: (+++) 87,5%: (++)	25%: Grado (III) 75%: Grado (II)
Epitelizante.....	12,5%: (+++) 787,5%: (++)	25%: Grado (III) 75%: Grado (II-III)
Colágeno.....	100%: (++)	25%: Grado (II) 75%: Grado (I-II)
E.G.F.....	12,5%: (+++) 87,6%: (++)	25%: Grado (III) 75%: Grado (II-III)

Tabla III. — Resumen del grado de Profundidad y Extensión del edema en la sexta hora.
Localización: En el apartado de los Resultados.

namiento" celular yuxtainsorcial contrastando con un grueso labio epitelial avanzando al fondo de la herida (foto 4). Sin embargo, la recuperación del grosor epitelial se patentizó en todas las muestras a las 48 horas. También se evidenció este hecho en las muestras del G. Testigo y de la P. Epitelizante, pero en menor tasa.

+Grupo Testigo

Coincidimos con Thoft (8) y Khodoust (9) al comprobar que el desplazamiento celular se inicia transcurrida la primera hora tras la injuria, pero a diferencia de ellos, hemos encontrado algunas imágenes de mitosis durante el proceso de deslizamiento, en el grupo de las 6 horas (foto 5).

PERIODO DE SACRIFICIO DE 288 HORAS (12 días)						
1. G. Testigo	1	2	3	4	5	6
a. Organiz. Epitelial	+++	+++	+++	+++	+++	+++
b. Infil. Fibrobl. Estromal	++	++	++	++	++	++
2. P. Epiteliz.						
a. Organiz. Epitelial	+++	+++	+++	+++	+++	+++
b. Infil. Fibrobl. Estromal	++	++	++	++	++	++
3. Colágeno						
a. Organiz. Epitelial	+++	+++	+++	+++	+++	+++
b. Infil. Fibrobl. Estromal	++	++	++	++	++	++
a. Organiz. Epitelial	+++	+++	+++	+++	+++	+++
b. Infil. Fibrobl. Estromal	++	++	++	++	++	++

Tabla IV.—Grado de Organización epitelial y de Infiltración fibroblástica estromal a las 288 horas.

Localización: En el apartado de los resultados.

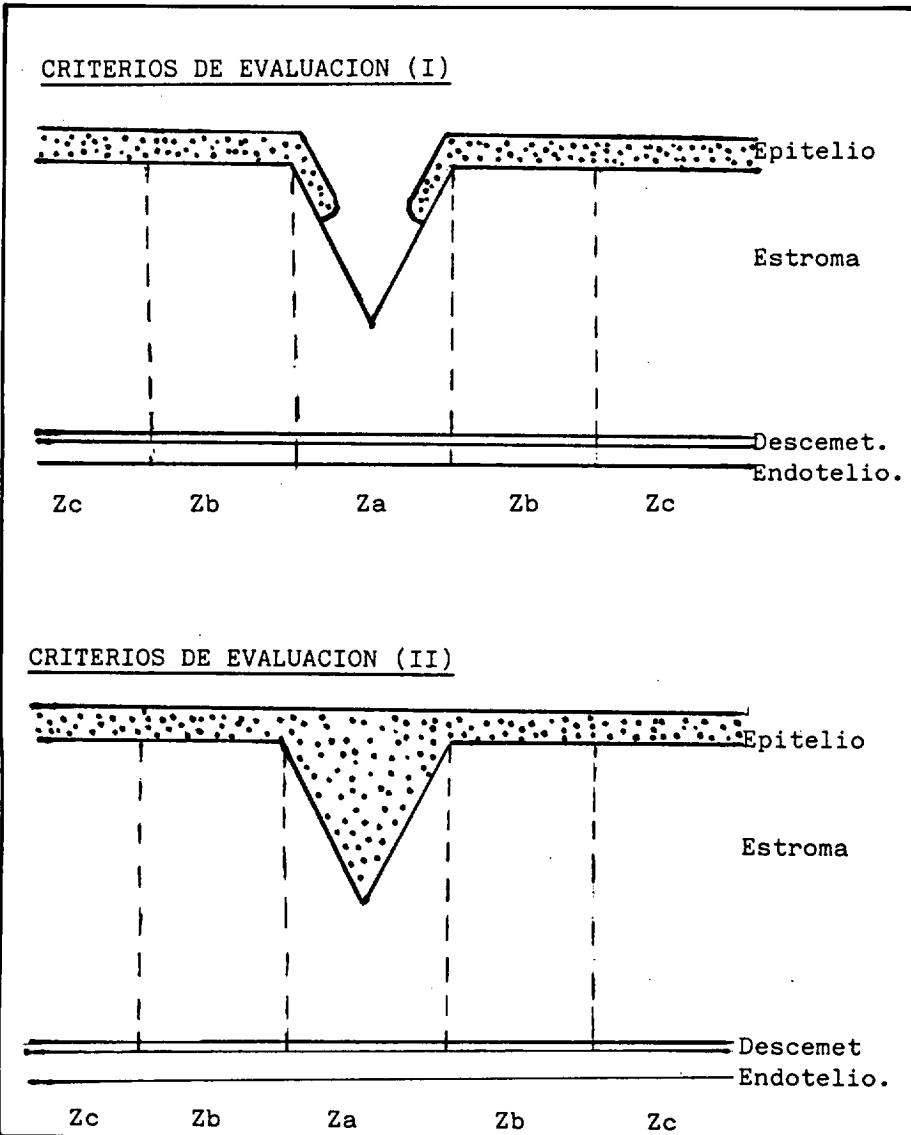


Figura 1: Criterios de Evaluación I y II.

No podemos coincidir con Hanna (10) cuando afirma que es durante las primeras 15 horas tras la agresión cuando sucede la migración celular, evidenciando nosotros respuestas mucho más tempranas. Por ello, nuestros resultados se alinean más con los aportados por SALADO (5) en lo siguiente:

- 1.—Antes de seis horas se inicia la reepitelización.
- 2.—La incisión se rellena totalmente de epitelio hacia el final de las 12 h.
- 3.—En la 1.ª h, existe un engrosamiento periincisorial 2.º al edema estromal.

Las imágenes obtenidas por nosotros en este grupo a las seis horas coinciden con las publicadas por CROSSON (11), evidenciando el ya mencionado fenómeno de *aplastamiento, allanamiento o adelgazamiento epitelial* que frecuentemente contrasta con un grueso mamelón avanzando al fondo de la incisión (sobre todo, cuando se usaron sustancias facilitadoras).

El edema —inmediato— es en el fondo beneficioso al aproximar los bordes de la incisión, lo que favorece la reepitelización a modo de "salto" (fig. 4).

En el mismo sentido opinan ZATO (12) y SALADO (5) al comprobar que en la cicatrización patológica el material de "relleno", ha de ser necesariamente epitelio, tejido éste que no es desde luego el más adecuado biológicamente para el mantenimiento de las funciones encomendadas a la cornea.

También constatamos la paulatina "reorganización celular" concluida la fase de migración (foto 6). Esta reorganización, en principio no se ve modificada o influenciada por el uso de las diversas sustancias.

+Grupo E.G.F.

Resulta difícil comparar nuestros re-

Efecto de diversas sustancias facilitadoras sobre la cicatrización tras queratoma radial

sultados con el E.G.F. con los obtenidos por otros, pues en la mayoría de los trabajos encontrados las lesiones se provocan por métodos muy alejados a los nuestros.

Algunos podrían aproximarse; así los obtenidos por SINGH (13) mediante quemaduras por álcalis; por BRIGHTWELL (14) en corneas que sufrieron incisiones; por SAVAGE (15) en corneas en cultivo; por PETROUTSOS (16) tras desepitelización por exposición al yodo y por OUTERIÑO (17) provocando úlceras corneales mediante abrasión, tienen en común con el nuestro el efecto acelerativo de la tasa de regeneración epitelial, bien como crecimiento hiperplásico para algunos, o como mero crecimiento significativo del grado de robustez y grosor epitelial para otros.

Nosotros evidenciamos desde luego, tanto a la 1.^a como a la 6.^a h del Tt.^o con el E.G.F. el incremento llamativo del número de capas celulares, frecuentemente asimétrico y ocasionalmente acompañado de mitosis (foto 7).

+Grupo Colágeno (Bio-Cor[®])

Los resultados de AQUAVELLA (18) y MARMER (19) se aproximan bastante a los nuestros, utilizando similar método en sus experiencias.

1.—AQUAVELLA (18) mantiene que a las 8 h la cicatrización es más completa y diferenciada en ojos tratados con colágeno. Esto mismo evidenciamos nosotros ya a las 6 h, incluso con crecimientos llamativos en forma de mamelón hipertrófico (foto 8).

Por ello, no podemos coincidir con MARMER, quien no encuentra diferencias significativas entre los grupos tratados y el grupo control.

2.—Coincidimos con ambos, cuando encuentran mayor grado de edema

estromal en los grupos control. (Tablas II y III).

3.—Para AQUAVELLA, la reacción queratocítica es mayor a las 8 y 24 h, limitándose dicha reacción a la zona incisorial. En nuestros resultados, la respuesta es similar en todos los grupos no siendo influenciada por las sustancias facilitadoras (foto 9).

No comprobamos en ningún momento, el desalojo o desaparición de los tapones epiteliales, cosa que para MARMER (19) acaece a los 7 días de la incisión en los grupos tratados con colágeno (foto 10).

+Grupo Vit. "A" (P. Epitelizante)[®]

Pocos trabajos estudian su efecto promotor en la reparación corneal tras una agresión concreta inferida a dicha estructura. Junto con UBELS (20) —que estudia su efecto tras raspados corneales— podemos confirmar un mayor grado reparativo con esta sustancia en relación al G. Testigo a la 1.^a y 6.^a hora:

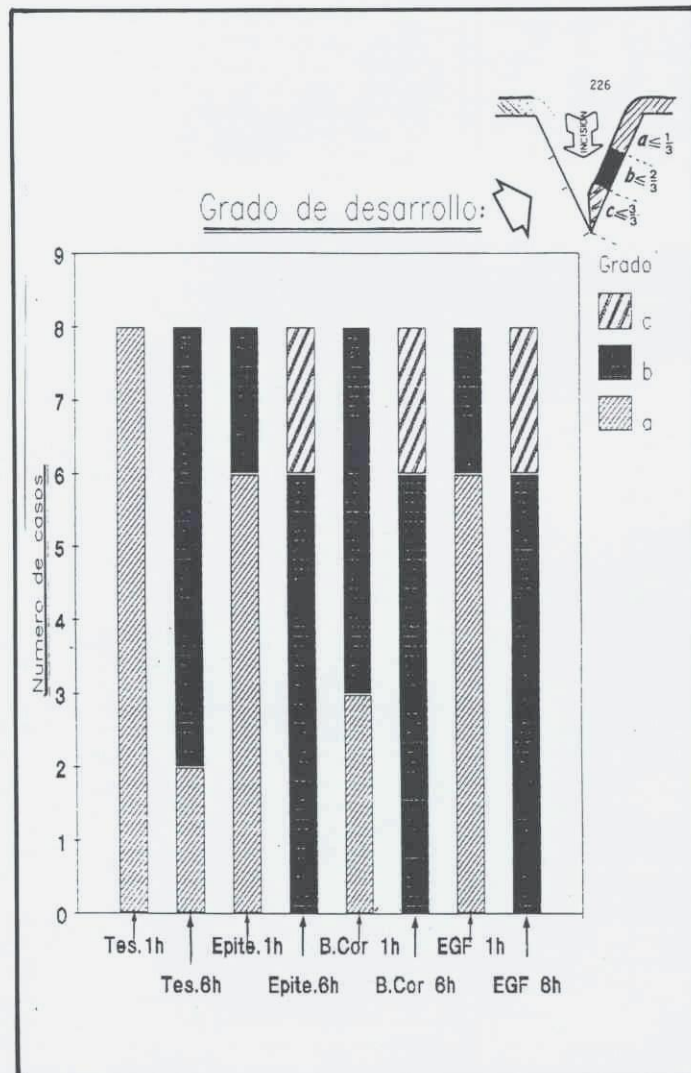


Figura 2: Esquema comparativo del grado de desarrollo en profundidad a lo largo de la superficie cruenta de la incisión. El resultado se equipara al cabo de las seis horas en todas las muestras cuando se emplean sustancias facilitadoras.

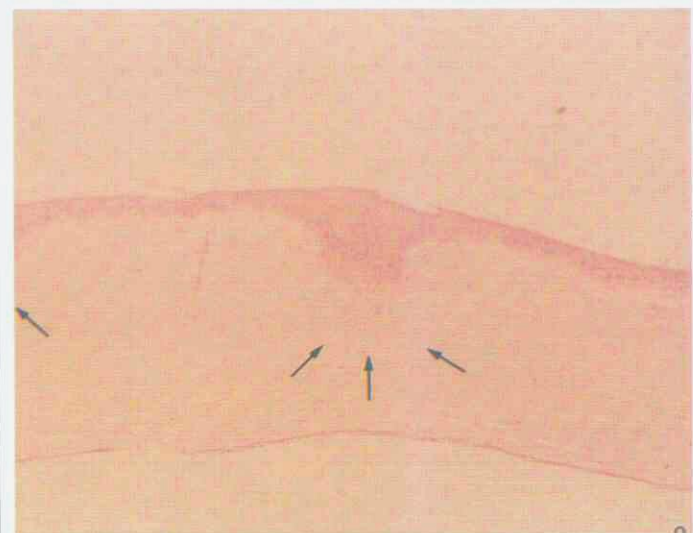


Foto 9.—Bio-Cor[®] 8 días (10 × 10). Se ven dos cortes corneales de distinta profundidad, pero que presentan similar respuesta fibroblástica por parte del estroma. (Flechas).

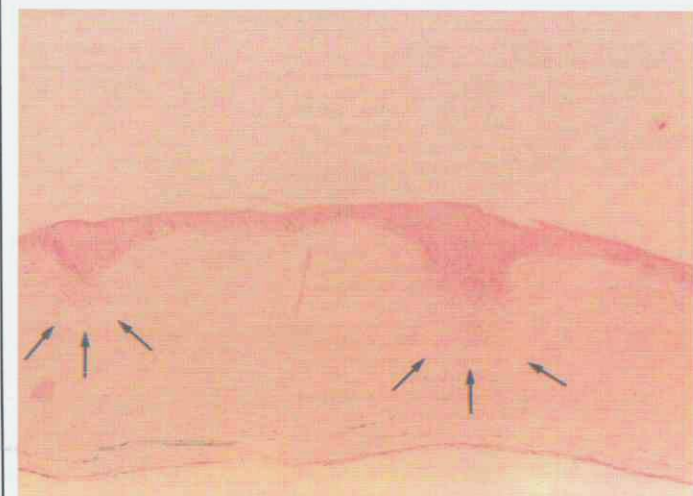


Foto 10.—Colágeno Bio-Cor[®] de 8 días. (20 × 10).



A



B

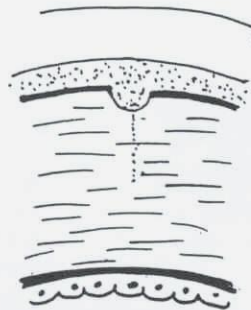


Figura 4: La inmediata respuesta edematosa del estroma, aproxima las dos superficies cruentas de la incisión (A); facilitando el "salto" epitelial sin la formación del clásico tapón o botón celular (B).

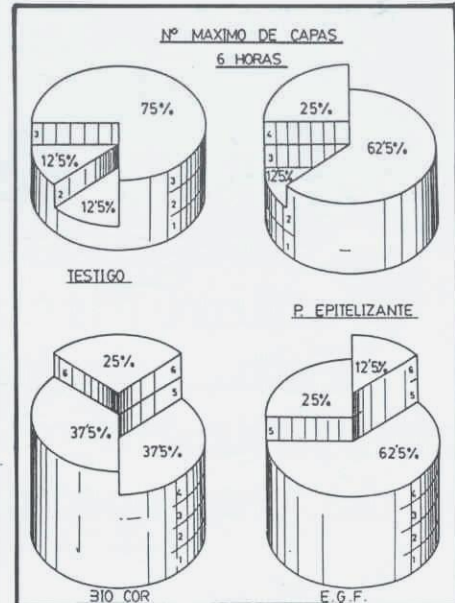
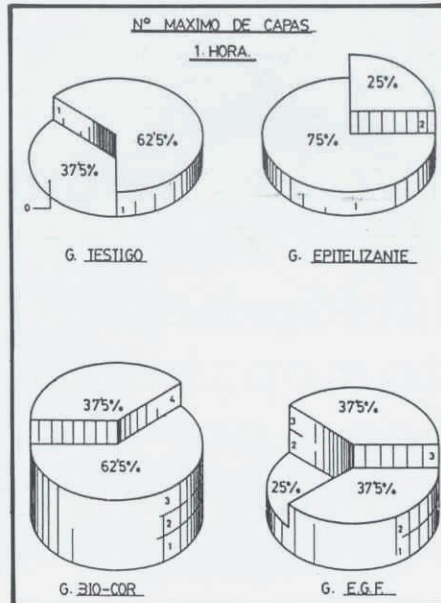


Figura 3: Número máximo de capas de epitelio a la hora y a las seis horas con expresión en porcentaje del número de casos alcanzado.

aunque desde luego menos que la lograda con el E.G.F. y el colágeno (foto 11).

Encontramos, que la utilización de materiales como el colágeno de esclerótica porcina (Bio-Cor) y el E.G.F.; pueden favorecer el proceso reparativo del epitelio y estroma corneal, siendo sustancias de empleo fácil, cómodo e inocuo a las dosis utilizadas y siempre que se respeten las indicaciones y precauciones de uso de dichos productos.

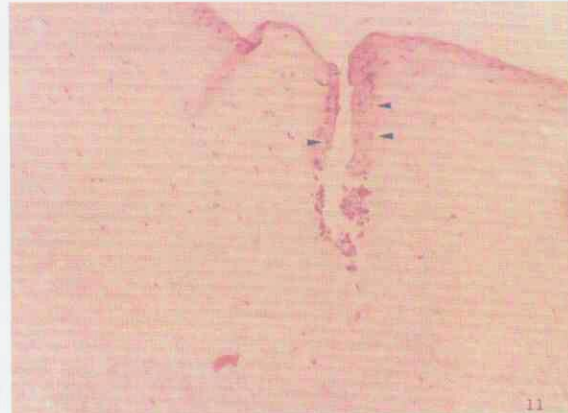


Foto 11.—P. Epitelizante 6 horas (20 × 10). Repitelización bilateral. Se ven 2-3 capas celulares. Mitosis (flechas). Al fondo: detritus celulares.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—FYODOROV S. N., DURNEV, V. V., Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. *Ann. Ophthalmol.* 1979, 11, 1:885-889.
- 2.—BORES L., MYERS, W., COWDEN J., Radial Keratotomy: An analysis of the American Experience. *Ann Ophthalmol.* 1981; 13:941-948.
- 3.—JESTER J., STEEL D., SALTZ J., MIYOSHIRO J., Radial Keratotomy in non human primates eyes. *Am. Jour. Ophthalmol.* 1981, 92:153-171.
- 4.—STEEL D., JESTER J., SALTZ J., VILLASEÑOR R., Modification of corneal curvature following Radial Keratotomy in primates. *Ophthalmology.* 1981, 88:747-754.
- 5.—SALADO F., ROSETY M., NAVEA A., Aportación Histoquímica a la Queratotomía Radial. Facultad de Medicina de Cádiz. *Revista D'OR de Oftalmología.* 1988, 1:57-59.
- 6.—MEDIN W., DAVANGER M., Wound healing of rabbit corneas in organ culture. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987, 65 (3) Jun: 257-262.
- 7.—JANET K., DEGG A. A., PERRY S., BINDER L., Wound healing after astigmatic keratotomy in human eyes. *Ophthalmology.* Oct. 1987, vol. 94, 10:1290-1298.
- 8.—THOFT R. A., FRIEND J., The X, Y, Z, hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983, 24:1442-1443.
- 9.—KHODADOUST A. A., SILVERSTEIN A. M., KENYON K. R., DOWLING J. E., Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 1968, 65:339-348.
- 10.—HANNA C., IRVIN E. S., Fate of cells in the corneal graft. *Arch. Ophthalmol.* 1962, 68:810-817.
- 11.—CROSSON C. E., KLYCE S. D., BEUERMAN R. N., Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A bisphasic process. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986, 27 (4):464-473.
- 12.—ZATO M. A., HERNANDEZ J. L., PALOMINO J. C., LLANES F., Manual práctico de Queratotomía Radial. CAPTA. Madrid. DLM. 30250. 1987.
- 13.—SING G., FOSTER C. S., Epidermal Growth Factor in alkali-burned corneal epithelial wound healing. *Am. J. Ophthalmol.* 1987, 103, 6:802-807.
- 14.—BRIGHTELL J. R., RIDDLE S. L., EIFERMAN R. A. y cols., Biosynthetic human E.G.F. accelerates healing of Neodecadron treated primate corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985, 26, 1:105-110.
- 15.—SAVAGE R., COHEN S., Proliferation of corneal epithelium induced by E.G.F. *Exp. Eye. Res.* 1973, 15:361-366.
- 16.—PETROUTSOS G., HACOMINIA A., PATEY Y., PHZ-102 (E.G.F.) et cicatrization de l'épithélium cornéen. *J. Fr. Ophthalmol.* 1983, 6, 12:959-962.
- 17.—OUTERÍÑO L. A., LOPEZ-JAMAR G., RODRIGUEZ DELGADO J. M., Evaluación de la eficacia del tratamiento con Epidermal Growth Factor (E.G.F.) en la repitelización corneal. Pendiente de publicación. *Rev. D'OR de Oftalmología.*
- 18.—AQUAVELLA J. V., MUSCO P. S., VEDA S., Therapeutic applications of a collagen bandage lens: A preliminary report. *CLAO. J.* 1988, J. 14:47-50.
- 19.—MARMER H. R., Therapeutic and protective properties of corneal collagen shields. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1988, vol. 14:469-499.
- 20.—UBELS J. L., EDELHAUSER H. F., FOLEY K. M. y cols., The efficacy of retinoic acid ointment for treatment of xerophthalmia and corneal epithelial wound. *Curr. Eye. Res.* 1985, 4(10):1049-1057.