

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

Micro-stent trabecular: estudio de su efecto en la dinámica del humor acuoso mediante fluorotofometría

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Yolanda Fernández Barrientos

Directores

Julián García Feijoó
José M^a Martínez de la Casa

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Oftalmología



**MICRO-STENT TRABECULAR, ESTUDIO DE SU
EFECTO EN LA DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO
MEDIANTE FLUOROTOFOMETRÍA**

**Memoria presentada por
Yolanda Fernández Barrientos**
para optar al grado de Doctor
Madrid 2012

**MICRO-STENT TRABECULAR, ESTUDIO DE SU
EFECTO EN LA DINÁMICA DEL
HUMOR ACUOSO MEDIANTE FLUOROTOFOMETRÍA**

Yolanda Fernández Barrientos

**Tesis Doctoral
Universidad Complutense de Madrid**

**MICRO-STENT TRABECULAR, ESTUDIO DE SU
EFECTO EN LA DINÁMICA DEL
HUMOR ACUOSO MEDIANTE FLUOROTOFOMETRÍA**

Yolanda Fernández Barrientos
Tesis Doctoral
Universidad Complutense de Madrid

DIRECTORES:
VºBº

Prof. Julián García Feijó
Catedrático de Oftalmología
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense,
Madrid

José Mª Martínez de la Casa
Profesor titular
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense,
Madrid

Julián García Feijoó, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director y tutor,

y

José M^a Martínez de la Casa, Profesor titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Complutense de Madrid, como co-director,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria de Tesis titulada "**Micro-stent trabecular, estudio de su efecto en la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría**" ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Yolanda Fernández Barrientos desde el año 2007 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación. Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, dos mil doce.

Fdo:

Prof. Julián García Feijoó
Catedrático de Oftalmología
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid

José M^a Martínez de la Casa
Profesor titular
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid

A mis padres, por la oportunidad que me han dado.

A Ernesto, por su apoyo.

ÍNDICE

1. ÍNDICE.....	7
2. AGRADECIMIENTOS.....	13
3. ABREVIATURAS.....	14
4. RESUMEN.....	17
5. PRINCIPALES APORTACIONES.....	21
6. INTRODUCCIÓN.....	23
Glaucoma.....	24
Definición.....	24
Epidemiología.....	26
Tipos de glaucoma.....	30
7. FISIOLÓGÍA Y DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO.....	41
Formación y composición del humor acuoso.....	45
Drenaje del humor acuoso.....	60
8. TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.....	87
Tratamiento médico.....	89
Trabeculoplastia láser.....	95
Tratamiento quirúrgico.....	96
Trabeculectomía.....	97
Macrotrabeculectomía.....	98
Esclerectomía profunda no perforante.....	99
Dispositivos de drenaje.....	103

Cirugía antiglaucomatosa mínimamente invasiva.....	105
9. BASES TEÓRICAS DEL FUNCIONAMIENTO DEL MICRO-STENT TRABECULAR GLAUKOS®	124
Descripción del modelo teórico.....	124
10.FLUOROFOTOMETRÍA DEL POLO ANTERIOR.....	145
Bases físicas de la fluorofotometría.....	147
Fluorofotometría del segmento anterior.....	153
11.ESTUDIO DE LA CÁMARA ANTERIOR.....	166
La cámara Scheimpflug.....	168
Pentacam.....	170
12.MICROCOPIA ENDOTELIAL.....	172
13.JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	179
Hipótesis de trabajo.....	180
Objetivos.....	182
14.MATERIAL Y MÉTODOS.....	185
MATERIAL.....	185
Diseño del estudio.....	186
Aparatos de exploración clínica.....	190
Agudeza Visual.....	191
Estudio del estadio de glaucoma.....	192
Exploración fluorofotométrica.....	193
Estudio de la cámara anterior mediante Pentacam.....	198
Estudio endotelial, estimación de parámetros.....	202
15 .MÉTODO.....	204

Protocolo clínico.....	204
Estudio preoperatorio.....	204
Estudio postoperatorio.....	207
Intervención quirúrgica.....	208
Protocolo de Yablonsky.....	213
Método para la estimación de la facilidad de salida trabecular..	219
Método estadístico.....	220
16. RESULTADOS.....	221
Tamaño muestral.....	222
Estudio de la presión intraocular.....	225
Estudio fluorofotométrico.....	226
Estudio de la presión intraocular.....	229
Tratamiento hipotensor.....	239
Estudio de la dinámica del humor acuoso.....	243
Facilidad de salida trabecular.....	243
Flujo del humor acuoso.....	250
Efecto predictivo de las diferentes variables a estudio.....	256
Análisis por patología glaucomatosa.....	257
Estudio de la cámara anterior.....	270
Estudio del endotelio corneal.....	273
Otros valores de interés.....	282
Resultados de la cirugía y sus complicaciones.....	284
17.DISCUSIÓN.....	289
Diseño del estudio.....	290
Aparatos de exploración clínica.....	294

Método estadístico.....	297
Micro-stent trabecular iStent Galukos®.....	298
Estudio de la dinámica del humor acuoso.....	298
Estudio de la eficacia hipotensora.....	305
Cirugía de catarata análisis de su efecto hipotensor.....	311
Seguridad de la cirugía.....	315
Estudio de la repercusión sobre el endotelio corneal.....	318
Valoración del efecto hipotensor de los diferentes tratamientos antiglaucomatosos.....	320
Tratamiento médico.....	321
Fármacos antiglaucomatosos.....	321
Trabeculoplastia láser.....	325
Tratamiento quirúrgico del glaucoma.....	326
Trabeculectomía.....	326
Macrotrabeculectomía.....	329
Esclerectomía profunda no perforante.....	332
Ex_PRESS.....	335
Viscocanalostomía.....	338
Canaloplastia.....	341
Trabectomo.....	344
Trabeculectomía ab interno mediante láser excimer.....	347
Implante intracanalicular Hydrus®.....	347
SOLX-Gold Shunt.....	348
Implante CyPass® micro-stent.....	349
Dispositivos de drenaje.....	349

18.- CONCLUSIONES.....	357
19.- BIBLIOGRAFÍA.....	360
20. - ANEXO I: Publicaciones internacionales.....	396
21.- ANEXO II: Publicaciones nacionales.....	397
22.- ANEXO III: Póster Internacional.....	398
23.-ANEXO III: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.....	399

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Julián García Feijoó un profesional e investigador ejemplar por su confianza.

Al Dr José María Martínez de la Casa su gran aportación a esta tesis ha hecho posible el desarrollo de este trabajo de investigación.

Al Profesor Julián García Sánchez por su contribución en mi formación como oftalmóloga.

Al Profesor José Manuel Benítez del Castillo y al Dr David Díaz Valle por su desinteresada ayuda en el aprendizaje del funcionamiento e interpretación del complejo fluorofotómetro.

A la Dra Cristina Fernández por el asesoramiento en los análisis estadísticos.

A la Dra Carmen Méndez Hernández por sus valiosos consejos para la elaboración de esta tesis.

A las Dras Mercedes Barrio Castellanos y Gema Olea Zorita por su gran ayuda y amistad en nuestro empeño común.

A aquellas personas sin cuya aportación esta Tesis probablemente nunca se hubiera acabado.

ABREVIATURAS

ACA- Anterior Chamber Angle.

ACD- Anterior Chamber Deepht.

ACV-Anterior Chamber Volume.

AGIS – Advanced Glaucoma Intervention Study.

CNTGS- Collaborative Normal Tension Glaucoma Study.

Ct- facilidad de salida del humor acuoso.

CV – Campo Visual.

DDG- Dispositivo de Drenaje.

Dp – Dioptrías.

dB – Decibelio.

DM – Defecto Medio.

DS – Desviación Estándar.

EMGT – Early Manifest Glaucoma Trial.

F- flujo del humor acuoso.

Fu- flujo de salida a través de la via uveoescleral.

5-FU- 5-Fluoracilo.

GN- Glaucoma Normotenso.

GPAA – Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

GPSX- Glaucoma pseudoexfoliatvo.

HTO – Hipertensión Ocular o hipertenso ocular.

IAC- Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica.

Ko- coeficiente de salida de fluoresceina de la cámara anterior.

MAVC-Máxima Agudez Visual Corregida.

MGLMR- Modelo General Lineal de Medidas Repetidas.

MMC- Mitomicina C.

MD – Defecto Medio.

MS – Sensibilidad Media.

OHTS – Ocular Hypertension Treatment Study.

PIO – Presión intraocular.

Pev- presión venosa episcleral.

PSD – Patrón de Desviación Estándar.

Va- volumen de la cámara anterior.

RESUMEN

Esta tesis doctoral estudia los cambios en la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría, la eficacia hipotensora y seguridad, del implante de 2 micro-stents trabeculares iStent de Glaukos® (Glaukos Corp, Laguna Hills, CA), en combinación con la cirugía de catarata.

El diseño del estudio clínico fue prospectivo y aleatorizado de evaluación clínica, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensos oculares, que iban a ser intervenidos de cirugía de catarata. Treinta y tres ojos, de 33 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos según un orden preestablecido que el observador desconocía en el momento de inclusión del paciente en la consulta. Los pacientes incluidos en el grupo 1 (n=17) fueron intervenidos de cirugía de catarata y 2 micro-stents trabeculares al final del procedimiento quirúrgico, y los pacientes incluidos en el grupo 2 (n=16) fueron únicamente intervenidos de cirugía de catarata.

El flujo del humor acuoso (F) y la facilidad de salida trabecular (Ct), se midieron mediante fluorofotometría (Fluorotron Master, Coherent, Palo Alto, CA) antes de la cirugía, al mes, a los 6 meses y a los 12 meses en ambos grupos. Las variables estudiadas para conocer la eficacia hipotensora del micro-stent trabecular en combinación con la cirugía de catarata fueron la presión intraocular (PIO) y el número de fármacos hipotensores antes de la cirugía, a las 24 horas postoperatorias, a las dos semanas, al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año en ambos grupos, en cada visita se realiza

una exploración oftalmológica completa. La seguridad del procedimiento quirúrgico se valoró mediante la descripción de las complicaciones postoperatorias observadas y la repercusión en el endotelio corneal de ambos procedimientos quirúrgicos mediante el estudio microscópico del endotelio corneal (microscopio especular modelo SP 2000P, Topcon Corporation). Se realizó un estudio de la cámara anterior mediante Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) en el preoperatorio, al mes, seis meses y al año del seguimiento, además de un estudio mediante campimetría (Octopus 301 G1, TOP; Haag Streit) preoperatorio, al mes, a los seis meses y al año del estudio.

Las características de ambos grupos a estudio fueron similares. Los 33 ojos de los treinta y tres pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, grupo 1: cirugía de dos micro-stents trabeculares y cirugía de catarata (n =17) y grupo 2: cirugía de catarata (n=16). Antes de la cirugía, los valores de F y Ct fueron similares en ambos grupos ($1,8 \pm 0,4$ y $1,7 \pm 0,8$ $\mu\text{l}/\text{min}$, $p = 0,18$; $0,12 \pm 0,03$ $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ y $0,13 \pm 0,1$ $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$, $p = 0,71$, respectivamente). Tras la cirugía no se observaron cambios en el valor de F entre los grupos, pero al año de la cirugía el valor de Ct se incrementó a $0,4 \pm 0,2$ $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ en el grupo 1 y $0,19 \pm 0,05$ $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ en el grupo 2 ($p = 0,02$). Una aproximación al incremento de Ct al año debido a la presencia de dos micro-stents trabeculares se puede estimar restando al incremento de Ct en el grupo 1 el aumento en Ct debido a la cirugía de catarata (grupo 2: $0,05$ $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$), $0,27$ $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$. Los descensos tensionales medios observados al año de seguimiento fueron también mayores en el grupo 1 frente al grupo 2 ($6,6 \pm 3$

mm Hg versus $3,9 \pm 2,7$ mm Hg; $p = 0,002$), al año el 64 % de los pacientes del grupo 1 presentaban PIO iguales o inferiores a 18 mm Hg frente un 36% en el grupo 2. La media en el número de medicaciones al año de seguimiento fue significativamente menor en el grupo 1 versus grupo 2 ($0,0$ vs $0,7 \pm 1,0$ respectivamente; $p = 0,01$). La densidad celular mostró un descenso significativo en ambos grupos tras la cirugía ($p < 0,001$) pero no se encuentran diferencias entre ambos grupos ($p = 0,01$); en esta serie se observó un incremento del ángulo de la cámara anterior de $12,7 \pm 3,34^\circ$, un aumento de $50,4 \pm 23$ mm³ en el volumen y una profundización de $0,66 \pm 0,17$ mm en la cámara anterior. Tras la cirugía, durante el seguimiento postoperatorio no se observaron descensos en la agudeza visual tampoco entre los grupos (AVL cc $1 \pm 0,2$, $p < 0,001$, $p = 1$).

Podemos concluir que el implante de dos micro-stent iStent de Glaukos® tras la cirugía de catarata, incrementa significativamente el flujo del humor acuoso desde la cámara anterior a los canales colectores, reduce la PIO, y disminuye el número de fármacos hipotensores necesarios al año, al compararlo con la cirugía de catarata aislada. Un seguimiento más largo y un mayor tamaño muestral, sería necesario para asesorar el efecto a largo plazo en la facilidad de salida del humor acuoso y poder extrapolar los resultados a la población general glaucomatosa. La cirugía mínimamente invasiva surge como una nueva opción terapéutica en el tratamiento de estadios iniciales y moderados del glaucoma y de la HTO, la búsqueda de nuevas opciones quirúrgicas a nivel del canal de Schlemm que no necesiten la formación de una

ampolla de filtración y puedan liberar al paciente de la dependencia del tratamiento tópico, mejorando el cumplimiento y la calidad de vida del paciente.

PRINCIPALES APORTACIONES

El efecto en la dinámica del humor acuoso del implante trabecular micro-stent Glaukos[®] ha sido hipotetizado en modelos teóricos y en segmentos anteriores de ojos humanos cadáver.

El estudio de la dinámica del humor acuoso in vivo, presenta varias limitaciones fundamentales: la necesidad de una extrema precisión en las medidas (trabajar con unidades del orden de microlitros) y la de que el método respete en lo posible la fisiología normal del ojo. La fluorofotometría del segmento anterior presenta frente a otros métodos una serie de ventajas: es inocua, respeta la fisiología ocular (excepto por la instilación de fluoresceína) y permite realizar tantas medidas como se desee. Además es considerablemente más precisa en sus medidas que las técnicas que utilizan otros marcadores (su límite de detección es de 0,6 nanogramos de fluoresceína en 1 ml de disolvente). Sus mayores inconvenientes son la laboriosidad del método (de hasta seis horas para obtener el valor del flujo del humor acuoso) y la necesidad de un aparataje complejo y caro. Estos motivos han sido los que han impedido una mayor difusión de la técnica.

Este estudio comprueba in vivo el efecto del implante trabecular micro-stent Glaukos[®] en la facilidad de salida y la producción del humor acuoso, así como la repercusión de la cirugía de cataratas en la modificación y normalización de estos parámetros a corto y medio plazo.

INTRODUCCIÓN

GLAUCOMA

DEFINICIÓN

La palabra “glaucoma” procede del término griego “glaukos” que significa color verde marino, color que adopta el ojo enfermo por el incremento persistente de la presión intraocular (PIO). El glaucoma engloba un grupo heterogéneo de enfermedades con un único denominador común: una neuropatía óptica que evoluciona hacia la ceguera. Es una enfermedad crónica, que provoca la pérdida progresiva de células ganglionares de la retina y de sus axones (cambios a nivel de la papila del nervio óptico: aumento de la excavación y adelgazamiento del rodete neuroretiniano); provocando la aparición de uno ó más escotomas que progresan en el tiempo (alteraciones del campo visual con unos patrones definidos)¹.

El principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad es el aumento de la presión intraocular, aunque otras causas han sido descritas². Así pues, el objetivo más inmediato de los mecanismos terapéuticos (médicos y/o quirúrgicos) será conseguir el control de la presión intraocular, para evitar la progresión del glaucoma.

Hay dos hipótesis fundamentales acerca de la etiopatogenia del daño glaucomatoso:

1. La teoría mecánica propone que la compresión de los axones contra la lámina cribosa, efecto directo de la PIO elevada, conduce a la muerte neuronal.
2. La teoría vascular sostiene que la irrigación de la papila óptica y la capacidad de sus vasos para autorregular la presión de perfusión están alteradas, causando una isquemia relativa que dificulta la nutrición de los axones y el flujo axoplasmático³.

Así pues, parece lógico pensar que el daño mecánico estará presente en pacientes con PIO elevada, y el daño isquémico predominará en pacientes con glaucoma normotensivo. Actualmente, se considera que ambos mecanismos contribuyen al desarrollo del daño glaucomatoso⁴.

La PIO está determinada por la proporción entre la producción y eliminación de humor acuoso. Su elevación es consecuencia fundamentalmente de un aumento en la resistencia a la eliminación de humor acuoso, el exceso de formación no es una causa significativa de elevación de la PIO. El humor acuoso es producido en el cuerpo ciliar mediante mecanismos dependientes e independientes de la PIO, y se elimina fundamentalmente a través de la malla trabecular, en un proceso dependiente de la PIO.

La mayor parte del humor acuoso sale del ojo mediante un mecanismo de flujo pasivo a través de dos vías situadas en el ángulo de la cámara anterior:

1. a través de malla trabecular, atravesando la pared interna del canal de Schlemm hacia su luz, y desde ahí hacia los canales colectores, las venas acuosas y la circulación venosa episcleral, en lo que se denomina la vía trabecular o convencional
2. a través de la raíz del iris, la malla uveal y la cara inferior del músculo ciliar, a través del tejido conjuntivo localizado entre los haces musculares y atravesando el espacio supracoroideo para salir desde allí a través de la esclera, en lo que se denomina la vía úveoescleral, posterior o no convencional.

No se ha determinado con exactitud si existen o no una reabsorción osmótica neta de parte del humor acuoso través de la úveal y por parte de la circulación venosa uveal⁵.

EPIDEMIOLOGÍA

La OMS estima que el glaucoma es la tercera causa de ceguera evitable en el mundo, y la segunda causa de ceguera en los países desarrollados. En el mundo hay 4,500.000 de personas ciegas secundariamente al glaucoma. En los países desarrollados se estima una prevalencia de la enfermedad en el 2% de la población normal, pudiendo alcanzar entre un 3% y un 4,7% por encima 70 años^{6,7,8,9,10}.

En Estados Unidos el Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPAA) constituye la segunda causa de ceguera permanente y es la principal causa entre los afroamericanos, donde la prevalencia se estima en torno al 6 – 8%¹¹. En 1991, en Estados Unidos, el coste anual del glaucoma se estimó en casi 3,000 millones de dólares, lo que nos da una idea del importante coste sociosanitario que acarrea esta enfermedad.

En España, la prevalencia entre la población de 50 a 60 años es del 1% al 2% aumentando al 3-4% en mayores de 70 años. En el estudio realizado en 1987 por la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE) y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) se determinó que el glaucoma era la 5ª enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5% de las cegueras¹².

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de glaucoma son varios: la elevación de la PIO, la edad, la raza, la existencia antecedentes familiares de glaucoma, la coexistencia de otras enfermedades oculares y sistémicas: miopía, hipertensión ocular, diabetes mellitus, hipertensión sistémica; el grosor corneal, la existencia de pseudoexfoliación y la morfología de la papila óptica son algunos de los más destacados.

La elevación de la PIO es, sin duda, el principal factor de riesgo para la aparición y para la progresión del glaucoma. Todos los autores coinciden en la existencia de una correlación positiva entre las cifras de presión intraocular y la progresión del Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPAA). Los grandes estudios multicéntricos (OHTS, EMTG, CIGTS, AGIS) han corroborado esta

hipótesis para cada uno de los estadios de la enfermedad glaucomatosa, al mismo tiempo que ha señalado el efecto beneficioso de la reducción de la PIO para disminuir la aparición de nuevos casos o para enlentecer o detener la progresión de los ya existentes^{13,14,15,16}.

Por otra parte, se ha demostrado que las fluctuaciones de presión intraocular, tanto en el ciclo de 24 horas como las existentes a medio y largo plazo, aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad. Los pacientes con glaucoma presenta mayores fluctuaciones de PIO que los sujetos sanos, y se ha demostrado que cuanto mayor es el rango de la fluctuación mayor es el riesgo de progresión de la enfermedad¹⁷.

El estudio sobre la hipertensión ocular (OHTS), mostró que la edad es uno de los factores a tener en cuenta en la conversión de hipertensión ocular a glaucoma¹⁸. Por otra parte, la edad influye en la evolución de la enfermedad, es decir, existe mayor progresión de la enfermedad entre los pacientes de mayor edad^{19,20,21}.

La paquimetría corneal debe ser considerada en la valoración de la PIO tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento del glaucoma¹⁸. Por otra parte, algunos autores consideran que simplemente constituye un factor de confusión a la hora de medir la PIO con los tonómetros de aplanación.

La raza constituye otro factor de riesgo de padecer glaucoma. La prevalencia de GPAA es mayor en los pacientes de raza negra. Por otra parte,

en estos pacientes, coexisten otra serie de factores de riesgo que podrían en parte explicar este hecho, pues presentan PIO más elevadas, córneas más finas y mayores excavaciones en lo que condicionaría una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso.

La pseudoexfoliación, es un factor de riesgo independiente de las mayores cifras de PIO que presentan estos pacientes. La existencia de pseudoexfoliación multiplica por dos el riesgo de conversión de hipertensión ocular a glaucoma²².

La miopía incrementa el riesgo de padecer glaucoma. Éste riesgo se incrementa cuanto mayor es el efecto refractivo. La existencia de excavaciones mayores en los pacientes miopes también podrían incrementar la predisposición al daño glaucomatoso^{23,24}.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma son la existencia de un traumatismo ocular previo, el uso de esteroides de forma prolongada, o el hipotiroidismo²⁵, probablemente porque inducen alteraciones en la malla trabecular. Además, se ha visto que aquellos individuos que sufren de migrañas tiene un mayor riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto, (especialmente glaucoma normotensivo²⁶); quizás la vasoconstricción que se asocia tanto a las migrañas como al síndrome de Raynaud pueden conllevar defectos de perfusión del nervio óptico con el mayor riesgo que ello conlleva de desarrollar una neuropatía óptica de tipo glaucomatoso.

En la actualidad se considera que el 50% de los pacientes afectados de glaucoma se encuentran sin diagnosticar.

TIPOS DE GLAUCOMA

Clasificamos los diferentes tipos de glaucoma en base al mecanismo que lo desencadena. Así pues, diferenciamos tres grandes grupos: Glaucoma de Ángulo Abierto, Glaucoma de Ángulo Cerrado, y Glaucoma Congénito. Dentro de cada grupo encontramos diferentes subgrupos en función de los diferentes mecanismos que desencadenen la enfermedad.

- **1.- Glaucoma de Ángulo Abierto:**

El glaucoma de ángulo abierto representa más del 94% del glaucoma en el mundo occidental, su prevalencia aumenta con la edad. La principal causa para el desarrollo de este tipo de glaucoma son las alteraciones del flujo de salida a nivel de la malla trabecular. Existen varios subtipos:

1.1.- Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA): de causa desconocida, se inicia a partir de los 35 años de edad, es asintomático hasta que la pérdida del campo visual es avanzada. La PIO está por encima de 21 mm Hg, la papila presenta un aumento de la excavación con defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas, difusos o localizados, en el campo visual hay diferentes tipos de defectos en función del grado de progresión de la

enfermedad. Mediante gonioscopia se evidencia un ángulo de cámara anterior abierto sin goniodisgenesias.

1.2.- Glaucoma Normotensional (GNT): similar al GPAA pero cursa con presiones intraoculares por debajo de 22 mm Hg.

1.3.- Glaucoma Juvenil: se inicia entre los 10 y los 35 años de edad. Puede haber antecedentes familiares. Se han identificado genes asociados con el glaucoma primario juvenil en el cromosoma 1 (1q21-q31) y MYOC.

1.4.- Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto: en estos glaucomas es el ángulo de cámara anterior debe estar abierto en más de 270°. La clasificación se basa en los mecanismos fisiopatológicos.

1.4.1.- Glaucoma Pseudoexfoliativo (GPSX): el acúmulo de material pseudoexfoliativo, proteína anormal fibrino-granular, y de pigmento en la malla trabecular, disminuyen el flujo de humor acuoso a través de la vía trabecular. El material pseudoexfoliativo se ha identificado en la conjuntiva y otras localizaciones extraoculares. Se desconoce la causa de que algunos ojos con pseudoexfoliación no desarrollen glaucoma. Generalmente se inicia por encima de los 60 años, la afectación suele ser bilateral y asimétrica. Al examen con lámpara de hendidura, se evidencia material exfoliativo en el reborde pupilar y en la superficie de la cápsula anterior del cristalino respetando la zona central. Se asocia frecuentemente con catarata nuclear, pérdida de pigmento en iris central y medio, y presencia de gránulos de pigmento en el ángulo, que

pueden formar una línea ondulante anterior a la línea de Schwalbe, denominada línea de Sampaolesi. Estos pacientes pueden presentar debilidad zonular con facodonesis y ocasionalmente subluxación del cristalino.

1.4.2.- Glaucoma Pigmentario: este tipo de glaucoma presenta depósitos de gránulos de melanina en la malla trabecular que disminuyen la salida de humor acuoso a través de la misma. La teoría del bloqueo pupilar inverso describe que en estos pacientes el iris se comporta como una válvula causando una mayor PIO en la cámara anterior que en la posterior, provocando un abombamiento periférico del iris hacia atrás. Así, el roce entre la zónula y la superficie posterior del iris, liberaría los gránulos de pigmento que secundariamente obstruyen la malla trabecular. El inicio de esta enfermedad es típicamente entre la tercera y la quinta década de la vida. Representa entre 1-1,5% del total de los casos de glaucoma, siendo más frecuente en caucásicos y en varones miopes. La presión intraocular presenta de manera característica grandes variaciones, aumentando significativamente tras el ejercicio físico, la dilatación pupilar o el parpadeo. A la exploración mediante lámpara de hendidura se evidencia la presencia de pigmento disperso sobre el endotelio corneal, describiendo una forma de huso vertical central característica (huso de Krukenberg), la cámara anterior es profunda, con atrofia del epitelio pigmentario del iris en media periferia describiendo un patrón radial, visible mediante retroiluminación. Además, podemos encontrar pigmento disperso en la malla trabecular, la línea de Schwalbe y en el ecuador del cristalino. El examen mediante biomicroscopía ultrasónica es a menudo útil en el diagnóstico del bloqueo pupilar inverso.

1.4.2.- Glaucoma Facolítico: la liberación de proteínas del cristalino de una catarata madura o hípermadura con cápsula intacta provoca la obstrucción de la malla trabecular elevando secundariamente la PIO. Cuando las partículas del cristalino son liberadas secundariamente a una cirugía de catarata o por un traumatismo, hablamos de **Glaucoma por partículas del cristalino**. Por otra parte, en el **Glaucoma Facoanafiláctico**, la obstrucción de la malla trabecular se produce por células inflamatorias debido a una reacción de hipersensibilidad contra las proteínas del cristalino secundariamente a una sensibilización previa del sistema inmune en la cirugía de catarata previa del ojo contralateral.

1.4.3.- Glaucoma asociado a hemorragia intraocular: los glóbulos rojos (celulas fantasma) de una hemorragia vítrea antigua, del iris tras un trauma o cirugía intraocular obstruyen la malla trabecular elevando secundariamente la PIO.

1.4.4.- Glaucoma uveítico: la inflamación a nivel de la úvea anterior e intermedia puede provocar en los primeros días una hipotensión por el descenso de producción de humor acuoso debido a la inflamación a nivel del cuerpo ciliar, sin embargo posteriormente la malla trabecular se obstruye por el acumulo de células inflamatorias, precipitados y detritus. Si la inflamación se planifica puede llegar a producirse la cicatrización secundaria y luego vascularización del ángulo camerular. También puede aparecer glaucoma por cierre angular secundario a sinequias.

1.4.5.- Glaucoma secundario a tumores intraoculares: la salida del humor acuoso se reduce por la presencia de tumores intraoculares de segmento anterior primarios o secundarios debido a la compresión del tumor a nivel de la malla trabecular y o canales de salida. La inflamación, hemorragia, necrosis del tumor y dispersión pigmentario secundarias al tumor también puede provocar las obstrucción de la malla trabecular.

1.4.6.- Glaucoma asociado a desprendimiento de retina: aunque esta entidad se asocia generalmente con hipotensión ocular, la presencia de neovasos, retinopatía proliferativa, cicatrización, dispersión pigmentaria e inflamación secundarios al desprendimiento de retina pueden causar un incremento en la PIO por alteración del flujo de salida a través de la malla tabecular.

1.4.7.- Glaucoma de ángulo abierto debido a trauma ocular: la inflamación, obstrucción por glóbulos rojos y detritus, glaucoma inducido por el cristalino, cicatrización y recesión angular pueden estar presentes tras un traumatismo ocular.

1.4.8.- Glaucoma secundarios de ángulo abierto iatrogénicos: el tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos a altas dosis y por tiempo prolongado inducen cambios en la sustancia trabecular extracelular (glicoproteínas) disminuyendo la facilidad de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular, la elevación de la PIO suele ser reversible tras la

retirada de los corticoides. Otros procedimientos como el láser y cirugía oculares pueden desencadenar incrementos tensionales.

1.4.9.- Glaucoma secundario de ángulo abierto causado por enfermedades extrabulbares: el aumento de la presión venosa episcleral disminuye el drenaje flujo de humor acuoso a través de la vía trabecular y úveoescleral, elevando secundariamente la presión intraocular. Varias causas episclerales, orbitarias o generales podrían originar este tipo de glaucoma.

• **2.- Glaucoma de ángulo cerrado:**

Aproximadamente el 5% de todos los glaucoma, su prevalencia aumenta en la raza asiática. La obstrucción mecánica de la malla trabecular por la raíz del iris desencadena este tipo de glaucoma. Clínicamente se dividen en formas agudas y en formas crónicas; por otra parte, podemos diferenciar glaucoma por cierre angular primario y glaucoma por cierre angular secundario.

2.1.- Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado (GPAC): varios mecanismos pueden provocar el cierre angular, en la mayoría de los casos coinciden dos ó más de ellos. En la mayoría de los GPAC se produce un bloqueo a nivel pupilar del paso del humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior, la presión de la cámara posterior será entonces mayor que la presión en la cámara anterior, el iris periférico se abomba hacia delante entrando en contacto con la malla trabecular y la línea Schwalbe causando en

pocas horas incrementos tensionales de hasta 50-80 mm Hg. En el mecanismo de iris-plateau el cierre angular se produce tras dilatar la pupila, la base del iris se apelotona a nivel del ángulo y bloquea la salida de humor acuoso, generalmente coexiste con el mecanismo de bloqueo pupilar. Por otro lado, en raras ocasiones, los procesos ciliares pueden entrar en contacto con el ecuador del cristalino y/o el diafragma zónulo-capsular, causando una alteración en la dirección del flujo del acuoso hacia el vitreo, secundariamente el diafragma cristalino/iris es desplazado hacia delante y obstruye el ángulo camerular. A continuación se describen los diferentes tipos de GPAC:

2.1.2.- Glaucoma Agudo de Ángulo Cerrado: clínica se desencadena de forma brusca con una PIO muy elevada (50-80 mm Hg), es característica la visión borrosa, halos alrededor de las luces, dolor de intensidad variable en función del nivel de PIO, a veces existe un cuadro vagal acompañante (nauseas, vómitos, palpitaciones, retortijones, bradicardia o arritmia). A la exploración, encontramos una agudeza visual disminuida, edema corneal, cámara anterior periférica poco profunda o plana, un ángulo cerrado en 360°, pupila en midriasis medida, congestión venosa e inyección ciliar, edema de papila con congestión venosa y hemorragias en astillas, y aunque la papila suele ser normal puede presentar excavación glaucomatosa.

2.1.3.- Glaucoma Subagudo de Ángulo Cerrado (bloqueo intermitente): similar al cuadro anterior pero con manifestaciones clínicas más leves, se resuelve espontáneamente.

2.1.4.- Glaucoma Crónico de Ángulo Cerrado: existencia de sinequias iridocorneales periféricas permanentes.

2.2.- Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado: este tipo de glaucoma también se subdivide en formas agudas y crónicas. Existen múltiples causas que secundariamente provocan un cierre angular, en ocasiones irreversible.

2.2.1.-Glaucoma por cierre angular secundario con bloqueo pupilar: diferentes mecanismos como el engrosamiento del cristalino, una luxación anterior de la lente, sinequias posteriores, protrusión de la superficie vítrea o de aceite de silicona intravítrea en afaquia, microesferofaquia, bloqueo pupilar inducido por mióticos, o por una lente intraocular de cámara anterior o de cámara posterior dislocada hacia la delante; empujan la raíz del iris hacia delante provocando la oclusión del ángulo.

2.2.2.-Glaucoma por cierre angular secundario con mecanismo de “tracción” anterior, sin bloqueo pupilar: diferentes situaciones patológicas (glaucoma neovascular, síndrome irido-córneo-endotelial, goniosinequias, cirugía del segmento anterior o trauma penetrante, inflamación, trabeculoplastia láser argón, aniridia, distrofia polimorfa posterior) pueden desarrollar membranas de diferente etiología (neovascular, endotelial, epitelial, fibrosa o inflamatoria) y una tracción anterior del iris o de la propia membrana, que progresivamente causa una obstrucción de la malla trabecular.

2.2.3.- Glaucoma por cierre angular unitario con mecanismo de “empuje” posterior, sin bloqueo pupilar: el iris es desplazado de atrás hacia delante causando un cierre angular, la etiología puede ser muy diversa: una rotación del cuerpo ciliar e iris hacia delante debido a una dirección acuosa inadecuada (como ocurre en el glaucoma maligno); la presencia de quistes en el iris y el cuerpo ciliar, así como tumores intraoculares; el aceite de silicona o el gas implantados en cámara vítrea, o la existencia de un desprendimiento coroideo.

• **3.- Glaucoma congénito:**

Representa aproximadamente el 1% de la prevalencia total de esta enfermedad. El desencadenante más importante de este tipo de glaucoma es una disgenesia a nivel del ángulo iridocorneal, que disminuye el flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular. En función de la localización anatómica de la anomalía se diferencian dos grupos: Trabeculo-disgenesias (bupftalmos simples) y disgenesias irido-trabeculares o irido-corneotrabeculares, que no siempre resultan en glaucoma. Muy raramente, el glaucoma congénito puede ser secundario a sinequias formadas en los 18 primeros meses de vida. Por otra parte, otras anomalías congénitas pueden desencadenar esta enfermedad.

La Sociedad Europea de Glaucoma clasifica el glaucoma congénito en:

3.1.- Glaucoma Congénito Primario: se inicia desde el nacimiento al segundo año de vida. Habitualmente es esporádico, no hay antecedentes familiares, no obstante un 10% de los pacientes presentan una herencia recesiva con penetración variable, es más frecuente en varones (65%). Se han identificado alteraciones cromosómicas específicas en 1p36 y 2q21. La clínica habitual es fotofobia, lagrimeo, blefaroespasmos y frotamiento del ojo u ojos afectados. A la exploración la PIO bajo sedación es elevada, el diámetro corneal mayor de 11 mm (bupftalmos), edema corneal con rupturas de la membrana de Descemet, y un aumento difuso de la excavación del nervio óptico secundario a la distensión a ese nivel por la elevada presión intraocular, que puede ser reversible si se consigue controlar la PIO. A la exploración mediante gonioscopia se observa un ángulo abierto, con estructuras pobremente diferenciadas con trabeculodisgenesias (membrana de Barkan, etc) y la inserción anterior de iris.

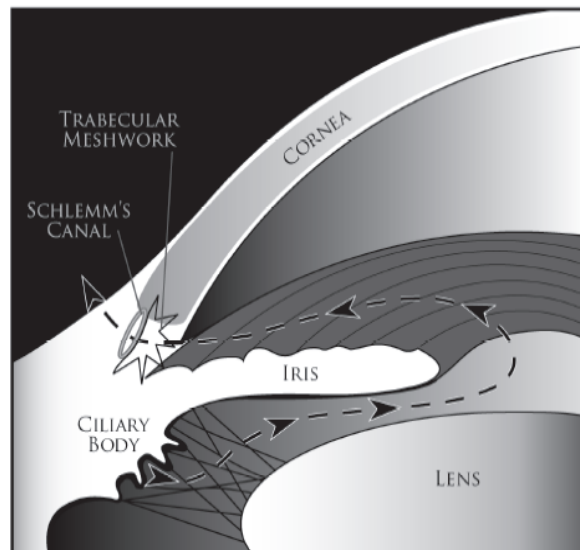
3.2.- Glaucoma infantil primario: su etiología y herencia es similar a la del glaucoma congénito primario, se inicia entre el tercero y el décimo año de vida. Los signos y síntomas característicos serían: ausencia de dolor, cuando se presenta es de forma tardía con pérdida de campo visual sintomática, PIO por encima de 24 mm Hg, el diámetro corneal es menor de 11 mm (sin bupftalmos ni edema corneal), aumento de la excavación del nervio óptico con daño difuso del anillo neuroretiniano y los hallazgos mediante gonioscopia son similares a los que encontramos en el glaucoma congénito primario.

3.3.- Glaucoma asociado a anomalías congénitas: la presencia de anomalías congénitas que afectan a estructuras oculares como el iris (aniridia), la vía úveoescleral (síndrome de Sturge-Weber), el tamaño corneal (microcórnea) u ocular (microftalmos), la persistencia del vítreo primario (vítreo hiperplásico persistente), el Síndrome de Axenfeld-Rieger, la Anomalía de Peter, etc desencadenan secundariamente un glaucoma. Además alteraciones sistémicas como la neurofibromatosis, el Síndrome de Marfan, el Síndrome de Pierre Robin, la homocistinuria, el Síndrome de Lowe, la rubéola, ciertas anomalías cromosómicas y el Síndrome del pulgar ancho, pueden desencadenar glaucoma.

3.4.- Glaucoma secundario en niños: retinoblastoma, traumatismo ocular, otros.

FISIOLOGÍA Y DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

En el ojo sano, la resistencia frente al humor acuoso genera una presión intraocular de alrededor de 15 mm Hg, que es necesaria para el globo ocular tenga la configuración y propiedades ópticas adecuadas. El humor acuoso circulante facilita la nutrición de la córnea y el cristalino, estructuras que deben ser transparentes y que carecen de vasos sanguíneos, y de la malla trabecular. Además proporciona un medio transparente e incoloro de índice de refracción 1,33332 entre la córnea y el cristalino, de forma que constituye un componente importante del sistema óptico del ojo²⁷. Las características anatómicas básicas del segmento ocular anterior del primate y las vías normales del flujo del humor acuoso se ilustran de forma esquemática de las figuras.



La Figura 1.- Esquema ilustrativo de la vía trabecular convencional. El humor acuoso se forma en el cuerpo ciliar y fluye (flechas negras y líneas entrecortadas) desde el polo posterior a través de la pupila en la cámara anterior. Desde donde pasa a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm, y posteriormente a través de los canales colectores hacia las venas episclerales.

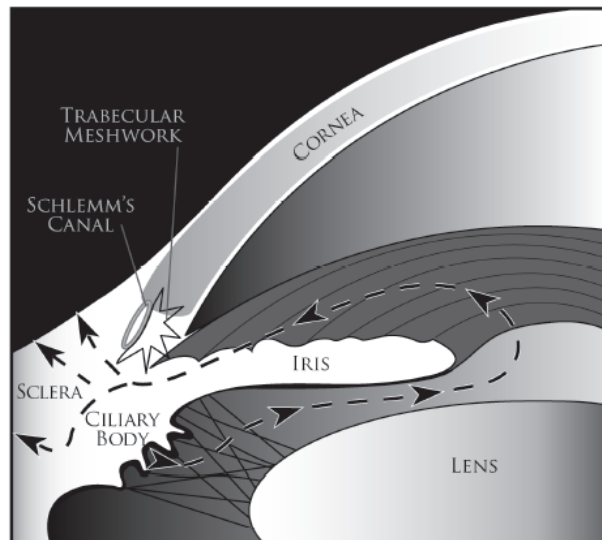


Figura 2.- Esquema ilustrativo de la vía uveoescleral, no convencional. El humor acuoso se produce en el cuerpo ciliar, desde la cámara posterior fluye hacia la cámara anterior a través de la pupila, y luego (flechas negras y líneas discontinuas) a través de la raíz del iris y la cara anterior del cuerpo ciliar, al músculo ciliar y el espacio supracoroideo, alcanzando cualquiera de las venas en la coroides o esclera a través de los poros del tejido episcleral.

El humor acuoso se segrega en el epitelio ciliar que reviste los procesos ciliares y se introduce en la cámara posterior. Después, el humor acuoso fluye alrededor del cristalino y a través de la pupila hacia la cámara anterior. En la cámara anterior existe un flujo de convección en dirección inferior hacia la córnea, en donde la temperatura es más baja, en dirección superior hacia el cristalino, donde la temperatura es mayor (este fenómeno se observa clínicamente en las situaciones en las que existen partículas en la cámara anterior, por ejemplo, células). La mayor parte del humor acuoso sale del ojo mediante un mecanismo de flujo pasivo a través de dos vías situadas en el ángulo de la cámara anterior:

- 1.- A través de malla trabecular, atravesando la pared interna del canal de Schlemm hacia su luz, y desde ahí hacia los canales

colectores, las venas acuosas y la circulación venosa episcleral, en lo que se denomina la vía trabecular o convencional.

2.- A través de la raíz del iris, la malla uveal y la cara inferior del músculo ciliar, a través del tejido conjuntivo localizado entre los haces musculares y atravesando el espacio supracoroideo para salir desde allí a través de la esclera, en lo que se denomina la vía úveoescleral, posterior o no convencional.

No se ha determinado con exactitud si existen o no una reabsorción osmótica neta de parte del humor acuoso través de la úvea y por parte de la circulación venosa uveal²⁸.

En los individuos jóvenes de diferentes especies de monos, el drenaje de acuoso total se distribuye de manera más o menos homogénea entre las dos vías^{29,30}. En otras especies varía desde un 3-8 % en conejos³¹ hasta un 80 % en ratones³².

En el ojo humano sano no existe una cuantificación adecuada de la vía uveoescleral, no existen métodos directos, no invasivos para su determinación. Los diferentes estudios publicados no encuentran una cifra unánime, variando entre un 4 % y un 60 %^{33,34}. Las estimaciones de la facilidad de salida por la vía uveoescleral en los distintos ensayos clínicos, son cálculos basados en la ecuación modificada de Goldmann³⁵. En humanos, sólo hay un estudio que cuantifica de forma directa el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral mediante la perfusión de albúmina asociada a I¹³¹ en doce ojos

con tumores del segmento posterior previa a la enucleación, cuantificando el trazador depositado en uvea y esclera³⁶. En dos ojos que no recibieron tratamiento hipotensor, el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral representó un 4 % y en 14 % respectivamente.

Recientemente Toris C et al, mediante métodos indirectos, han demostrado que las personas sanas de al menos 60 años el flujo úveoescleral de salida (Fu) está significativamente disminuido en comparación con el que presentan las personas de 20-30 años ($1,10 \pm 0,81$ frente a $1,52 \pm 0,81$ $\mu\text{l}/\text{min}$; $p = 0,009$)³⁷. De la misma manera, en los monos *Macaca mulatta* mayores de 25 años (el equivalente humano es una persona mayor de 62 años), el Fu presenta una disminución todavía más espectacular ($0,02 \pm 0,06$ frente a $0,42 \pm 0,08$ $\mu\text{l}/\text{min}$)³⁸. A través de la córnea, de la vasculatura del iris y de la interfase vítreo-retiniana existe un flujo iónico, pero no un movimiento neto significativo de líquido³⁹.

Los reflejos adrenérgicos y colinérgicos desempeñan un papel importante en la formación y el drenaje del humor acuoso, tanto en la secreción fisiológica normal como el tratamiento del glaucoma, y cada vez que se tienen más datos acerca de la existencia de otros mecanismos relacionados con la serotonina, la dopamina, la adenosina y, en especial, las prostaglandinas.

FORMACIÓN Y COMPOSICIÓN DEL HUMOR ACUOSO

Fisiología de la formación del humor acuoso

Hasta principios del siglo XX, el humor acuoso se consideraba un líquido sin movimiento⁴⁰. Sin embargo, desde entonces se ha demostrado que este líquido está en continuo formación y drenaje, y se han descrito las zonas anatómicas de drenaje (canal de Schlemm, canales colectores, venas acuosas, intersticio del músculo ciliar).

Hay tres procesos fisiológicos que contribuyen a la formación y composición química del humor acuoso:

- Difusión.
- Ultrafiltración.
- Secreción activa.

Los dos primeros procesos son de tipo pasivo y no requieren una participación celular activa.

La difusión de solutos a través de las membranas celulares tiene lugar a favor de un gradiente de concentración; las sustancias con coeficientes de liposolubilidad elevados pueden atravesar con facilidad las membranas biológicas y se desplazan fácilmente mediante este mecanismo.

El término ultrafiltración se utiliza para describir la mayor parte del flujo de plasma sanguíneo a través del endotelio capilar ciliar fenestrado y hacia el

estroma ciliar, se puede incrementar mediante el aumento de la fuerza hidrostática. Los procesos de difusión y de ultrafiltración son los responsables de la formación del reservorio del ultrafiltrado plasmático en el estroma, a partir del cual se originan humor acuoso de la cámara posterior (mediante la secreción activa a través del epitelio ciliar).

La difusión y la ultrafiltración son responsables de la acumulación de ultrafiltrante de plasma en el estroma, detrás de las uniones estrechas del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar.

La secreción activa, se cree que es el principal contribuyente a la producción de humor acuoso, requiere un consumo de energía, por lo general aportada por la hidrólisis de adenosintrifosfato (ATP). La energía se utiliza para la secreción de sustancias en contra de gradiente de concentración. El transporte activo y dependiente de energía del Na^+ hacia la cámara posterior por parte del epitelio ciliar no pigmentado, da lugar a un movimiento del H_2O desde el estroma hacia la cámara posterior.

Aunque existe una controversia acerca de los efectos cuantitativos relativos de la ultrafiltración y de la secreción activa, parece cierto el hecho de que en condiciones normales la secreción activa representa quizá el 80-90% de la producción total del humor acuoso. Así, las alteraciones moderadas en la presión arterial sistólica y en el flujo sanguíneo de los procesos ciliares tienen un efecto muy escaso sobre la tasa de formación del humor acuoso. Además, Bill A, observó que las fuerzas hidrostáticas y osmóticas existentes a través de

la interfase epitelio ciliar-humor acuoso posterior favorecen la reabsorción pero no la secreción del humor acuoso^{39, 41}.

La secreción activa es casi insensible a la presión para una PIO fisiológica. Sin embargo, el componente de ultrafiltración de la producción del humor acuoso es sensible a las modificaciones de la presión intraocular, y disminuye cuando ésta aumenta. Este fenómeno es cuantificable y se ha denominado facilidad de entrada o seudofacilidad (C_{ps}). Éste último término se ha aplicado debido a que la disminución del flujo de entrada inducida por la presión aparece como un incremento del flujo de salida cuando se utilizan técnicas como la tonografía y la perfusión con presión constante para determinar la facilidad del flujo de salida. Aunque las mediciones muestran variaciones, la seudofacilidad en el ojo no inflamado del mono y del ser humano constituye un porcentaje pequeño de la facilidad total^{42,43}.

En la mayoría de las especies de mamíferos, la constante de recambio del humor acuoso en la cámara anterior es de alrededor de 0,01 a 0,012 por min^{-1} lo que indica que la tasa de formación y drenaje del humor acuoso es de aproximadamente el 1,0- 1,5 % del volumen de la cámara anterior por minuto^{-1} . Esta situación también tiene lugar el ojo humano sano, en el que la tasa de formación del humor acuoso es de alrededor de 2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ ³⁷. La producción de humor acuoso sigue un ciclo circadiano, siendo su formación más elevada por la mañana que por la noche.

A continuación describimos las variaciones diurnas en la producción de humor acuoso, determinadas mediante fluorofotometría⁴⁴:

- Mañana 3 μ l/min.
- Tarde 2,4 μ l/min.
- Noche 1,53 μ l/min.

El mecanismo que controla este ciclo es poco conocido, el efecto de la epinefrina circulante sobre el cuerpo ciliar podría estar relacionado.

COMPOSICIÓN DEL HUMOR ACUOSO

La composición del humor acuoso es diferente de la de la del plasma debido a la presencia de una barrera mecánica epitelial/endotelial hematoacuosa, y a la existencia de un transporte activo para diversas sustancias orgánicas e inorgánicas por parte del epitelio ciliar. Las principales diferencias son las menores concentraciones de proteínas y las mayores concentraciones de ascorbato en el humor acuoso en comparación con el plasma (200 veces menores y 20 veces mayores, respectivamente). La elevada concentración de ascorbato puede ser útil para proteger las estructuras oculares anteriores de la lesión oxidativa inducida por luz ultravioleta. Cuando la concentración de proteínas en el humor acuoso aumenta muy por encima de su valor normal de 20 mg/100 ml, como ocurre en las uveítis la dispersión resultante de la luz (efecto tyndall) hace visible el haz de la de la lámpara de hendidura cuando atraviesa la cámara anterior (un fenómeno denominado turbidez o flare).

En el humor acuoso también suele haber cantidades elevadas de lactato, posiblemente debido a la actividad glucolítica del cristalino, la cornea y otras estructuras oculares.

Otros compuestos o iones que existen a niveles elevados en humor acuoso, frente a los del plasma, son el cloro y ciertos aminoácidos^{45,46}.

BARRERA HEMATOACUOSA

La barrera hematoacuosa (BHA) es un concepto funcional más que una estructura bien definida, que permite explicar el grado de restricción relativa del desplazamiento de diversos solutos desde la vasculatura ocular hacia el humor acuoso. Los capilares de los procesos ciliares y de la coroides son fenestrados, pero las superficies interdigitadas del epitelio pigmentario retiniano y del epitelio no pigmentario de los procesos ciliares, respectivamente, están unidas entre sí por uniones estrechas (zónula ocludens) y constituyen una barrera eficaz frente a las sustancias de peso molecular intermedio y alto, como las proteínas⁴⁷. El endotelio de la porción interna del canal de Schlemm también presenta este tipo de uniones intercelulares, lo que impide el movimiento retrógrado de los solutos y del líquido desde la luz del canal hacia la malla trabecular y la cámara anterior^{48,49}. En el iris y la retina los capilares son de tipo no fenestrado e impermeable, por lo que no encontramos este tipo de uniones estrechas⁴⁷. Podemos considerar que la BHA está constituida por las uniones estrechas del epitelio no pigmentario de los procesos ciliares, por el endotelio de la porción interna del canal de Schlemm, por la vasculatura del iris y por los

sistemas de transporte activo hacia el exterior existentes en los procesos ciliares. Un concepto más universal de la BHA debe tener en cuenta el movimiento de las moléculas más pequeñas, de las sustancias liposolubles y del H_2O hacia el interior del ojo⁵⁰.

En caso de rotura de la BHA por traumatismos, enfermedades o efectos farmacológicos, los componentes plasmáticos entran en el humor acuoso. Aumenta el movimiento neto de líquido desde la sangre al humor acuoso, pero también lo hace su dependencia de la PIO (seudofacilidad, C_{ps}). La facilidad total (C_{tot}), determinada mediante técnicas de modificación de la presión intraocular, no permite distinguir la seudofacilidad de la facilidad total, por tanto el componente de seudofacilidad se registra de manera errónea como un incremento de la facilidad total (de ahí el término seudofacilidad), subestimándose la intensidad de la lesión de las vías de drenaje. En estas circunstancias, el aumento de la seudofacilidad proporciona una cierta protección frente al incremento súbito de la PIO, a medida que aumenta la presión intraocular, la entrada del humor acuoso por ultrafiltración queda suprimida en parte, lo que disminuye (pero no elimina por completo) una elevación más intensa de la PIO^{51,52}. Además, el proceso inflamatorio que tiene lugar durante la rotura de la BHA da lugar a una reducción de la secreción activa de humor acuoso, posiblemente al alterar los mecanismos de transporte activo⁵³. Esta alteración, puede dar lugar a una hipotonía ocular a pesar de que la afectación de las vías de salida del flujo (a causa del bloqueo que induce las proteínas plasmáticas en la malla trabecular). La liberación de prostaglandinas durante la inflamación puede contribuir a la hipotonía e incrementar la salida

del humor acuoso a través de la vía uveoescleral⁵⁴. Sin embargo, cuando se elimina el estímulo lesivo, el cuerpo ciliar puede recuperarse antes que la malla trabecular, dando lugar a la normalización de la tasa de formación de humor acuoso en una situación en la que, al seguir afectadas las vías de salida del flujo, se produce una elevación de la presión intraocular, tal como demuestra mediante la ecuación modificada de Goldmann³⁵.

$$PIO = [(F - Fu) / C \text{ trab}] + P \text{ ev}$$

Donde:

- F = formación del humor acuoso.
- C_{trab} = Facilidad de flujo de salida desde la cámara anterior a través de la malla trabecular y del canal de Schlemm.
- PIO = Presión intraocular.
- P_{ev} = Presión venosa episcleral (la presión que debe vencer el humor acuoso que sale de la cámara anterior a través de la vía trabecular-canalicular).
- Fu = Flujo de salida úveoescleral⁵⁵.

TRANSPORTE ACTIVO

Los procesos ciliares realizan al transporte activo de diversos compuestos y de iones, para sacarlos o expulsarlos del ojo, es decir los desplazan desde el humor acuoso o el humor vítreo hasta la sangre, en contra del gradiente de concentración. Éstos sistemas son similares a los de los túbulos renales y satisfacen todos los criterios de transporte activo: saturabilidad, dependencia de la energía y la temperatura, cinética de Michaelis-Menten, inhibición por ouabaína y probendecida, etc^{56,57}. Además, existe otro sistema que puede eliminar de manera activa del humor acuoso el yoduro inyectado, similar al transporte de yoduro de las glándulas tiroideas y salivales⁵⁸. El efecto fisiológico de estos sistemas extracción se desconoce, algunos investigadores

han sugerido que estos mecanismos extracción pueden ser útiles para retirar del ojo sustancias biológicamente activas, que no son necesarias y que pueden ser perjudiciales.

Se supone que todos los sistemas de transporte (de extracción y captación) se localizan en el epitelio no pigmentario del cuerpo ciliar.

FARMACOLOGÍA Y REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN Y COMPOSICIÓN DEL HUMOR ACUOSO

Las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas presentes en el cuerpo ciliar se originan en las ramas de los nervios ciliares posteriores largos y cortos^{59,60}. Estas fibras nerviosas son miélicas y amielínicas.

Las fibras parasimpáticas se originan en el núcleo de Edinger-Westphal del III par craneal, discurren junto con la división inferior de este nervio en la órbita y establecen sinapsis con el ganglio ciliar⁵⁰. Las fibras nerviosas que se originan en el ganglio pterigopalatino liberan óxido nítrico y péptido intestinal vaso activo para incrementar el flujo sanguíneo coroideo en ratas⁶¹. Estas fibras inervan la conjuntiva, limbo y algunas zonas de la coroides.

El ojo del ser humano presenta un plexo nervioso intrínseco en la porción temporal central de la coroides, lo que indica una significación funcional de la inervación coroidea nitrérgica respecto de la fóvea⁶². La estimulación del nervio facial da lugar a una vasodilatación de la úvea⁶³.

Las fibras simpáticas establecen sinapsis en el ganglio cervical superior y se distribuyen en los músculos y vasos sanguíneos del cuerpo ciliar. La estimulación de los nervios simpáticos cervicales en los monos vervet incrementa de manera significativa la tasa de formación de humor acuoso.⁶⁴ Numerosas fibras amielínicas, rodean los vasos terminales de los procesos ciliares, posiblemente sean fibras noradrenérgicas y actúen en la vasomotilidad.

Las fibras sensitivas se originan a partir de la división oftálmica del nervio trigémino y alcanza el cuerpo ciliar, pero su distribución y función no han sido bien estudiadas.

Desde el punto de vista anatómico no se ha observado la inervación del cuerpo ciliar, pero la estimulación del ganglio ciliar da lugar a un incremento de la formación de humor acuoso en el ojo enucleado y con perfusión arterial del gato, lo que sugiere que los neurotransmisores liberados en el estroma ciliar pueden difundir hacia el epitelio^{48,65}.

En el ser humano con síndrome de Horner unilateral, la PIO, la formación de humor acuoso, la facilidad de salida cuantificada mediante tonográfica, y la respuesta del flujo y de PIO frente al timolol han sido similares en ambos ojos. Sin embargo, los ojos de los pacientes con síndrome de Horner han mostrado una disminución de la formación de humor acuoso frente a la adrenalina, en vez de presentar un incremento normal⁶⁶. Por el contrario, el

isoproterenol ha aumentado el flujo durante el sueño en los ojos de personas sanas y de pacientes con síndrome de Horner, y en ninguno de estos grupos se ha observado un efecto significativo sobre el flujo diurno⁶⁷.

Por otro lado, la simpatectomía química mediante sulfato de guanetidina como tratamiento del glaucoma en el ser humano redujo la producción de humor acuoso medida indirectamente mediante tonografía⁶⁸.

A pesar de todos estos estudios, no se ha determinado cuál es el efecto de la inervación simpática en las respuestas de entrada y salida del humor acuoso frente a diversos agentes farmacológicos.

Mecanismos colinérgicos

Los efectos de los fármacos colinérgicos sobre la formación de humor acuoso, la composición del humor acuoso y la BHA no se conocen con detalle.

Globalmente, los fármacos colinomiméticos producen pocos efectos sobre la tasa volumétrica de formación de humor acuoso. Por lo general causan vasodilatación en el segmento anterior, lo que da lugar a un aumento del flujo sanguíneo de la coroides, el iris, los procesos ciliares y el músculo ciliar^{69,70,71}. La congestión en el iris y en el cuerpo ciliar es un efecto adverso clínico bien conocido de la aplicación tópica de colinomiméticos, en especial de anticolinesterásicos. Éstos agentes pueden alterar la BHA y quizá producir una inflamación franca. La vasodilatación inducida por los fármacos colinérgicos

podría dar lugar a un debilitamiento de las uniones estrechas en los vasos sanguíneos de la úvea anterior, contribuyendo así a la rotura de la BHA. Al alterar la BHA, alteran la composición del humor acuoso. Está demostrado que pueden alterar la concentración de iones orgánicos en el humor acuoso y el movimiento de ciertos aminoácidos desde la sangre hacia el mismo, y también pueden influir sobre los sistemas de transporte de acción externa de los procesos ciliares⁴⁶.

Mecanismos adrenérgicos

En estudios fluorofotométricos se ha demostrado que la administración tópica a corto plazo de adrenalina incrementa la formación de humor acuoso, en un estudios efectuados con otros agonistas adrenérgicos (salbutamol, isoproterenol y terbutalina), se ha obtenido datos que apoyan esta posibilidad y que son congruentes con los obtenidos en otros muchos estudios en los que se demuestra que los antagonistas adrenérgicos beta disminuyen de manera inequívoca la formación de humor acuoso^{72,73,74}.

El efecto hipotensor ocular de estos antagonistas beta ha dado lugar a que estos fármacos sean claves en el tratamiento del glaucoma crónico:

- timolol, levobunolol y metipranolol: antagonistas beta uno, beta dos no selectivos.
- carteolol: agonista parcial beta uno, beta dos no selectivo.
- betaxolol: antagonista beta uno relativamente selectivo.

Los receptores adrenérgicos localizados en el epitelio ciliar son del subtipo beta dos, pero los antagonistas relativamente selectivos para los receptores beta uno (por ej; betaxolol) son también eficaces, aunque al menos, en la supresión de la formación de humor acuoso. El mecanismo de acción de este fármaco, podría relacionarse con un bloqueo no selectivo de los receptores beta dos⁷⁵.

La formación de humor acuoso disminuye casi en un 50% durante el sueño debido a la regulación que ejerce la cascada de la adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) sobre la transducción de la señal desde el receptor adrenérgico beta hasta el epitelio ciliar⁷⁶. El resultado es una fluctuación circadiana de la PIO. No obstante, existen dudas acerca de si ésta disminuye realmente por la noche en el ser humano⁷⁷. Los antagonistas beta aportan una disminución adicional escasa de la formación de humor acuoso durante el sueño, dado que el tono simpático disminuye durante el sueño⁷⁸. Estos resultados proporcionan indicios indirectos de que el tono/estimulación adrenérgico beta incrementa la formación de humor acuoso, mientras que bloqueo adrenérgicos beta la disminuye.

Las fibras nerviosas que liberan catecolaminas y neuropéptido Y, inervan preferencialmente los vasos y el epitelio de los procesos ciliares anteriores del mono⁷⁹. Los fármacos adrenérgicos pueden tener su efecto a través de una constricción localizada de las arteriolas que aportan sangre a los procesos ciliares⁸⁰. La estimulación de los nervios simpáticos cervicales en los monos vervet aumenta de manera significativa la tasa de formación del humor

acuoso⁶⁴. Sin embargo, el tono adrenérgico en el epitelio ciliar puede estar más relacionado con las catecolaminas en sangre, que con la inervación simpática. La formación de humor acuoso en el ser humano se ha correlacionado con los niveles circulantes de catecolaminas tanto durante el sueño como durante la vigilia⁸¹. Por otra parte, dos de las hormonas principales de la glándula suprarrenal, la adrenalina y el cortisol, pueden regular la formación de humor acuoso⁸².

Los agonistas y antagonistas adrenérgicos alfa tópicos ejercen un efecto escaso sobre la formación de humor acuoso determinado mediante fluorofotometría en el ojo humano normal^{83,84}. No obstante, en ojos bajo bloqueo adrenérgicos beta, la aplicación tópica de adrenalina da lugar a un pequeño descenso en la formación de humor acuoso, lo que quizá indique una influencia adrenérgica alfa débil mediada posiblemente por vasoconstricción local^{85,86}.

La clonidina, es un antagonista alfa uno y agonista alfa dos, disminuye la formación de humor acuoso y el flujo sanguíneo ocular^{87,88}. Por tanto, la adrenalina puede ejercer un efecto doble sobre la formación de humor acuoso: estimulación a través de los receptores adrenérgicos beta e inhibición al estimular los receptores adrenérgicos alfa dos^{89,90}.

Los agonistas adrenérgicos alfa dos, como la apraclonidina y la brimonidina, son potentes hipotensores oculares por vía tópica y disminuyen la presión intraocular, principalmente al reducir la formación de humor acuoso⁹¹.

Se ha sugerido la existencia de otros mecanismos, como el incremento de la facilidad de salida (con la apraclonidina) y el aumento del flujo uveoescleral (con la brimonidina)^{92,93}, sin embargo un estudio en personas, concluyó que ambos principios activos reducen la PIO únicamente mediante la supresión del humor acuoso⁹¹. Otro estudio también en personas, apoya la primera hipótesis e indica que la brimonidina suprime inicialmente la formación de humor acuoso, pero al cabo de ocho a 29 días de tratamiento, el efecto predominante lo realiza sobre el flujo uveoescleral⁹⁴.

Otros factores que disminuyen la formación de humor acuoso⁴⁶

La formación del humor acuoso puede disminuir a través de otros muchos factores:

- ✓ Generales
 - Edad.
 - Ciclo diurno.
 - Ejercicio físico.

- ✓ Sistémicos
 - Disminución de la presión arterial.
 - Reducción artificial del flujo sanguíneo en la arteria carótida interna.
 - Estimulación del diencéfalo.
 - Hipotermia.
 - Acidosis.
 - Anestesia general.

✓ Locales

- Aumento de la PIO (pseudofacilidad).
- Uveítis (especialmente iridociclitis).
- Desprendimiento de retina.
- Anestesia retrobulbar.
- Desprendimiento de coroides.

✓ Farmacológicos

- Antagonistas del receptor adrenérgicos beta (por ej: timolol, betaxolol, levobunolol, carteolol, metipranolol).
- Agonistas del receptor adrenérgico alfa-2 (por ej; apraclonidina, brimonidina).
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica nitrovasodilatadores; factor natriurético auricular.
- Antagonistas del calcio.
- Antagonistas 5-HT_{1A} (por ej; ketanserina).
- Agonistas DA₂ (p ej; pergolida, lergotrillo, bromocriptina).
- Inhibidores de la ECA.
- Antagonistas del receptor H₁ (por ej; antazolina, pirlamina).
- Delta nueve-tetra hidrocannabinol (9-THC).
- Inhibidores metabólicos (por ej; fluoroacetamida).
- Glucósidos cardiacos (por ej; ouabaína, digoxina).
- Espinolactona.
- Hiperosmolaridad plasmática.
- CMPC.

✓ Quirúrgicos

- Ciclodíálisis.
- Ciclocriocoagulación.
- Ciclodiatermia.
- Ciclofotocoagulación.

DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO

Mecánica de fluidos

Los tejidos de la cámara anterior ofrecen cierta resistencia a los fluidos. La PIO se eleva en respuesta a la entrada del humor acuoso hasta un nivel suficiente para superar dicha resistencia a la misma velocidad con la que es producido por el cuerpo ciliar; esto se denomina presión hidrostática de equilibrio.

En el ojo de con glaucoma, esta resistencia es demasiado elevada, lo que da lugar a un incremento de la PIO. Se considera que la PIO es uno de los factores de riesgo causal para el desarrollo y la progresión del glaucoma⁹⁵.

Es imprescindible para el diagnóstico y tratamiento del glaucoma, el conocimiento de los factores que controlan la formación de humor acuoso, la salida del humor acuoso, la PIO y sus interrelaciones en condiciones de normalidad y patológicas.

En una situación de equilibrio se cumple que:

$$F = F_{in} = F_{out} \quad (1)$$

Donde:

- F = flujo ($\mu\text{l}/\text{min}$).
- F_{in} = entrada total de humor acuoso (ser humano aproximadamente $2,5 \mu\text{l}/\text{min}$).
- F_{out} = salida total de humor acuoso.

El modelo hidráulico más sencillo, que reproduce las condiciones del ojo humano es el representado por la ecuación clásica de Goldmann³⁵, que contempla el flujo del humor acuoso como un líquido que sale del ojo únicamente a través de la vía trabecular, debido al gradiente de presión generado entre la presión intraocular y la presión venosa episcleral:

$$F = C_t (P_{IO} - P_{ev}) \quad (2)$$

Donde:

- C_t = Facilidad de flujo de salida a través de la vía trabecular (aproximadamente $0,2 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ ⁹⁶).
- P_{ev} = presión venosa episcleral (aproximadamente 10 mm Hg).

Esta relación es correcta pero asume como insignificante el valor del flujo de humor acuoso a través de la vía uveoescleral. Por ello, la dinámica del humor acuoso se puede expresar de forma bastante aproximada mediante la siguiente ecuación:

$$F_{in} = F_{out} = C_t (P_{IO} - P_{ev}) + F_u \quad (3)$$

Donde:

- F_u = salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral.

Este modelo a pesar de ser muy simplista ha sido utilizado durante mucho tiempo, presenta la limitación de asumir que la presión venosa episcleral es la misma en todas las situaciones a estudio, además asume el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral como independiente de la PIO, estudios con monos demuestran que el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral es dependiente de la PIO.

En humanos, sólo hay un estudio que cuantifica de forma directa el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral mediante la perfusión de albúmina asociada a I^{131} en doce ojos con tumores del segmento posterior previa a la enucleación, cuantificando el trazador depositado en uvea y esclera³⁶. En dos ojos que no recibieron tratamiento hipotensor, el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral representó un 4 % y en 14 % respectivamente, $F_u = 0,28 \mu\text{l}/\text{min}$. En primates no humanos el valor de F_u es superior a los humanos, cuantificando un 50% del drenaje de acuoso a través de la vía uveoescleral.

Mediante métodos indirectos, en personas sanas de 20-30 años, $F_u = 1,52 \pm 0,81 \mu\text{l}/\text{min}$; y en personas de más de 60 años, $F_u = 1,10 \pm 0,81$. En este estudio se demostró que F_u disminuía significativamente con la edad ($p = 0,009$)³⁷. Esta misma observación se encontraron en monos *Macaca mulatta* mayores de 25 años (el equivalente humano es una persona mayor de 62 años), en los que la disminución fue todavía más espectacular ($F_u = 0,02 \pm 0,06 \mu\text{l}/\text{min}$ frente a $0,42 \pm 0,08 \mu\text{l}/\text{min}$)³⁸.

FARMACOLOGÍA Y REGULACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO

La mayor parte del humor acuoso sale del ojo a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm. Este drenaje es dependiente de la PIO. En los seres humanos el 75% de la resistencia a la salida del humor acuoso, se localiza en la malla trabecular y el 25% más allá del canal de Schlemm⁹⁷.

El canal de Schlemm y la malla trabecular se hallan dentro del surco escleral interno, entre espolón escleral y el anillo de la línea de Schwalbe en la terminación de la membrana de Descemet. La malla trabecular se extiende desde el espolón escleral hasta línea de Schwalbe y en ella se puede diferenciar una porción anterior sin capacidad de filtración y una porción posterior filtrante.

La malla trabecular en sí misma está constituida por tres partes funcionales estructuralmente diferentes:

1. La porción más interna iridiana-uveal.
2. La porción corneoescleral, que se extiende entre espolón escleral y la córnea.
3. La porción yuxtacanalicular o capa cribiforme, situada al lado de la porción interna del canal de Schlemm.

Las porciones iridiana-uveal y corneoescleral de la malla trabecular están constituidas por laminillas de tejido conjuntivo completamente cubiertas por células endoteliales situadas sobre una membrana basal. La malla iridiana y uveal se continúa con la parte posterior del cuerpo ciliar y con la raíz del iris. La porción iridiana está constituida principalmente por bandas de tejido más o menos redondeadas, entremezcladas y como orientación radial; se originan en el estroma de la raíz del iris o en el tejido conjuntivo situado por delante del músculo ciliar y se fijan por su parte anterior en el estroma corneal (en la porción sin capacidad de filtración de la malla trabecular). Entre las bandas radiales existen grandes espacios o aberturas.

En la porción iridiana-uveal de la malla, al igual que en la corneoescleral, las laminillas trabeculares forman una red orientada principalmente en dirección ecuatorial. Las células endoteliales que cubren por completo las laminillas y las bandas, también conectan las laminillas en una dirección radial centrípeta, de manera que se forma una estructura tridimensional similar a una esponja. En las partes internas de la malla, los espacios y las aberturas intertrabeculares tiene un tamaño más o menos grande, que se hacen más pequeños a medida que se acercan a la capa cribiforme.

Cada laminilla trabecular tiene un núcleo central que contiene una matriz rica en glucoproteínas y ácido hialurónico, así como fibras de colágeno y de tipo elástico. Las fibras de colágeno y de tipo elástico forman una red de regular de haces entrelazados que siguen principalmente una dirección ecuatorial^{98,99}.

La mayoría de los investigadores consideran que la zona de mayor resistencia en las estructuras trabeculares, se sitúa en la porción más externa o cribiforme de la malla, en su unión a la pared interna del canal de Schlemm¹⁰⁰.

La capa cribiforme está constituida por varias capas de células endoteliales incluidas en una matriz formada por una amplia gama de macromoléculas, como el ácido hialurónico, otros glucosaminoglucanos, colágeno, fibronectina y otros glucoproteínas^{101,102,103}. Estas macromoléculas se producen en las células endoteliales de la malla, y su síntesis y recambio pueden ser uno de los mecanismos que modula la resistencia al flujo^{104,105}. Al contrario de lo que ocurre con la malla corneoescleral, la capa cribiforme no está organizada en laminillas cubiertas por células, de manera que el humor acuoso atraviesa directamente esta capa tisular y entra en contacto con los componentes extracelulares y con el material fibroso. La capa cribiforme está soportada por una malla de fibras de tipo elástico y por haces finos de fibras de colágeno, con la misma orientación que la red de tipo elástico en la zona central de las laminillas trabeculares¹⁰⁶. Esta red está conectada con el endotelio de la porción interna del canal Schlemm a través de fibras finas y oblicuas de conexión.

El canal Schlemm posee un revestimiento endotelial completo que no descansa sobre una membrana basal continua. La capa celular subendotelial está orientada predominantemente en dirección radial, mientras que la orientación de las células endoteliales del canal es ecuatorial. Las dos capas

celulares se conectan mediante procesos celulares interdigitados. La matriz extracelular es rica en glucoproteínas y en finas fibras de colágeno que fija ambas capas celulares. Un pequeño porcentaje de la resistencia, 10- 25 % reside en la porción interna del canal de Schlemm^{101,107,108}. La membrana basal y la matriz subendotelial son discontinuas, estas aberturas en la membrana basal y en la pared interna la hacen más permeable frente las membranas basales de otros tejidos¹⁰⁹. La digestión de heparán sulfato, un componente de la membrana basal, mediante heparinasa administrada a segmentos anteriores de ojo humano en cultivo, aumenta la facilidad de salida en un 55 %¹¹⁰.

El movimiento de líquido a través del endotelio de la pared interna del canal parece realizarse de manera predominante a través de las vías transcelulares pasivas dependientes de presión, incluida la formación de vacuolas gigantes, especialmente en la proximidad de los canales colectores y de las zonas de los poros. Estas zonas se asocian a menudo con vacuolas gigantes^{111,112}. El análisis tridimensional de la malla trabecular revela la presencia de espacios líquidos con numerosas interconexiones distribuidas aleatoriamente¹¹³. Algunas de las vacuolas presentan aberturas en las zonas interna y externa, de manera que se pueden considerar micro canales transcelulares. Cuando se eleva la presión intraocular de forma experimental, aumenta el número y tamaño de estas vacuolas gigantes, mientras que la vacuolización disminuye cuando los gradientes de presión son menores^{114,115}. Las zonas de apertura de estos microcanales en el lado antiluminal (malla) a menudo son mayores que las existentes en el lado luminal y sus poros apicales no se suelen localizar en la zona opuesta con las aberturas basales, por lo que

podrían funcionar como un mecanismo valvular^{116,117}. Estos y otros hallazgos hacen pensar que la resistencia principal al flujo del humor acuoso se localiza en la parte interna del revestimiento endotelial (es decir, en el interior de la capa subendotelial o cribiforme).

Los poros casi no contribuyen a la resistencia al flujo, su número y tamaño pueden hacer variar la resistencia efectiva frente al flujo existente en el tejido de la capa cribiforme¹¹⁸. Aunque, no se ha podido establecer una relación entre la facilidad de salida y la densidad de los poros en la pared interna^{119,120}.

La expansión de las zonas de drenaje del líquido mediante la relajación de las células de la pared interna y de la región adyacente del tejido cribiforme podría ser un posible abordaje para el tratamiento de glaucoma¹²¹.

Aunque aún no se ha determinado la significación funcional de las vías paracelulares de flujo, parece que las uniones estrechas existentes entre las células endoteliales del canal de Schlemm se hacen menos complejas al aumentar la presión, esta vía en el ojo sano puede ser sensible a la modulación dentro de un intervalo de presiones de importancia fisiológica¹²².

En el ojo con glaucoma se observa un aumento de la matriz extracelular por debajo de la pared interna del canal de Schlemm y en la región de cribiforme de la malla trabecular, así como un engrosamiento de las laminillas trabeculares, en comparación con lo que ocurre en los controles sanos de edad similar¹²³. En los casos avanzados de glaucoma primario de ángulo abierto

(GPAA) se observa una pérdida adicional de células trabeculares superior a la existente en el envejecimiento normal¹²⁴. Además, en el GPAA las laminillas internas irido-uveales y corneoesclerales pueden estar pegadas entre sí y el canal de Schlemm puede estar obstruido en parte¹²⁵. Las áreas con una mayor cantidad de matriz extracelular son las que presentan menor perfusión, por la mayor resistencia de la zona. Todavía no se ha determinado el origen de las cantidades elevadas de matriz extracelular observadas en los ojos con glaucoma. Además, la mayor parte de los especímenes de ojos glaucomatosos estudiados morfológicamente proceden de pacientes tratados durante muchos años con fármacos antiglaucoma que, en sí mismos, pueden inducir cambios en la biología de las células trabeculares¹²⁶.

Mecanismos colinérgicos

Flujo convencional (trabecular)

La microscopía electrónica demuestra que los tendones elásticos del músculo ciliar se insertan en la malla de fibras elásticas de la capa cribiforme de la malla trabecular que está conectada con el endotelio de la porción interna del canal de Schlemm a través de fibrillas oblicuas de conexión¹⁰⁶. Durante la contracción, el músculo ciliar se desplaza en dirección anterior e interna¹²⁷. Esta contracción no sólo da lugar a una expansión de la porción laminar de la malla sino también a la tracción en dirección interna del plexo de fibras elásticas cribiformes, rectificación de las fibrillas de conexión y, quizá, dilatación del canal Schlemm⁹⁸.

La contracción del esfínter del iris, del músculo ciliar o de ambos altera físicamente la configuración de la malla y disminuye su resistencia, mientras que la relajación muscular la deforma para incrementar la resistencia¹²⁸.

Sin embargo, no todos los datos experimentales han apoyado un punto de vista estrictamente mecánico de los efectos colinérgicos y anticolinérgicos sobre la función de la malla. La incapacidad de la atropina para revertir de manera rápida y completa el aumento de la facilidad inducido por la pilocarpina en el ojo sano podría deberse a un proceso histéresis mecánica de la malla. La contracción del músculo ciliar modifica la estructura de la malla, pero la propia relajación muscular podría no revertir esta modificación completamente, en este proceso esté implicada la elasticidad de la malla y su efecto puede ser lento¹²⁹.

Varios estudios analizan los efectos de la pilocarpina sobre el ojo del mono vivo, parece que el efecto agudo de disminución de la resistencia inducido por ésta, y presumiblemente por otros colinomiméticos, estaría mediado en su totalidad por la contracción del músculo ciliar sin un efecto directo sobre la propia malla^{129,130}.

En la malla trabecular y el espolón escleral del primate se han observado terminaciones nerviosas colinérgicas y nitronérgicas que podrían inducir la contracción y relajación de sus células. Las terminaciones nerviosas que establecen contacto con la red de tipo elástico de la malla trabecular y que contienen fibras con inmunorreactividad para la sustancia P son similares a

terminaciones aferentes de tipo mecanorreceptor¹³¹. También se han identificado mecanorreceptores aferentes que miden la tensión o el estiramiento en los elementos del tejido conjuntivo del espón escleral¹³². Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la malla trabecular pueda ejercer un cierto efecto de autorregulación sobre drenaje del humor acuoso.

En la malla trabecular humana existen receptores muscarínicos¹³³ y proteínas contráctiles específicas del músculo liso, así como también en la zona adyacente a la parte externa del canal de Schlemm y en los canales colectores^{134,135,136}, también presentes en células de la malla trabecular procedentes de un paciente con glaucoma¹³⁷. Las células de la malla trabecular humana en cultivo han mostrado respuestas electrofisiológicas típicas de las células del músculo liso en respuesta a la endotelina-1 y a los agonistas colinérgicos.¹³⁸ Además dosis bajas de pilocarpina, aceclidina o carbacol han dado lugar a un incremento de la facilidad de salida en los segmentos oculares anteriores perfundidos del ser humano carentes de músculo ciliar^{139,140,141}. Las dosis bajas de pilocarpina no han dando lugar a ningún efecto sobre la facilidad de salida en el ojo del mono vivo¹⁴², los aumentos de facilidad sólo han tenido lugar con dosis que también inducen miosis y acomodación; sin embargo, la respuesta frente a la dosis bajas de pilocarpina todavía no se han evaluado en ojos de monos con desinserción del músculo ciliar¹³⁰.

Por otro lado, la presencia de adenilato ciclasa en el tejido de drenaje humano normal apoya la hipótesis de que los agentes colinérgicos pueden ejercer un efecto sobre la facilidad de salida mediado por el AMPc¹⁴³. El

carbacol, la aceclidina y la pilocarpina han incrementado el nivel intraocular de Ca^+ y la actividad de la fosfolipasa C, de manera dependiente de la dosis, en células de la malla trabecular humana a través de la estimulación de receptores muscarínicos (subtipo 3)¹⁴⁴. Estos hallazgos plantean la posibilidad de un efecto colinérgico directo relativo sobre la facilidad de salida en la malla trabecular. Debido a que la especificidad respecto del subtipo de receptor depende de la concentración, es importante mantenerse en el intervalo adecuado de dosis para abarcar toda la curva dosis-respuesta. En teoría, dosis bajas de pilocarpina podrían estimular la elevación del AMPc mediada por el receptor muscarínico (subtipo 2) en la malla trabecular, con la consiguiente relajación de la misma¹⁴⁵.

A pesar de estos posibles efectos directos sobre la malla trabecular de los agentes colinomiméticos, su efecto principal sobre la facilidad de salida del humor acuoso depende casi con seguridad de la contracción del músculo ciliar.

Recientemente se ha demostrado que agentes no colinérgicos, como ciertos inhibidores de la proteína cinasa, dan lugar a la relajación de la malla trabecular aumentando la facilidad. La contracción del músculo ciliar inducida por la pilocarpina distiende la malla trabecular, quizá con los mismos efectos fisiológicos que la relajación directa de la malla^{121,146}.

Diversos estudios con microscopía óptica y electrónica de la malla trabecular y del canal de Schlemm, demuestran alteraciones inducidas por la pilocarpina en el tamaño y la forma de los espacios intertrabeculares, y la

vacuolización del endotelio de la pared del canal interno. Sin embargo, estas alteraciones se consideran debidas en su totalidad a la contracción del músculo ciliar inducida por la pilocarpina¹⁴⁷.

Para concluir, no se han determinado cuáles son las alteraciones anatómicas de la malla que explican la disminución de la resistencia frente al flujo pasivo de líquido inducido por la contracción del músculo ciliar. Tampoco se han determinado si los canales de nueva apertura, la disminución de la resistencia de algunos o de todos los canales existentes, el ensanchamiento del canal de Schlemm o algunas otras alteraciones desempeñan un papel crítico, ni cuál es el mecanismo por el que la tracción del músculo ciliar sobre la malla da lugar al efecto clave. En resumen, existe un desconocimiento importante en los procesos físicos subyacentes a la fisiología.

Flujo no convencional (uveoescleral)

Cuando el músculo ciliar se contraen en respuesta a la pilocarpina exógena se produce una obliteración de los espacios que quedan entre los haces musculares¹⁴⁸. Por el contrario, durante la relajación muscular inducida por la atropina se produce una ampliación de estos espacios.

Podemos generalizar en el ojo del primate, la pilocarpina (y posiblemente todos los agonistas colinérgicos) incrementan el drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular y lo disminuyen a través de la vía uveoescleral; la atropina ejerce un efecto contrario.

Los agonistas colinérgicos son empleados como tratamientos crónicos del glaucoma. Varios experimentos en monos, demuestran que la administración tópica de inhibidores y agonistas colinérgicos (pilocarpina), reducen la sensibilidad de las respuestas de la facilidad de salida y la acomodación al disminuir el número de receptores muscarínicos^{149,150}.

Mecanismos adrenérgicos

Flujo convencional (trabecular)

Los agentes adrenérgicos: adrenalina y noradrenalina, incrementan el flujo de salida del humor acuoso, influyen sobre el tono del músculo liso del iris y del cuerpo ciliar^{151,152}. Estudios en ojos de mono no operados, sin iris y sin cuerpo ciliar, encuentran incrementos idénticos en la facilidad de salida tras la administración de agentes adrenérgicos^{153,154}, por lo que éstos podrían actuar a otros niveles.

La estimulación de los receptores adrenérgicos podría alterar también el tono vascular intraocular, intraescleral y extraescleral, y también podría dar lugar a efectos directos sobre endotelio que revisten las vías de la facilidad de salida de humor acuoso, todo lo cual podría modificar la facilidad. Diversos estudios indican que el efecto de incremento de la facilidad inducido por los agonistas adrenérgicos depende sobre todo de sus efectos sobre la vasculatura intra y extraescleral¹⁵⁵. Sin embargo, la infusión intracameral de diversos agentes vasoactivos, que pueden inducir efectos vasoconstrictores o vasodilatadores según el lecho vascular concreto sobre el que actúen,

disminuye la facilidad en los ojos no operados, sin iris y con desinserción del músculo ciliar^{153,154}. Estos resultados no apoyan la posibilidad de que los efectos de incremento de la facilidad inducidos por las catecolaminas (adrenalina: vasoconstrictor/vasodilatador, según las condiciones ambientales del tono vascular; y noradrenalina: vasoconstrictor) se debe a sus efectos vasculares.

Por otro lado, los agentes adrenérgicos podrían actuar en la malla trabecular y la pared interna del canal de Schlemm. Una posibilidad es el incremento de la conductividad hidráulica por unidad de superficie de filtración^{153,154}. La malla trabecular humana y las células endoteliales del canal de Schlemm mantenidas en un filtro poroso se separan y encogen cuando quedan expuestas a isoproterenol o adrenalina¹⁵⁶. Parece que el efecto de incremento de la facilidad inducido por la adrenalina y por la noradrenalina está mediado por receptores adrenérgicos beta dos localizados en las células endoteliales trabeculares y por la consiguiente cascada de la proteína G adenilato ciclasa-AMPC. Por lo tanto, el incremento de la facilidad inducido por los agonistas adrenérgicos parece estar mediado por la vía del adenilato ciclasa AMPC.

El efecto de aumento de la facilidad inducido por la adrenalina se bloquea con timolol pero no con betaxolol en el ojo humano y en el del mono, lo que es congruente con la hipótesis de que la malla trabecular del primate no existen receptores beta uno¹⁵⁷.

La inervación adrenérgica de la malla trabecular del primate es escasa y se concentra próxima los tendones del músculo ciliar. Sin embargo, incluso células sin inervación pueden expresar receptores de sistema nervioso autónomo¹⁵⁸.

La naturaleza de las modificaciones fisiológicas de la malla responsables de la disminución de la resistencia al flujo todavía no se ha determinado. En diversos estudios se ha sugerido que la adrenalina podría romper los filamentos que actina del interior de las células de la malla trabecular, con la consiguiente alteración de la forma de la célula y de sus uniones con otras células y con la matriz extracelular en el interior de la malla, lo que modificaría la geometría de la propia malla y aumentaría la conductividad hidráulica a través de la misma. Así, la citocalasina B (que impide la formación de filamentos de actina) potencia el efecto de incremento de la facilidad inducido por la adrenalina, mientras que la faloidina (un compuesto que estabilizar los filamentos de actina) la inhibe^{159,160}. La exposición continua a adrenalina ha dado lugar a la detección de los movimientos celulares citocinéticos normales, a la inhibición de la actividad mitótica y fagocitaria, a una retracción celular significativa y a la separación del sustrato y degeneración celular al cabo de 4-5 días en cultivos de células trabeculares humanos¹⁶¹. Además, la conductividad hidráulica de los cultivos monocapa de células trabeculares colocado sobre filtros se ha incrementado por efecto de la adrenalina y se ha asociado con modificaciones de la configuración celular con separación entre las células¹⁶². Estos efectos de la adrenalina se bloquean parcialmente con el pretratamiento con timolol. Se sabe que la adrenalina altera la adherencia celular y del

citoesqueleto de actina en otros sistemas celulares. Además, interviene en la formación de uniones adherentes entre las plaquetas humanas, induce una disminución dependiente de la dosis en la proliferación de los macrófagos asociada con modificaciones en la distribución de la actina F y facilita la separación entre las células citolíticas naturales y las células endoteliales de las venas del cordón umbilical^{163,164,165}. Es posible, que en todos estos efectos estén mediados por receptores adrenérgicos beta dos que actúan a través de mecanismo dependiente de AMPc.

En un futuro próximo sabremos con mayor exactitud los niveles de acción de los agentes adrenérgicos y su integración.

El flujo no convencional (uveoescleral)

Además de incrementar el drenaje trabecular, la adrenalina, aumenta el flujo uveoescleral en monos y en seres humanos^{74,78}. El mecanismo se desconoce, pero su efecto puede ser en parte por la relajación del músculo ciliar a través de receptores adrenérgicos beta⁵⁹.

Los agonistas adrenérgicos también estimulan la biosíntesis de prostaglandinas en varios tejidos^{166,167}. Diversos estudios han encontrado que la disminución de la PIO inducida por la adrenalina podría estar mediada, al menos en parte, por las prostaglandinas o por otros productos de la ciclooxigenasa⁷².

Los agonistas adrenérgicos alfa dos reducen la formación de humor acuoso y pueden incrementar el flujo uveoescleral. En seres humanos, las disminuciones de la PIO obtenidas mediante apraclonidina y brimonidina se asocian con una disminución de la formación de humor acuoso y con una reducción (apraclonidina) o incremento (brimonidina) del flujo uveoescleral.^{92,93} El tratamiento de los pacientes hipertensos con brimonidina durante un mes da lugar a la supresión de la formación del humor acuoso en la fase inicial, con un incremento posterior del flujo uveoescleral⁹⁴.

La metodología para el estudio del flujo uveoescleral humano se basa en resultados de mediciones obtenidas de forma indirecta, cada una de ellas con su incertidumbre correspondiente.

Mecanismos relacionados con las prostaglandinas

Las prostaglandinas (PGF_{2a} y sus derivados), redireccionan la salida del humor acuoso desde la vía trabecular hacia la vía uveoescleral. Diversos estudios observan un incremento del 60% en el flujo del humor acuoso a través de la vía uveoescleral en monos¹⁶⁸. Es posible que el efecto sea consecuencia de una relajación inicial inducida por la PGF_{2a} en el músculo ciliar, probablemente a consecuencia de la acción de la prostaglandina sobre receptores prostanoideos específicos. Esta relajación puede contribuir al ensanchamiento de los espacios intermusculares en vivo^{169,170}. Por otra parte las prostaglandinas remodelan la matriz extracelular en el segmento anterior, incrementando las metaloproteinasas, reduciendo los diversos tipos de

colágenos del cuerpo ciliar, en la raíz del iris y las que esclera cercana que rodea el cuerpo ciliar; y puede activar el protooncogen c-fos^{171,172,173}.

Posiblemente, este sistema ha evolucionado para proteger el ojo frente a la inflamación de varias maneras. Ante la obstrucción de la malla trabecular secundaria a la inflamación, la liberación de prostaglandinas evitaría un incremento tensional al redireccionar la facilidad de salida del humor acuoso hacia la vía uveoescleral, eliminando del ojo el exceso de proteínas y manteniendo una PIO fisiológica.

El incremento del flujo uveoescleral en respuesta a las prostaglandinas provoca reducciones de PIO mayores de las que se consiguen con cualquier sustancia conocida. Todavía no se ha establecido si las prostaglandinas endógenas desempeñan un papel fisiológico o solamente fisiopatología con la regulación del flujo uveoescleral. Sin embargo, los análogos de la PGF_{2a} y sus metabolitos son agentes hipotensores oculares de utilidad clínica a pesar de algunos efectos adversos (sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival, escozor, fotofobia, aumento de la pigmentación del iris en algunos casos)^{174,175, 176,177}.

Mecanismos relacionados con los corticoides

La aplicación tópica o sistémica de glucocorticoides puede provocar una elevación de la PIO en personas susceptibles debido a la disminución de la facilidad de salida. El efecto de los glucocorticoides sobre la fisiología de las vías

de salida del humor acuoso puede más rápido, inferior a 3-6 semanas, quizá sea sólo de horas¹⁷⁸.

No se ha determinado con precisión la forma en la que los esteroides influyen en el drenaje del humor acuoso.

En diversos estudios se ha observado que la dexametasona altera los complejos procesos de síntesis y distribución de los carbohidratos, ácido hialurónico, proteínas y colágeno en las células y tejidos de los sistemas de drenaje del humor acuoso en el conejo y en el ser humano^{179,178}. En las células de la malla trabecular, la dexametasona inhibe la síntesis de prostaglandinas (90%), reduce la actividad fagocitaria y de las proteasas extracelulares, modifica la expresión genética e incrementa el contenido nuclear de ácido desoxirribonucleico (ADN)^{180,181}.

Así, los corticoides incrementarían el número de uniones estrechas intercelulares^{182,183}, disminuyendo los canales de flujo preferencial; en la malla trabecular las células aumentan de tamaño y hay un incremento del material extracelular con presencia de redes entrecruzadas de actina disminuyendo los espacios intertrabeculares^{184,185}; y aumentan la adherencia de moléculas de gran tamaño a la malla cribiforme al reducir la síntesis de hialuronato¹⁸⁶.

En las células normales de la malla trabecular humana no hay acumulación de productos intermedios del dihidrocortisol, todo el cortisol es metabolizado rápidamente hacia los tetrahydrocortisoles inactivos. Éstos,

aplicados por vía tópica disminuyen la PIO, aumentan la facilidad de salida en el ojo humano con glaucoma y antagonizan el efecto de reorganización del citoesqueleto de las células de la malla trabecular humana normal inducido por la dexametasona^{187,188}.

Otros mecanismos

Existen una serie de canales de membrana encargados de regular el volumen celular mediante el transporte de diferentes iones (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-). La función de regulación de estos transportadores de membrana está alterada en las células de la malla trabecular del ojo con glaucoma, en comparación con las células de la malla trabecular normal. Así, el volumen de estas células en el ojo con glaucoma es superior al de las células de la malla trabecular normal¹⁸⁹.

En los ojos con GPAA, hay un depósito de una sustancia compleja y elevada densidad electrónica que hasta el momento sólo se caracteriza de manera parcial en la porción yuxtacanalicular, aunque debe valorarse en la incidencia de factores de confusión correspondientes a la edad y al tratamiento médico previo¹⁰⁶. Se desconoce la importancia de esa sustancia al incremento de la resistencia frente a la facilidad de salida del humor acuoso en el GPAA. Las células endoteliales de la malla trabecular tienen capacidad fagocítica. La malla trabecular ejerce un efecto de filtro y en la mayor parte de los casos de GPAA existe una alteración de esta función de limpieza (es decir, de la función fagocítica) o al menos una incapacidad de la misma para controlar todo el material presente^{190,,191}.

Por otra parte, la perfusión artificial de la cámara anterior en los primates se ha asociado una disminución progresiva en la resistencia frente a la facilidad de salida^{192,193}. La destrucción del filtro de la malla en el glaucoma y de eliminación de la resistencia inducida por la perfusión, incrementa el interés por compuestos (por ej: citocalasinas B y D¹⁹⁴, quelantes del calcio¹⁹⁵, ácido etacrínico¹⁹⁶, H-7^{197,198}, estaurosporina¹⁹⁹, latrunculina²⁰⁰) que podrían alterar o dar lugar a la remodelación de la estructura de la malla y de la porción interna del canal, con el fin de incrementar el flujo a través del tejido o bien de facilitar la pérdida del efecto normal y patológico de resistencia inducido por el matriz extracelular.

Aumento de la facilidad inducido por las proteasas

Los glucosaminoglicanos forman parte de la barrera de filtración del drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular. Estas proteínas forman parte de la matriz extracelular. Existen diferencias en el perfil bioquímico cuantitativo de los glucosaminoglicanos en la malla trabecular del ojo normal y del ojo con glaucoma primario de ángulo abierto, la malla trabecular del ojo con GPAA muestra un agotamiento de ácido hialurónico y una acumulación de condroitín sulfato^{201,202}. Esta proteína componen el revestimiento de las células endoteliales de las bandas trabeculares.

La perfusión de cámara anterior con metaloproteinasas de matriz, en ojo bovino y de mono, ha dado lugar a un incremento de la facilidad de salida

posiblemente por la eliminación de la matriz extracelular^{203, 204}. Parece que las células de la malla trabecular desempeña un efecto regulador en el recambio de la matriz extracelular²⁰⁵. Las metaloproteinasas de matriz purificadas incrementan la facilidad de salida en los segmentos anteriores humanos cultivo en un 160% durante al menos 125 horas²⁰⁶.

Por otro lado, la adición de agonistas de la adenosina A₁ en las células de la malla trabecular humana da lugar a un incremento de la secreción de metaloproteinasas de la matriz ^{207,208}. Los niveles de adenosina del humor acuoso se han correlacionado de forma positiva con la PIO en pacientes con hipertensión ocular, posiblemente podría actuar como un modulador endógeno de la PIO²⁰⁹.

Mecanismos relacionados con el citoesqueleto y con las uniones celulares

Las uniones intercelulares, y entre éstas y la matriz extracelular, incluyen la participación de numerosas proteínas y está modulada por factores ambientales físicos (presión, fuerzas tangenciales) y químicos (medio hormonal y bioquímico endógeno, fármacos exógenos). Estas uniones pueden desempeñar un papel en las señales que llega a la célula desde su ambiente externo. Los filamentos de actina desempeñan un papel central como el esqueleto de la placa submembrana en ambos tipos de uniones, de manera que el acoplamiento de actina y de la miosina es esencial para la contractilidad celular ^{210, 211}. Las células endoteliales trabeculares y el canal de Schlemm

tanto de monos, como en seres humanos, contiene una trama abundante de filamentos de actina^{212, 213}.

Diversos estudios en los que se ha perfundido en cámara anterior agentes como la citocalasina B y D^{214,215,159}, el H-7²¹⁶, el ácido etacrínico y tienílico¹⁹⁶, la estaurosporina¹⁹⁹, latrículas²⁰⁰ que actúan sobre el citoesqueleto y las proteínas contráctiles encuentran un incremento significativo en la facilidad de salida (algunos en más del doble), probablemente debido a la relajación de las células y la malla trabecular en su totalidad. Siguiendo la misma línea, el uso de antagonistas de los canales para el calcio, como el verapamilo, y de quelantes específicos para el Ca²⁺; incrementó la facilidad de salida en ojos humanos en cultivo^{204,217}.

Aunque todavía no se han aclarado los mecanismos subcelulares ni la secuencia fisiopatología exacta responsables de las alteraciones del ángulo camerular debidas a estos agentes, parece que los agentes que alteran el citoesqueleto, las uniones celulares, las proteínas contráctiles o la matriz extracelular son, en efecto, capaces de inducir una “trabeculectomía farmacológica”.

Disminución de la facilidad inducida por las células y otras partículas

La malla trabecular puede quedar obstruída por células y proteínas. Tras una hemorragia intraocular, los hematíes normales pueden deformarse y pasar con facilidad a través de las vías tortuosas de la malla trabecular y de la

porción interna del canal de Schlemm¹⁰². Sin embargo, los hematíes sin capacidad de deformación, como los drepanocitos y las células elásticas (fantasma), pueden quedar atrapados en la malla trabecular construyendo la misma y elevar la resistencia de la facilidad de salida y la PIO²¹⁸. De la misma manera, los macrófagos hinchados tras la ingestión de las proteínas del cristalino procedentes de la catarata y hipermadura²¹⁹ o de los productos de fragmentación de los hematíes intraoculares²²⁰, o de los tumores pigmentados (o las mismas células tumorales), pueden causar obstrucción de la malla.

El pigmento liberado de iris de forma espontánea (síndrome de dispersión pigmentaria) o debido proceso yatrogénicos (por ej, tras la iridotomía con láser argón) puede alterar la función de la malla²²¹, al igual que fragmentos de la zónula tras zónulolisis enzimática yatrógena o fragmentos de la cápsula del cristalino, capsulotomía posterior con láser neodimio-YAG²²².

En la misma línea, partículas de amiloide, en la amiloidosis ocular, pueden dar lugar a una elevación de la PIO como resultado del bloqueo de la malla²²³.

En las uveítis la malla trabecular puede obstruirse por células inflamatorias, y alterarse secundariamente por los mediadores inflamatorios o los productos metabólicos intermedios liberados en otras zonas del ojo.

Finalmente, agentes con hialuronato o condritín sulfato utilizados para separar tejidos durante la cirugía intraocular pueden incrementar la PIO,

mediante la obstrucción del trabeculum, sino son completamente eliminados del ojo al final del procedimiento quirúrgico²²⁴.

TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

El Glaucoma constituye una neuropatía óptica caracterizada por el desarrollo y la aparición de anomalías estructurales y funcionales a nivel del nervio óptico, de la capa de fibras nerviosas de la retina y del campo visual,²²⁵ es una enfermedad crónica y progresiva en la que existe una implicación etiopatogénica multifactorial. Dentro de los múltiples factores conocidos relacionados con el glaucoma, el aumento de presión ocular constituye el principal factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad²²⁶.

El papel beneficioso de la reducción de la PIO en el tratamiento del glaucoma ha quedado evidenciado y demostrado a través tanto de estudios poblacionales (transversales y longitudinales), como ensayos clínicos randomizados. Varios estudios clínicos han demostrado que la prevalencia del glaucoma aumenta conforme aumentan las cifras o niveles de presión intraocular. Aunque, a pesar de la estrecha relación existente entre las cifras de PIO y la neuropatía óptica glaucomatosa existe una gran variabilidad interindividual en la susceptibilidad al daño glaucomatoso, condición que dificulta establecer un nivel de PIO a partir del cual se pueda predecir con certeza la aparición de un daño glaucomatoso característico. Por otra parte los estudios poblacionales longitudinales han establecido que alrededor del 15-40% de los sujetos clasificados como hipertensos oculares desarrollarán defectos glaucomatosos después de 10 años de seguimiento, y que aproximadamente un 15% de los pacientes con anomalías estructurales

funcionales glaucomatosas presentan de forma repetida y permanente cifras de presión intraocular por debajo de 21 mm Hg²²⁷.

Esta relación directa existente entre la PIO y el daño glaucomatoso es fundamental a la hora de establecer las decisiones terapéuticas en la enfermedad glaucomatosa. El hecho de que junto a la PIO exista una posible implicación multifactorial (componente vascular, existencias de sustancias tóxicas a nivel del nervio óptico o retina, componentes extracelulares de la matriz de la lámina cribosa,...) no invalida que la PIO sea el único factor o causa susceptible de ser tratada o modificada en el manejo del paciente glaucomatoso. Parece obvio y razonable que reducir la presión intraocular pudiera conseguir retrasar la progresión y empeoramiento de la enfermedad.

En este sentido varios estudios han evidenciado el importante papel beneficioso en la reducción de la PIO en el control de la enfermedad glaucomatosa. Así, estudios tales como el Estudio de Glaucoma Avanzado (Advanced Glaucoma Intervention Study- AGIS-), han evidenciado el papel de la reducción de la PIO en la progresión de los defectos del campo visual, demostrando que en aquellos pacientes con cifras más bajas (PIO < 14mm Hg) y por lo tanto mayores reducciones de la PIO, presentaron un menor deterioro funcional a nivel del campo visual ²²⁸. Por otro lado, el Estudio de las Manifestaciones de Glaucoma Tempranas (Early Manifest Glaucoma Trial-EMGT)²²⁹ trata también la importancia del descenso en la PIO, concluyendo que el descenso de 1 mm Hg disminuye en un 10% el riesgo de progresión del glaucoma. De la misma manera en el Estudio del Glaucoma-Normotensional

(Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study)²³⁰, se evidenció el beneficio de la reducción de la PIO en la progresión de la enfermedad, observándose como la proporción de pacientes sin empeoramiento campimétrico era superior en el grupo de sujetos tratados con respecto al grupo de sujetos no tratados (controles). Incluso en este tipo de glaucoma, en el que sin duda están presentes otros factores que determinen el daño y la progresión de los defectos, el descenso de la PIO disminuye las tasas de progresión.

Por tanto en la actualidad, el principal objetivo terapéutico se centra en conseguir una disminución de la PIO para impedir la progresión de la enfermedad. El tratamiento del glaucoma puede ser médico o quirúrgico. El primer escalón terapéutico suele ser farmacológico y, en caso de no resultar efectivo o no alcanzar el descenso de PIO necesario con tratamiento médico máximo, se procede al tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico puede constituir el primer escalón terapéutico cuando el diagnóstico de la enfermedad se hace en un estadio avanzado, o cuando el seguimiento del paciente en tratamiento farmacológico va a ser inadecuado.

TRATAMIENTO MÉDICO

Los fármacos hipotensores oculares influyen en la dinámica del humor acuoso bien disminuyendo su producción o bien aumentando su drenaje, ya sea a través de la vía trabecular o de la vía uveoescleral.

En la tabla 1 se muestran las acciones de cada uno de los grupos farmacológicos:

Nivel de acción	Fármaco	Producción Humor Acuoso	Flujo Trabecular	Flujo Uveoescleral
Agonistas colinérgicos	Pilocarpina	–	Aumento	Disminución
Agonistas adrenérgicos no selectivos	Epinefrina Dipivalilepinefrina	Disminución	Aumento	Aumento
Agonistas selectivos: α_2 adrenergicos	Clonidina Aparaclonidina Brimonidina	Disminución	–	Aumento
Antagonistas Betaadrenérgicos	Timolol Carteolol Levobunolol Betaxolol	Disminución	–	–
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida Dorzolamida Brinzolamida	Disminución	–	–
Análogos de prostaglandinas	Latanoprost Unoprostone Bimatoprost Travoprost Tafluprost	–	–	Aumento

Tabla 1: muestra los principios activos y su mecanismo hipotensor ocular.

Actualmente los agonistas colinérgicos o parasimpaticomiméticos están prácticamente en desuso, el único que se usa en episodios de glaucoma agudo de ángulo estrecho es la pilocarpina, y su efecto hipotensor es eficaz mientras que el músculo constrictor sea funcionante, es decir con PIO por debajo de 40 mm Hg. Por otro lado, los agonistas adrenérgicos no selectivos, también han

caído en desuso debido a la elevada tasa de efectos adversos. De entre los selectivos, la brimonidina es el más frecuentemente utilizado. Tiene escasos efectos secundarios oculares pero sin embargo es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica por su lipofilia, e inducir alteraciones a nivel del SNC, por lo que está contraindicado en niños y pacientes en tratamiento con depresores del SNC ²³¹.

Los antagonistas beta-adrenérgicos son ampliamente utilizados en el tratamiento de todos los tipos de glaucoma. Son eficaces, pueden combinarse con otros grupos de fármacos hipotensores y carecen prácticamente de efectos secundarios oculares. Sin embargo, sus efectos secundarios sistémicos pueden ser graves. La presencia de receptores adrenérgicos a nivel cardiaco y pulmonar puede dar lugar a la aparición de graves efectos secundarios en pacientes con patologías de base, y están contraindicados en pacientes que sufran asma o ciertas enfermedades cardiacas, como insuficiencia cardiaca congestiva o bloqueo auriculo-ventricular. Además, en sujetos jóvenes, la administración de betabloqueantes se ha relacionado con una menor tolerancia al ejercicio²³². También se han descrito incrementos en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos²³³, y efectos adversos a nivel de sistema nervioso central: depresión, ansiedad, disminución de la libido y alteraciones del sueño²³⁴.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) pueden administrarse bien por vía tópica u oral, si bien estos últimos presentan efectos secundarios con mayor frecuencia. Los efectos secundarios de los IAC tópicos

generalmente aparecen a nivel local: picor, quemazón y alteraciones del gusto (sabor metálico), éstos, se relacionan más frecuentemente con la dorzolamida, que presenta un pH más ácido en su formulación²³⁵. Aunque, la brinzolamida provoca más frecuentemente episodios de visión borrosa tras su instalación. Por otro lado, el endotelio corneal, mantiene el estroma corneal con un bajo grado de hidratación gracias a dos mecanismos enzimáticos, uno de los cuales puede ser bloqueado por los IAC. Por ello, los IAC, están contraindicados en pacientes con daño en el endotelio corneal²³⁶. La acetazolamida oral, uno de los fármacos hipotensores más potentes. Se puede administrar hasta 250 mg cada 4 horas, en glaucomas agudos, como dosificación máxima, la sobredosificación puede ocasionar efectos adversos graves, los pacientes requieren suplementos de potasio orales, y controles periódicos. Están contraindicados en pacientes con: alergia a las sulfamidas y diuréticos tiazídicos, depresión, glaucoma crónico no congestivo o acidosis hiperclorémica, en caso de padecer, diabetes mellitus, gota, enfermedad hepática o renal, enfisema o bajos niveles de sodio o potasio en sangre. Por otra parte, algunos medicamentos pueden interaccionar con la acetazolamida, así: las anfetaminas, antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína), benzodiacepinas (diazepan, clorazepato), ciclosporina, efedrina, melamina, procina, quinidina, sales de litio, salicilatos y timolol.

Los análogos de las prostaglandinas son el grupo mas novedoso, altamente eficaces, presentan la ventaja de precisar una única aplicación diaria. No deben ser utilizados en los glaucomas inflamatorios. La mayoría de sus efectos adversos aparecen a nivel local: hiperemia conjuntival presente

hasta un 40% de los pacientes, menor grado en el latanoprost^{237,238,239}, entre bimatoprost y travoprost no se encontraron diferencias significativas, aumento irreversible de la pigmentación iridiana, que dependerá según el color original del iris del paciente²⁴⁰, la mayor pigmentación se produce si el iris es amarillo-marrón, donde la incidencia puede afectar a un 70% de los pacientes al año del tratamiento, el aumento de la pigmentación es permanente, al igual que la hipertricosis, el aumento de la pigmentación de la piel de los párpados, del grosor y la longitud de las pestañas que también son efectos secundarios irreversibles. Esto disminuye la calidad de vida del paciente y limita la prescripción de estos fármacos en pacientes jóvenes, en tratamientos unilaterales, en ojos claros y en pacientes con cierto nivel de exigencia estética. Otros efectos secundarios son el edema macular cistoide, se han descrito casos puntuales de reactivación de queratitis por herpes simple²⁴¹, (contraindicados en pacientes con antecedentes de herpes ocular), uveítis aguda no granulomatosa²⁴², uveítis anterior granulomatosa²⁴³ y desarrollo de quistes iridianos que simulan melanoma^{244,245}. A nivel sistémico se han dado casos aislados de mareos, asma, cefaleas y dolor precordial²⁴⁶.

En fase de investigación se están estudiando algunos análogos de las prostaglandinas, así el AR-102 de Aerie pharmaceuticals Inc, presenta una mayor afinidad por los receptores de prostaglandinas y mayor potencia de estimulación de los mismos.

Un grupo de características especiales, lo constituyen los agentes hiperosmóticos: son el manitol (intravenoso), la urea (intravenosa) y el glicerol (oral). Son fármacos sistémicos que inducen una disminución rápida pero

transitoria de la presión intraocular mediante la creación de un gradiente osmótico, incrementan la osmolaridad sanguínea, lo que provoca la salida del agua desde el ojo al plasma hiperosmolal²⁴⁷, obteniendo secundariamente un descenso del volumen vítreo. Pueden ocasionar efectos secundarios sistémicos graves, principalmente en pacientes con función cardiovascular o renal comprometida, y su uso se reserva para los ataques de glaucoma agudo o para su administración prequirúrgica²⁴⁸.

Las combinaciones fijas, surgen para mejorar el cumplimiento de la terapia hipotensora. Actualmente en el mercado disponemos de las siguientes asociaciones de fármacos hipotensores oculares:

- Latanoprost y maleato de timolol.
- Bimatoprost y maleato de timolol.
- Travoprost y maleato de timolol.
- Brimonidina y maleato de timolol.
- Brinzolamida y maleato de timolol.
- Dorzolamida y maleato de timolol.

En Méjico se ha comercializado ya una triple asociación en monoterapia (Krytantek olteno[®], Laboratorios Sophia SA de CV Zapopan, Méjico). Entre las ventajas de las combinaciones fijas se encuentran una mejor dosificación con mejor cumplimiento terapéutico, una menor yatrogenia al disminuir la cantidad de conservantes y una menor percepción subjetiva de enfermedad por parte del paciente.

TRATAMIENTO LÁSER

Trabeculoplastia láser

La trabeculoplastia láser incrementa la facilidad de salida del humor acuoso a través de vía convencional mediante la aplicación de láser en la malla trabecular. Puede ser convencional con láser Argon o selectiva con láser Nd-YAG o Titanio-Zafiro.

Esta técnica estaría indicada especialmente en pacientes por encima de los 60 años, con GPAA y glaucomas pseudoexfoliativos. Esta contraindicada en glaucomas avanzados con daño papilar y/o perimétrico evidente, aunque es una buena alternativa en estos pacientes con edad avanzada y/o que rechacen la cirugía. Además no se pueden tratar mediante trabeculoplastia láser el glaucoma juvenil, uveíticos, afáquicos, de ángulo estrecho, secundario, neovascular o con PIO de inicio muy elevada²⁴⁹.

En la trabeculoplastia con láser Argon (ALT) se realiza una aplicación de un total de 25 spots de 50 micras cada uno por cuadrante (180°) de 200mW de potencia cada uno sobre la porción no pigmentada del trabeculum. El láser provoca una serie de quemaduras en la malla trabecular que causan un estiramiento mecánico permitiendo así el paso del humor acuoso a través de la malla trabecular²⁵⁰, además de activar una respuesta celular que alteraría la matriz extracelular mejorando la función de la malla trabecular²⁵¹. Las complicaciones que podemos encontrar son: incrementos tensionales en las 24 horas posteriores a la aplicación del láser, elevación permanente de la PIO

(3%), quemaduras corneales, sangrado en cámara anterior, sinequias antero-posteriores (20-40%) que si son extensas pueden causar la obstrucción del trabeculum, y la posibilidad del fracaso de la cirugía filtrante posterior²⁵².

La trabreculoplastia selectiva (SLT) se basa en la propiedad térmica del láser sobre los tejidos oculares, la energía del láser es captada de forma selectiva por las células pigmentadas del trabeculum reduciendo el daño térmico y la cicatrización observada en la ALT. Así pues, la SLT reduce la cantidad de energía liberada y el daño tisular a nivel de la malla trabecular obteniendo mayor eficacia en los retratamientos y menor incidencia de picos tensional post-tratamiento²⁵³.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL GLAUCOMA

En el control del glaucoma, la cirugía consigue una mayor estabilidad de la presión a lo largo de las 24 horas del día, además para una PIO media similar la PIO máxima alcanzada durante las 24 horas es menor en pacientes tratados quirúrgicamente²⁵⁴, sin embargo existe un riesgo de complicaciones²⁵⁵. Existe un esfuerzo constante por depurar la técnica quirúrgica, y utilizar nuevas formas de actuación terapéuticas, para intentar minimizar las complicaciones de la cirugía clásica y mejorar la calidad de vida del paciente. Actualmente tenemos múltiples alternativas, la elección de la técnica quirúrgica dependerá del tipo y grado de glaucoma, y de las características y demanda del paciente (expectativa de vida, necesidades y función visual).

Trabeculectomía

El tratamiento quirúrgico del glaucoma establece una vía de drenaje del humor acuoso al espacio subconjuntival mediante la realización de una fístula a través de la esclera. En los inicios, Wecker (1882)²⁵⁶, realizó esclerotomías de espesor total, que causaban gran cantidad de complicaciones: filtraciones excesivas, hipotensión, atalamía, sinequias, cataratas, infecciones,.... Posteriormente Sugar²⁵⁷ introdujo de forma experimental en 1962 la posición de un colgajo escleral parcial sobre la fístula. Cairns²⁵⁸ en 1968 aportó los primeros resultados. La técnica básica de Cairns consistía en la realización de un colgajo escleral de unos 5x5 mm de ancho y un espesor de aproximadamente la mitad de la esclera. Al llegar a la córnea, se penetra en cámara anterior por delante de la línea Schwalbe y se extrae una porción de tejido escleral de 1x4 mm tras lo cual se realiza una iridectomía periférica, finalmente se sutura el colgajo escleral y la conjuntiva. Desde entonces se han ido produciendo modificaciones en la variación de la forma y tamaño del colgajo escleral, el lugar de la base del colgajo conjuntival, el uso de esclerotomías térmicas láser, moduladores de cicatrización²⁵⁹.

La trabeculectomía, forma una ampolla de filtración del humor acuoso al espacio subconjuntival. La técnica quirúrgica comienza con la disección conjuntival con base en fórnix o limbo (recomendada si se aplica Mitomicina C), para posteriormente realizar el tallado de un tapete escleral superficial de 5x4mm de ancho y dos tercios de profundidad escleral penetrando en córnea clara 1 ó 2 mm, continuamos con el tallado de un tapete escleral profundo que

debe ser 1 mm menor que el superficial, se realiza una iridectomia periférica, y finalizaremos con el cierre del tapete escleral superficial y la conjuntiva.

La macrotrabeculectomía: En 1979 el Prof García Sánchez presentó en la ponencia oficial de la SEO una trabeculectomía de mayor tamaño²⁶⁰. La diferencia fundamental y visible está en el tamaño del tapete escleral: el tapete escleral superficial es de 8x11 mm y su profundidad de dos tercios de espesor total, y el tapete escleral profundo es de 6x4 mm aproximadamente, además se debe retirar el tejido epicoroideo de la zona escleral expuesta. Por otra parte el mecanismo de acción de esta cirugía no sólo es incrementar la filtración externa mediante la creación de una ampolla plana y difusa de bajo flujo, con menor riesgo de blebitis y mejor resultado estético, sino que además consigue la filtración del humor acuoso al espacio supracoroideo y la atrofia del cuerpo ciliar.

Técnica quirúrgica: Tras la fijación del músculo recto superior se procede a la realización de la peritomía conjuntival con base en limbo. Se realiza una incisión conjuntival aproximadamente a 8 mm paralela al limbo esclerocorneal, de aproximadamente 120°. La cápsula de Tenon es después disecada 2 mm anterior a la incisión conjuntival. Se debe realizar una cuidadosa disección hasta dejar visible el surco esclerocorneal sin que existan fibras que lo crucen.

Tras una suave cauterización de los puntos hemorrágicos se procede a la delimitación del colgajo escleral superficial mediante 2 incisiones

perpendiculares al limbo, paralelas entre sí, separadas 7-10 mm y unidas por una tercera transversal inmediatamente por delante de la inserción del recto superior. La disección de este colgajo escleral superficial se realiza en profundidad, aproximadamente dos tercios del espesor total, llegando hasta el limbo esclerocorneal y penetrando en lamelas corneales entre 1-1,5 mm^{261,262,263}.

La trabeculectomía se talla de forma rectangular y con una anchura aproximada de 6×4 mm. A nivel de la raíz del iris y en toda la amplitud de la trabeculectomía se realiza la iridectomía periférica. A continuación se reseca el tejido epicoroideo sobre la zona expuesta de tejido uveal. En los glaucomas crónicos por cierre angular se asocia una iridencleisis periférica subescleral^{264,265}.

Posteriormente se sutura el colgajo escleral superficial con 8-9 puntos sueltos de Nylon monofilamento de 10/0 y la conjuntiva con sutura continua de Vicryl. Finalmente se inyecta 0,2-0,4 ml de 6-metilprednisolona hemisuccinato sódico subconjuntival (Urbason 40 mg; Hoechst Marion Roussel S.A., Madrid, España) en el cuadrante temporal inferior.

Esclerectomía profunda no perforante (EPNP): esta técnica evita la apertura de la cámara anterior manteniendo la pared interna de la malla trabecular, para permitir el paso del humor acuoso por filtración, de esta manera se reducen los riesgos que conlleva la cirugía filtrante convencional. Al no realizarse apertura de la cámara anterior, y por tanto la descompresión del

globo ocular, disminuyen los riesgos derivados de la salida excesiva de humor acuoso y de la posible entrada de gérmenes en la cámara anterior, evitando las complicaciones más graves (ataleamia, hipema, desprendimiento de coroides y endoftalmitis, entre otras) que se asocian a la cirugía filtrante convencional (trabeculectomía).

La membrana está formada por el trabeculum y la membrana descemética corneal en su porción más limbar (membrana trabéculo descemética), siendo fundamental la experiencia del cirujano para la obtención de una membrana suficientemente fina para lograr la filtración sin llegar a perforar la misma.

La EPNP no está indicada en casos de glaucoma de ángulo cerrado, ni ante la presencia de sinequias anteriores periféricas amplias o membranas pre-trabeculares.

Técnica quirúrgica: La anestesia puede ser retrobulbar o peribulbar, y en manos expertas algunos autores la realizan bajo anestesia tópica.

Se puede realizar el colgajo base en fórnix o en limbo. El tallado escleral se realiza mediante el tallado de un tapete superficial de cinco por cinco milímetros, y un espesor aproximado de un tercio del grosor escleral. Para poder obtener la membrana trabéculo-descemética, es importante que el tallado escleral superficial se realice penetrando en córnea clara, uno a uno y medio milímetros.

Tras la realización del colgajo escleral superficial, se recomienda un segundo tallado más profundo, ocupando un área de cuatro por cuatro milímetros, dejando un escalón entre el colgajo superficial y profundo que facilitará el posterior cierre del colgajo escleral superficial. Se realiza una disección en bloque en sentido anterior mediante bisturí tipo crescent .

El siguiente paso será la identificación del canal de Schlemm, que se sitúa por delante del espolón escleral. Debemos avanzar anteriormente por el estroma corneal.

El colgajo profundo disecado, se recorta mediante tijera por su labio anterior, y se reseca en bloque. Posteriormente se retira el lecho del canal de Schlemm, situado en la parte más posterior del trabéculum. Tras el tallado y resección del bloque esclerocorneal queda un espacio escleral profundo que servirá como reservorio de acuoso tras su salida a través de la membrana trabéculo-descemética. Para evitar el colapso de este espacio, se coloca un implante en el lecho escleral y se fija mediante nylon de 10/0.

El colgajo escleral superficial, de un tercio del espesor escleral, se coloca de nuevo en el escalón dejado entre el tallado escleral superficial y profundo, y se sutura mediante nylon 10/0, de forma que el implante intraescleral queda alojado en el espacio que anteriormente ocupaba el bloque esclerocorneal profundo. Finalmente se sutura la conjuntiva.

El éxito quirúrgico de la EPNP es menor si se compara con la cirugía clásica de glaucoma o trabeculectomía, requiriendo la mayor parte de los pacientes el uso intraoperatorio de agentes antimetabólicos y goniopunción postoperatoria mediante láser YAG, perforando la membrana trabéculo-desmembrante²⁶⁶.

Antimetabólicos en la cirugía del glaucoma: estos agentes reducen el fenómeno de cicatrización pero incrementan algunas de las complicaciones propias de la cirugía y añaden otras propias de su uso. Los más utilizados son la Mitomicina C y el 5-Fluorouracilo. Las complicaciones más frecuentes derivadas de su uso serían la hipotonía, el daño corneal y conjuntival derivado de su toxicidad, y la formación de ampollas avasculares que tienen mayor riesgo de ruptura con un incremento de la posibilidad de blebitis y/o endoftalmitis y la pérdida ocular.

La Sociedad Europea de Glaucoma, recomienda la utilización de antimetabólicos (5-FU, MMC) en los pacientes con alto riesgo de cicatrización^{267,268}:

- Pacientes con alto riesgo de cicatrización: jóvenes, raza afro-caribeña, raza negra, y diabéticos.
- Historia previa de cirugía fracasada.
- Glaucoma neovascular.
- Afaquia.
- Glaucoma neovascular.

- Enfermedad inflamatoria ocular (uveítis, penfigoide ocular, síndrome de Stevens-Johnson).

Dispositivos de drenaje (DDG)

Los dispositivos de drenaje utilizan distintos materiales entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival para evitar el cierre de la fístula. En 1907 Rollet²⁶⁹ implantó crines de caballo trenzadas conectando la cámara anterior con el espacio subconjuntival cercano al limbo, éste y otros intentos con materiales como seda o metales preciosos fracasaron. La aparición de materiales sintéticos como la silicona, el polietileno o el teflón permitió comenzar a utilizarlos para la creación de tubos que conectaban directamente la cámara anterior y el espacio conjuntival, pero fracasaron igualmente como consecuencia de la rápida fibrosis y obstrucción. En 1969 Molteno²⁷⁰ añadió al tubo un plato situado a nivel del ecuador del ojo, esta innovación consiguió mejorar la supervivencia y los resultados de este tipo de dispositivos. Posteriormente se venía desarrollando numerosas variantes que han llevado a los DDG a convertirse en una alternativa en el tratamiento quirúrgico del glaucoma.

En la actualidad existen varios modelos: Molteno, Braelvelt, Ahmed, Krupin y otros menos conocidos: Optimed, Shocket, siendo los más utilizados en la actualidad la válvula de Ahmed, el implante de Baerveldt y el de Molteno²⁷¹. Todos ellos presentan una serie de características comunes: están

fabricados con materiales a los cuales los fibroblastos no pueden adherirse (silicona, polipropileno, polimetilmetacrilato,...) asegurando la formación de un reservorio conjuntival alrededor del cuerpo valvular o plato localizado en el ecuador del ojo, y tienen un tubo que comunica con el plato con un flujo de salida de humor acuoso de cámara anterior al espacio subconjuntival similar en todos ellos. El descenso tensional se obtiene al lograr crear una vía de salida de alto flujo de humor acuoso a través del tubo valvular hacia la ampolla subconjuntival que se formará alrededor del cuerpo valvular.

Los DDG están indicados en los glaucoma neovasculares, en los síndromes irido-corneo-endoteliales, el glaucoma inflamatorio, en los síndromes de cicatrización conjuntival (pénfigo, penfigoide, Sd Steven-Johnson), en el glaucoma postraumático, en pacientes con glaucoma y patología vitreoretiniana, en afaquia o pseudofaquia con cicatrización conjuntival y escleral extensa en los 180° superiores y en pacientes con trasplante de córnea.

Cirugía antiglaucomatosa mínimamente invasiva

La búsqueda de procedimientos menos invasivos en la cirugía ocular ha sido constante en los últimos años. De forma análoga a lo que ha sucedido con la cirugía de cataratas o de retina, los investigadores en el campo del glaucoma intentan encontrar alternativas a la trabeculectomía que mantengan su eficacia hipotensora y minimicen la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias. Podemos diferenciarlos en base a su mecanismo de acción:

1.- Incremento de la salida de humor acuoso creando un nuevo canal de drenaje: el Ex – PRESS (Alcon Inc, Hunenberg, Suiza)²⁷².

2.- Incremento del flujo de humor acuoso a través de la vía convencional, malla trabecular o canal de Schlemm: el micro-stent trabecular, iStent de Glaukos^{®273} (Glaukos[®] Corporation, Laguna Hills, CA), el implante intracanalicular Hydrus[®] (Ivantis Inc, Irvine, California), el trabectomo (NeoMedix Inc, Tustin California), la trabeculectomía mediante láser excimer (AIDA Glautech AG, Nurnberg, Germany), la canaloplastia, y la viscocanalostomía. Otros dispositivos se han quedado en fase sólo experimental o no se han desarrollado: el bypass-trabecular de Spiegel^{274,275}, el Eye-Pass²⁷⁶, el MIDI²⁷⁷.

3.- Incremento del drenaje de humor acuoso a través de la vía úveoescleral: el SOLX Gold Shunt^{® 278} (SOLX Ltd, Boston, MA). ha sido implantado en humanos de forma protocolizada aumenta el drenaje de humor

acuoso a través del espacio supracoroideo. Existen actualmente otros modelos de drenaje del humor acuoso al espacio supracoroideo, así el CyPass[®] micro-stent (Transcend medical Inc, California), se implanta ab-interno a través de una incisión corneal de pequeño tamaño.

El implante Ex-PRESS R-50, surge con el objetivo de reducir las complicaciones postoperatorias tempranas de la trabeculectomía, y mantener un drenaje controlado y uniforme del humor acuoso al espacio escleral. Este dispositivo, es un tubo de acero inoxidable, no valvulado, de 2,5mm de largo (2mm van alojados en cámara anterior), 400 μm de diámetro externo (27 gauge) y de diámetro interno, dependerá de los modelos: 50 μm en el P-50 y 200 μm , en el P-200. En la cara posterior tiene un saliente que previene la extrusión del dispositivo, y en su porción más distal una formación en forma de plato que impide su migración a cámara anterior.

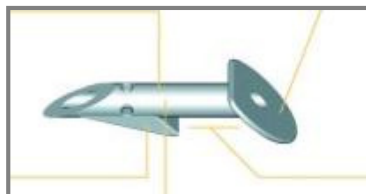


Figura 3.- Implante Ex -PRESS R-50.

El procedimiento quirúrgico es similar a una trabeculectomía estándar, tras la disección de un tapete escleral de espesor parcial, se realiza una incisión con una aguja de 25 ó 27 gauges, paralela al iris. El implante se introduce a través de esa incisión, mediante un inyector precargado. Posteriormente se cierra por planos. El funcionamiento del implante, es inmediato a su inserción, creándose posteriormente una ampolla de filtración subconjuntival. La técnica quirúrgica que ha sido descrita como una

trabeculectomía modificada sin iridectomía²⁷⁹, con un tapete escleral de 5x5 mm, permite drenar el humor acuoso hasta el espacio subconjuntival²⁸⁰. El uso de antimetabolitos, es similar que en la trabeculectomía.

Las ventajas teóricas que aporta son la reducción de las complicaciones postquirúrgicas: hipotonía, hipema y atalamia, y logra un flujo homogéneo y controlado de humor acuoso, debido a la restricción del flujo de salida a través de la luz del dispositivo. La ausencia de iridectomía reduce el grado de inflamación y hemorragia postoperatoria. Por otro lado, este dispositivo intraocular presenta desventajas, la necesidad de usar antimetabolitos para conseguir mantener la ampolla de filtración, y complicaciones secundarias a la presencia del dispositivo, como exposición del mismo, y trauma de las estructuras internas como el endotelio corneal y el iris.

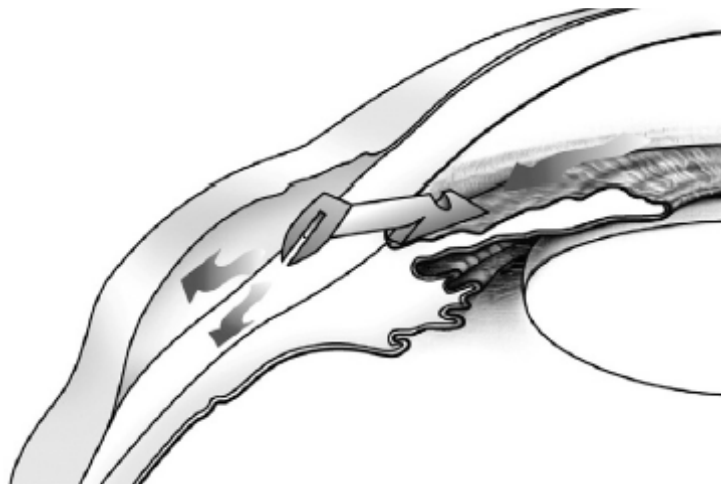


Figura 4.- Implante Ex-PRESS . El shunt de metal se implanta en el ángulo, creando una vía de salida para el humor acuoso hacia el espacio subconjuntival. El dispositivo ha de implantarse tras la realización de un tapete escleral.

El micro-stent trabecular Glaukos®

En un intento por restablecer una vía de drenaje lo más fisiológica posible se ha diseñado el micro-stent trabecular iStent de Glaukos® (Glaukos® Corporation, Laguna Hills, CA), objeto de nuestro estudio. Busca puentear la resistencia trabecular y permitir así que el humor acuoso fluya directamente en el canal de Schlemm. El micro-stent trabecular mantiene abierta una comunicación directa entre la cámara anterior y el conducto de Schlemm a través de la malla trabecular. Permite una reducción de la presión intraocular a largo plazo gracias a un aumento en la facilidad del flujo de salida del humor acuoso. Su implantación es mínimamente invasiva, rápida y proporciona una aproximación innovadora a la cirugía del glaucoma restableciendo la vía fisiológica de salida del humor acuoso.

El micro-stent trabecular iStent de Glaukos® está fabricado con titanio y recubierto por una capa de heparina (Duraflo® powder). Tiene forma de L con unas dimensiones de 1 por 0,4 mm y un diámetro externo de 180 µm diseñado para encajar dentro de la luz del canal, con un diámetro interno de 120 µm.

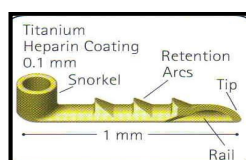


Figura 5.- Esquema del micro-stent trabecular Glaukos®

La porción final del dispositivo tiene forma de punta para favorecer la entrada a través de la malla trabecular durante su inserción. Tres prominencias

en forma de raíles a lo largo de la porción que se aloja dentro del Schlemm, proporcionan un emplazamiento seguro y estable del micro-bypass e impiden su desplazamiento una vez colocado. El peso del stent es de aproximadamente 0,1 mg. Se presenta precargado en un aplicador desechable que facilita su inserción en el canal de Schlemm, y que permite recuperar el stent intraocularmente en caso de que sea liberado prematuramente.

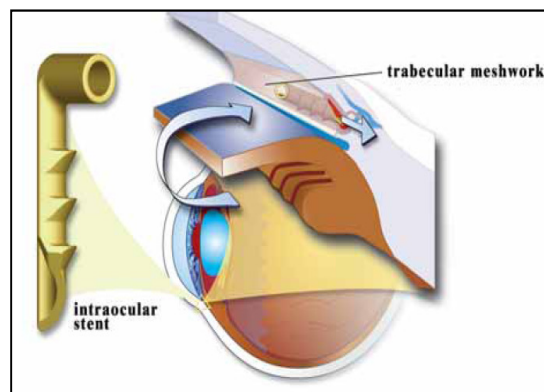
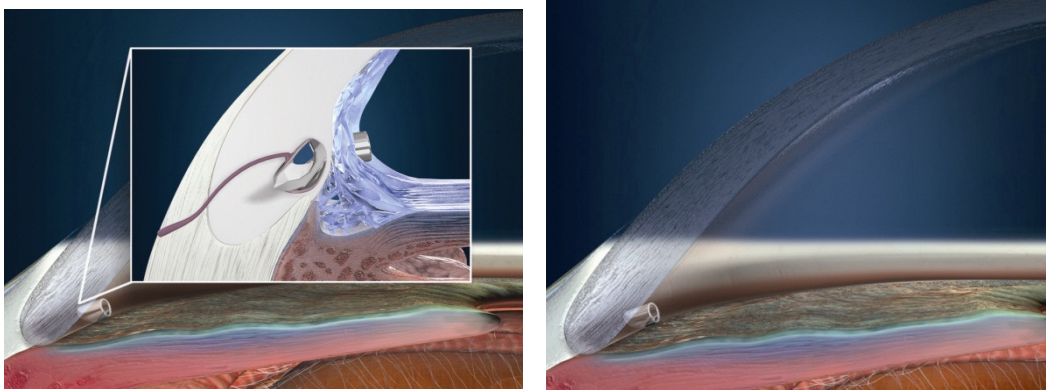


Figura 6.- El micro-stent trabecular es insertado desde la cámara anterior en el canal de Schlemm atravesando la malla trabecular.

Una vez colocado, su extremo más corto permanece en la cámara anterior proporcionando una vía de salida para el humor acuoso y el más largo permanece alojado en el canal de Schlemm. El acuoso fluye a través del micro-bypass trabecular hasta el canal de Schlemm y se reestablece así la vía fisiológica de drenaje (Figuras 7 y 8).



Figuras 7 y 8.- Esquema del posicionamiento de micro-stent en el interior del canal de Schlemm.

El estudio de los cambios en la dinámica del humor acuoso secundarios al implante de este dispositivo de drenaje intracamerular, son el objetivo de este estudio.

Otros dispositivos trabeculares en fase de investigación: el Miami Inn Focus Drainage Implant “MIDI” (figura 9) esta fabricado de un elastómero termoplástico altamente biocompatible denominado poli (styrene-b-isobutylene-b-styrene): poli-SIBS. Constituido por dos piezas una tubular de 250 μm de diámetro externo y 100 μm de diámetro interno que actúa a modo de shunt²⁸¹ y otra en forma de membrana de 50-70 micras de grosor y 6-8 mm de diámetro, se implanta mediante una peritomía base en limbo, posteriormente se realiza un trayecto intraescleral de 2 mm mediante una aguja de 27G y se inserta la porción tubular dento del trayecto intraescleral. Posteriormente se implanta la membrana quedando la porción distal del tubo sobre la misma, tras lo cual se procede al cierre conjuntival. Actualmente únicamente contamos con resultados de estudios experimentales en conejos en los que los resultados de la eficacia tensional del dispositivo no son concluyentes, en contraposición con los buenos resultados de la biodisponibilidad del poli-SIBS, los resultados señalan la

ausencia de adherencia entre la conjuntiva y los implantes, un encapsulado mínimo del tubo con una membrana muy fina de células, mínima inflamación y pocas células gigantes en los extremos de la membrana subconjuntival, y la esclera y el tejido conjuntival adyacente mostraron un grosor normal. Por todo ello se plantea la posibilidad de su uso en otras aplicaciones a nivel oftalmológico. (Kato YP et al, Presentación en panel, congreso anual ARVO Mayo 2007, Fort Lauderdale, Florida).

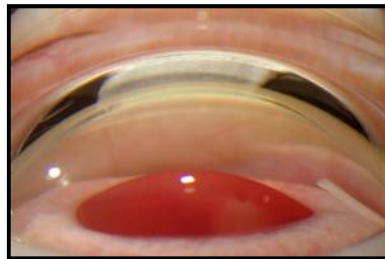


Figura 9.- Dispositivo MIDI en cámara anterior de conejo.

Yablonski²⁸² describe una modificación de la esclerectomía profunda no perforante con implante de colágeno. Coloca dos tubos de silicona en el lugar de la esclerectomía profunda para comunicarlo con el espacio supracoroideo y practica además una trabeculectomía e iridectomía basal comunicando así el lago intraescleral con la cámara anterior. Obtiene un buen control tensional con un menor número de fármacos hipotensores tras la cirugía y una ampolla de filtración de menor tamaño que con la trabeculectomía convencional.

El micro-bypass trabecular de Spiegel D y el Eye-Pass, emplean un tubo de silicona para canalizar el canal de Schlemm. Ambos dispositivos no han logrado obtener descensos tensionales suficientemente eficaces, por lo que no se plantean como una alternativa terapéutica en el momento actual.

Spiegel, desarrolla un implante tubular que colocado en el canal de Schlemm, permite puentear la resistencia al flujo de salida del humor acuoso de la malla trabecular. El dispositivo de Spiegel D (Acritec, Germany) es un tubo de silicona, de 150 μm de diámetro externo y 50 μm de diámetro interno, de 8mm de longitud. Su extremo proximal permanece en la cámara anterior, mientras que el distal (5 mm de longitud) se sitúa en el canal de Schlemm. La técnica quirúrgica para implantar el bypass consiste en la localización del canal de Schlemm mediante la realización de una esclerotomía superficial de 4 x 4 mm, tras la localización del canal de Schlemm éste se abre con unas tijeras tipo Vanas y se realiza una viscocanalostomía avanzando 5 mm aproximadamente para comprobar la permeabilidad del canal, entonces se implanta el tubo de silicona dentro del canal y mediante una paracentesis de ayuda con una aguja de 27G (diámetro externo aproximado del bypass) se realiza una apertura de la pared interna del canal y el extremo del implante se desplaza a cámara anterior^{274,275}(figura 10).

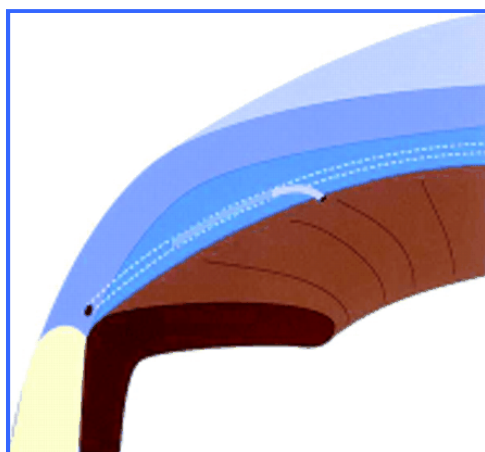


Figura 10.- Posicionamiento del implante tubular en el canal de Schlemm con su parte proximal en cámara anterior, venciendo la resistencia al paso del humor acuoso a través de la malla trabecular.

Por otra parte, el implante EyePass (GMP Vision Solutions) desarrollado por Brown RH et al, es un pequeño tubo de silicona en forma de Y con una terminación doble unida, se inserta por vía externa a través de un flap escleral profundo y la eliminación de la pared externa del canal de Schlemm. Los dos extremos del dispositivo se insertan en el canal de Schlemm en direcciones opuestas y el conducto principal se inserta en la cámara anterior, el procedimiento finaliza con el cierre escleral²⁷⁶(figura 11).

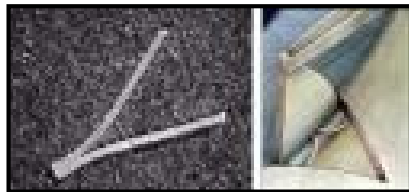


Figura 11.- Eye Pass tube se inserta en el canal de Schlemm tras la realización de un tapete superficial escleral, facilitando el drenaje del humor acuoso al canal de Schlemm.

Implante intracanalicular Hydrus[®]: (Ivantis Inc, Irvine, California) es un dispositivo tubular de 8 mm de longitud, fabricado de nitinol (nickel-titanio), un material altamente biocompatible que se utiliza en la fabricación de los stents vasculares. Su implantación es ab-interno a través de una incisión en córnea, se inserta en la región nasal del canal de Schlemm, en el que queda emplazado ocupando tres horas de reloj aproximadamente. El humor acuoso penetra en el canal por este dispositivo y accede a los canales colectores a través de unos orificios ovalados dispuestos a lo largo del implante intracanalicular.

Viscocanalostomía: La viscocanalostomía es un procedimiento filtrante, no penetrante, no se realiza esclerectomía ni iridectomía periférica, lo que

minimiza el riesgo de complicaciones postoperatorias: infección, inflamación, hipotonía, atalamia y cataratas, mientras que la ausencia de filtración externa evita la formación de la ampolla, lo que reduce las complicaciones asociadas a la formación de la misma.

La técnica quirúrgica fue propuesta en 1991 por Robert Stegmann²⁸³. Primeramente se fija el recto superior, se disecciona conjuntiva con base en fórnix, una vez que ya tenemos la esclera expuesta, realizamos una cauterización mínima. Posteriormente se disecciona un tapete escleral de cuatro por cuatro milímetros que penetra un milímetro en córnea, dentro de éste se talla un tapete profundo de tres por tres milímetros hasta alcanzar el canal de Schlemm. La cara externa del Schlemm se disecciona, hasta que únicamente persiste una fina membrana de Descemet. Posteriormente se realiza la tutorización del canal de Schlemm, y dilatación del canal mediante ácido hialurónico. Finalmente se sutura el tapete escleral con nylon de 11-0, se rellena el espacio virtual intraescleral con viscoelástico, y la conjuntiva se cierra con vicryl[®]. Cuando se perfora la ventana de Descemet, se reconvierte a una trabeculectomía, con o sin iridectomía dependiendo del riesgo de incarceration del iridiana.

La cirugía consigue crear un espacio intraescleral, detectable mediante biomicroscopia ultrasónica, cuya base o suelo lo forman la coroides y la porción interna del canal de Schlemm, sin pared externa, la parte más anterior sobresale a cámara anterior, separado únicamente por la membrana de Descemet; sus laterales son los dos extremos interrumpidos del canal de

Schlemm. El humor acuoso fluye a través de la malla trabecular y de la membrana de Descemet, al espacio virtual que hemos creado, desde allí pasa a los dos extremos del canal de Schlemm, y posteriormente a los canales colectores. Probablemente existe una filtración al espacio supracoroideo como demuestran varios estudios mediante BMU que se comentan más adelante.

Por tanto en teoría, la viscocanalostomía reduce la PIO al incrementar el flujo de humor acuoso alrededor del canal de Schlemm hacia los canales colectores, así como por la difusión del acuoso desde el lago escleral al espacio supracoroideo, teóricamente sin la formación de una ampolla de filtración. Está contraindicada en glaucomas con recesión angular, glaucoma neovascular, de ángulo estrecho, iris plateau, cirugías angulares previas, que dificulten la tutorización del canal.

La canaloplastia: es un procedimiento diseñado para mejorar la salida del humor acuoso mediante la dilatación del canal de Schlemm, reestableciendo un flujo circunferencial, y distendiendo la malla trabecular, para evitar el colapso del canal de Schlemm. Conceptualmente, es una extensión de la viscocanalostomía con el añadido de la introducción de un cateter dilatador, y el posicionamiento de una sutura permanente que tensiona el canal de Schlemm, y la creación de un reservorio intraescleral. Consiste en la tutorización del conducto de Schlemm mediante una sutura que finalmente se anuda y tensa, produciendo una ampliación del conducto por la indentación de su pared interna (figura 12).

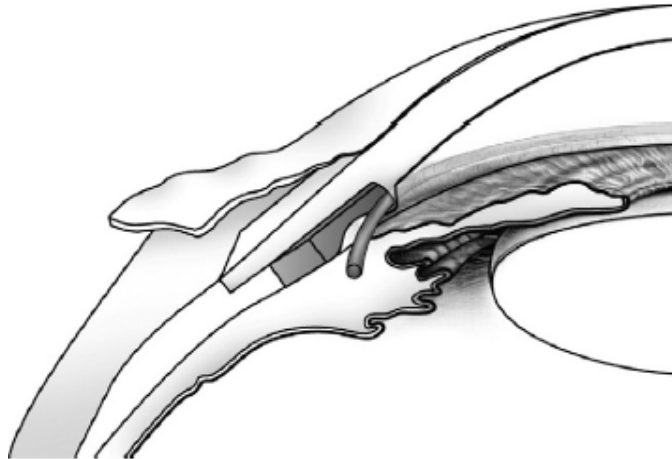


Figura 12.- Canaloplastia: se realiza una esclerectomía profunda debajo de un flap escleral superficial para exponer el canal de Schlemm externamente, este es canalizado mediante un catéter de fibra óptica y una sutura de prolene (Ethicon Inc, Somerville, NJ) que se tensa en él para mantener el canal de Schlemm bajo tensión.

Tras la apertura de la conjuntiva, se disecciona un tapete de forma parabólica en esclera, de la mitad de su grosor y cinco milímetros de ancho y largo. Posteriormente se talla un tapete profundo que avanza hasta el canal de Schlemm, eliminando su pared posterior y avanzando en córnea hasta exponer parte de la Descemet y crear una ventana trabéculo-descemética. Una vez expuesto el canal de Schlemm se introduce un microcatéter flexible en la luz del canal, el diámetro del microcatéter es de 250 micras de diámetro en la punta y el diámetro del cuerpo es de 200 micras, su luz permite la inyección de viscoelástico para dilatar el canal, el dispositivo contiene una fibra óptica con una luz en el la punta que indica la posición del catéter, progresando 360°. Una o dos suturas de polipropileno de 10-0, son enganchadas al extremo distal del microcatéter que es dirigido en dirección opuesta a la que fue introducido, creando un lazo dentro del canal de Schlemm, cuyos extremos se suturan para dar tensión a la malla trabecular. El tapete superficial se cierra con tensión. Algunos autores utilizan un sistema de alta resolución de biomicroscopia

ultrasonica (iUltrasound iScience Interventinal, Menlo Park, CA) intraoperatorio para asesorar la dilatación del canal de Schlemm y verificar el posicionamiento de las suturas y su tensión.

Las ventajas de la canaloplastia incluyen un tratamiento circunferencial del canal de Schlemm al igual que la viscocanalostomía. Las desventajas, la disección externa de la esclera, que es compleja y lenta, y que junto con la manipulación conjuntival, puede causar el fracaso de una trabeculectomía posterior. El uso de antimetabolitos y la formación de una ampolla de filtración en alguno de los pacientes, también se presentan como inconvenientes en esta técnica novedosa, cuyo objetivo no es la formación de una ampolla de filtración. Por otro lado el procedimiento no proporciona un acceso directo a los canales colectores y la reducción de la PIO es limitada por la resistencia del Schlemm y la presión venosa episcleral. Finalmente reseñar que los efectos de un cuerpo extraño a nivel del canal de Schlemm se desconocen a largo plazo.

Trabectomo de alta frecuencia (LP NeoMedix Corp., Tustin CA): la trabeculotomía ab interno con el Trabectomo, consiste en retirar la malla trabecular, y la pared interna del canal de Schlemm para crear un acceso directo del humor acuoso a los canales colectores. El trabectomo consiste en una pieza de mano conectada a una consola con irrigación y aspiración, además de un generador para electrocauterizar. La pieza de mano tiene unas dimensiones de 19,5 gauges con un extremo distal que facilita la entrada en la malla trabecular. El tejido diana es vaporizado utilizando el electrocauterio del terminal, que emite ráfagas de alta frecuencia. Un puerto de aspiración se

localiza adyacente al electrocauterio, y un puerto de irrigación se dispone más distal al punto quirúrgico para mantener la cámara anterior formada y disipar el calor. El dispositivo se controla mediante un pedal con diferentes posiciones: irrigación, aspiración y cauterización (figura 13).

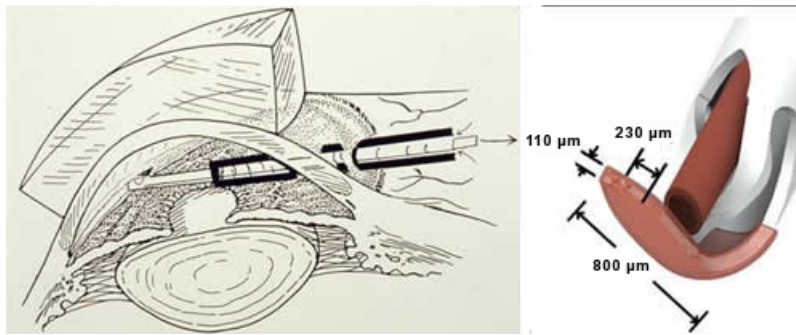


Figura 13.- Trabectomo (NeoMedix Inc, Tustin CA): la pieza de mano del trabectomo es utilizada para la ablación de un sector la malla trabecular, facilitando salida del humor acuoso al canal de Schlemm, accediendo directamente desde la cámara anterior a los canales colectores.

Para la realización de la cirugía la cabeza del paciente ha de disponerse orientada con el microscopio, permitiendo la visualización del ángulo mediante gonioscopia. Tras la realización de una incisión corneal de 1,7mm, y rellenar la cámara anterior con viscoelástico, se introduce la pieza de mano del trabectomo con la irrigación activa. Mediante una lente quirúrgica de gonioscopia, se visualiza la porción nasal de la malla trabecular. La punta del terminal se inserta a través de la malla en el canal de Schlemm, y posteriormente activaremos la aspiración y el electrocauterio desde el pedal. El cirujano avanzará el terminal en sentido a favor o en contra de las agujas del reloj, según preferencias. La potencia del electrocauterio, deberá de ser entre 0,7W a 0,8W. Finalmente se aspira el viscoelástico con un Simcoe manual, y se cierra la incisión corneal con un nylon de 10-0.

Estudios histológicos comparan la acción del trabectomo en el tejido frente a la trabeculectomía ab externo convencional, en anillos corneoesclerales humanos donantes. Los resultados muestran que los ojos tratados con potencias de electrocauterio mayores de 0,7 W, muestran una eliminación de la malla trabecular. No encontraron daño térmico en ninguno de los tejidos más allá de la malla trabecular ni en los tejidos adyacentes. En la mitad de los ojos se encontró coagulación, con mayor afectación a nivel de la malla trabecular que de los tejidos posteriores²⁸⁴.

La ventaja teórica que aporta el trabectomo es la apertura de una vía de salida amplia para el humor acuoso, desde la cámara anterior hacia los canales colectores, con mínimo daño por calor o trauma en los tejidos adyacentes. El procedimiento no manipula la conjuntiva y no hay formación de ampolla de filtración. Es viable la combinación de esta técnica con la cirugía de catarata. Las desventajas del procedimiento serían la limitación del flujo de humor acuoso a los canales colectores adyacentes a la zona tratada, la posibilidad del cierre de la fisura, y la limitación en la reducción de la PIO por la resistencia en el canal de Schlemm, los canales colectores y la presión venosa episcleral.

Trabeculotomía mediante Láser Excimer (ELT): La ELT ab interno fue diseñada para crear múltiples agujeros a lo largo de la malla trabecular. La energía es liberada utilizando un terminal de fibra óptica conectado a un xenon chloride (XeCl) excimer láser (AIDA Glautec AG, Nurnberg, Germany). El láser es un láser pulsado con una duración de 80 ns y una longitud de onda de 308nm, liberando una energía media de 1,2 mJ por pulso a una frecuencia de

20 Hz. El terminal de cuarzo va montado sobre un terminal de acero inoxidable de un diámetro externo de 500 μm . La punta del terminal tiene 65 grados de angulación para manipular más fácilmente el ángulo (figura 14).

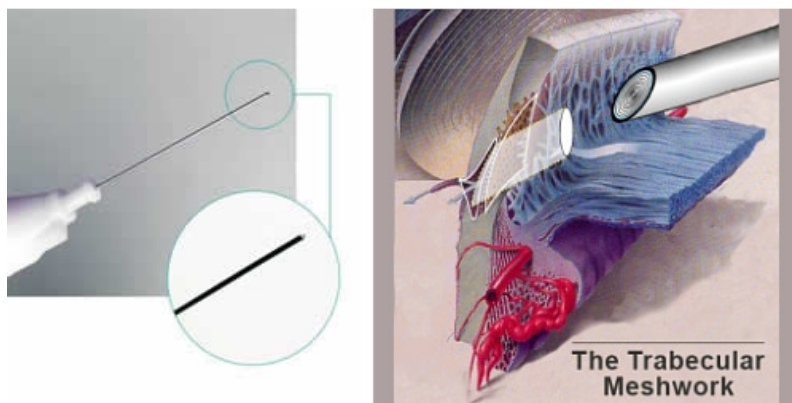


Figura 14 .- Excímel Láser Trabeculectomy crea varios agujeros a lo largo de la malla trabecular para mejorar el acceso del humor acuoso al canal de Schlemm, reduciendo la resistencia a la salida a nivel de la malla trabecular.

El ojo se llena con viscoelástico y el terminal avanza a lo largo de la cámara anterior, para entrar en contacto con la malla trabecular guiado por gonioscopia. Se realizan un total de 10 aberturas a nivel de la malla trabecular, en cada 90° de ángulo. Durante la ablación láser, se produce un blanqueamiento y la formación de burbujas. A veces se puede observar un reflujo de sangre, que significa que hemos accedido correctamente al canal de Schlemm. Al final del proceso, el terminal se retira y se realiza el lavado del viscoelástico de la cámara anterior, la cámara anterior deberá ser presurizada aproximadamente en 15 mmHg para evitar el reflujo de sangre.

Las ventajas del ELT son la manipulación interna, manteniendo intacta la conjuntiva, el corto periodo de acción, la ausencia de daño térmico, y la posibilidad de combinar el procedimiento con la cirugía de catarata. Por el

contrario, el gran número de aberturas es más fácilmente ocluíble que una abertura larga, la ausencia de flujo circunferencial en el canal de Schlemm, que limita la acción a los canales colectores adyacentes a los agujeros practicados y la limitación de la PIO por la resistencia del canal de Schlemm y la presión venosa episcleral.

Trabeculotomía ab externo: es un procedimiento quirúrgico en los glaucomas congénitos, existen datos publicados en adultos, su fracaso es muy elevado frente a otras técnicas quirúrgicas por el alto porcentaje de cicatrización.

SOLX Gold Shunt,(SOLX Inc Boston, MA): este dispositivo se ha diseñado como un shunt para el humor acuoso de la cámara anterior al espacio supracoroideo. Este procedimiento presupone una presión diferencial entre ambos espacios de entre 1 y 5 mm Hg, resultando en un flujo unidireccional externo. El Gold Shunt es un dispositivo no valvulado en forma de plato, hecho de 24 kilates de oro. Su forma es rectangular 3,2 mm de ancho, 5,2 mm de largo y 44 μm de grosor. Está formado por dos platos unidos y tiene dos proyecciones redondeadas en el terminal distal para fijar el dispositivo de drenaje en el espacio supracoroideo. La parte proximal, curva se proyecta en cámara anterior. Contiene dentro del plato 19 túbulos (10 cerrados y 9 abiertos) con una luz de 24 μm y una altura de 50 μm . La cara anterior contiene 60 agujeros de 100 μm de diámetro y un agujero de 300 μm que atraviesa las dos placas permitiendo la entrada del flujo en el dispositivo. La parte posterior del

shunt contiene 117 agujeros, de 110 μm de diámetro, para permitir la salida del flujo fuera del dispositivo (Figura 15).

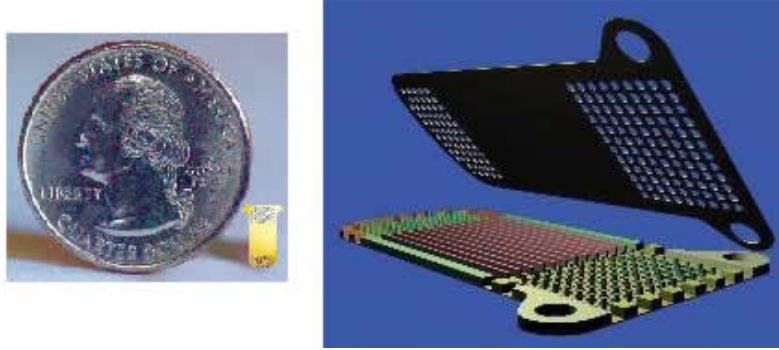


Figura 15. - SOLX Gold Shunt (SOLX Ldt, Boston, MA)

Para la inserción de este dispositivo de drenaje supracoroideo, primeramente se debe realizar un flap conjuntival con base en fórnix, y una incisión escleral de 4 mm de grosor total a 2 mm del limbo. Se disecciona la coroides de la esclera mediante un cuchillito tipo crescent, el dispositivo se implanta con la parte anterior que sobresale 1 a 1,5 mm en cámara anterior, la incisión escleral se cierra con nylon de 10-0, y posteriormente la conjuntiva (figura 16).

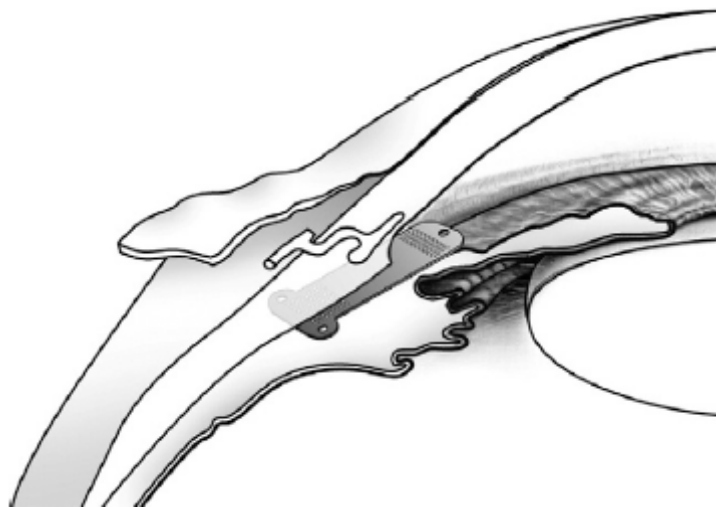
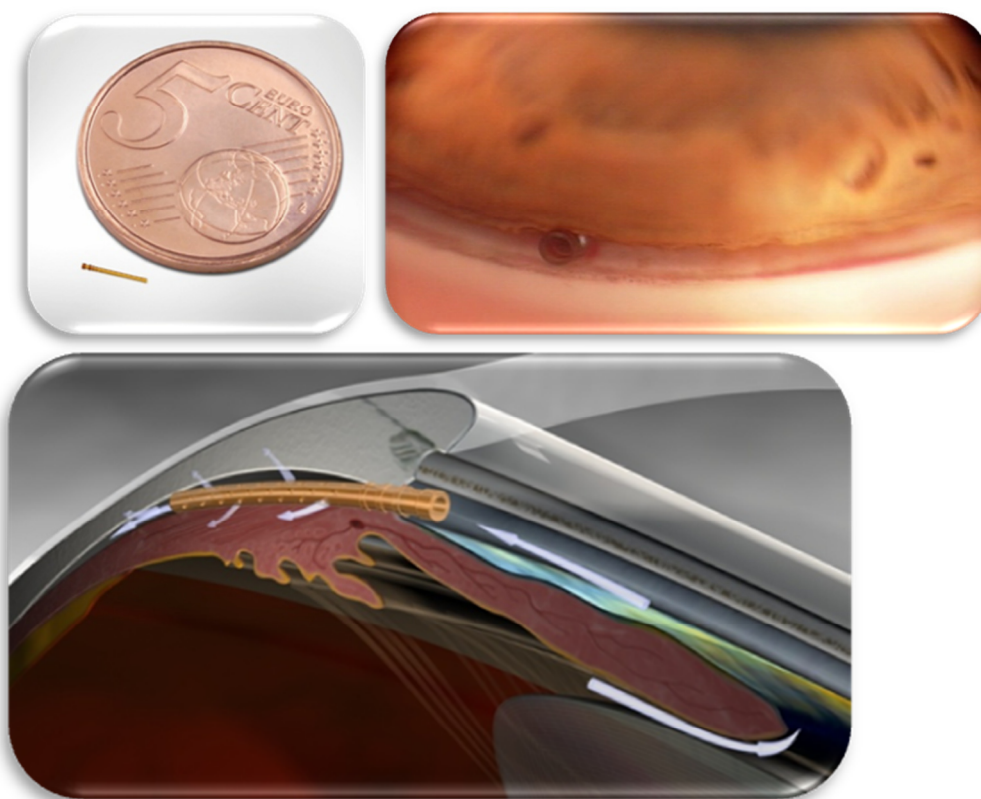


Figura 16.- SOLX Gold Shunt (SOLX Ldt, Boston, MA): el dispositivo se emplaza en el espacio supracoroideo, con la parte anterior en cámara anterior. El humor acuoso pasa de la cámara anterior al espacio supracoroideo.

La ventaja del dispositivo es la novedosa vía de drenaje sin la necesidad de filtración externa ni formación de ampolla conjuntival. Disminuye el riesgo de hipotonías postoperatorias. La desventaja es la presencia de un dispositivo permanente en la cámara anterior y el espacio supracoroideo, con el riesgo de extrusión o trauma ocular.

Cypass® micro-stent: es un dispositivo muy novedoso, de derivación del humor acuoso al espacio supraciliar, su forma es tubular (figura 17, 18 y 19), fabricado de poliamida. Se implanta mediante un abordaje ab-interno a través de una incisión corneal, ocasionando una ciclodíálisis controlada.



Figuras 17, 18 y 19. El implante intracanalicular es un micro-bypass que una vez enclavado únicamente se visualiza el extremo proximal en el ángulo iridocorneal, establece una vía de drenaje al espacio supracoroideo.

BASES TEÓRICAS DEL FUNCIONAMIENTO DEL MICRO-STENT TRABECULAR GLAUKOS®

Zhou J y Smedley GT²⁸⁵, desarrollaron un modelo teórico para evaluar el efecto de la inserción de uno o varios micro-stent a través de la malla trabecular en la facilidad de salida del humor acuoso y la PIO, basándose en estudios previos sobre el flujo y presión en el canal de Schlemm y los canales colectores²⁸⁶.

Cuando la malla trabecular está intacta, el humor acuoso entra al canal de Schlemm, llega a los canales colectores y desde éstos a las venas episclerales. Los autores se basan en los estudios de Moses et al²⁸⁶, que los canales colectores están muy próximos entre ellos y son similares en forma y tamaño, por lo que formarían una estructura de drenaje uniforme del humor acuoso a los canales colectores.

Descripción del modelo teórico

Si se asume un modelo geométrico de drenaje simplificado, donde R_{cc} , es la resistencia total en los canales colectores; R_{TM} , la resistencia total en la malla trabecular; P_i , la presión intraocular en la cámara anterior; P_v , la presión venosa al final de los canales colectores; el canal de Schlemm es supuesto como una estructura uniforme, con una resistencia al flujo circunferencial igual a R_{sc} por unidad de longitud.

En este modelo teórico el flujo de salida de humor acuoso es axisimétrico, y la presión en el canal es uniforme y no existe un flujo neto circunferencial. Cuando la malla trabecular está intacta, la presión en el canal de Schlemm no interfiere sobre la resistencia al flujo de salida del humor acuoso.

La presión en el canal de Schlemm será P_{sc} y F_o , el flujo total convencional de salida. La presión diferencial a través de la vía convencional de salida del humor acuoso, es el producto del flujo y la resistencia. El flujo a través de la malla trabecular es F_{TM} , y el flujo a través de los canales colectores es F_{cc} .

$$F_o = F_{TM} = F_{cc}$$

$$F_o = (P_i - P_v) / (R_{TM} + R_{CC}) = F_{TM} = (P_i - P_{sc}) / R_{TM} = F_{cc} = (P_{sc} - P_v) / R_{CC} \quad (1)$$

De esta ecuación se deduce que la P_{sc} será igual a:

$$P_{sc} = [(P_i \cdot R_{CC}) + (P_v \cdot R_{TM})] / (R_{TM} + R_{CC}) \quad (2)$$

Finalmente C_o = a la facilidad de salida es,

$$C_o = F_o / (P_i - P_v) = 1 / (R_{TM} + R_{CC}) \quad (3)$$

Introducción de un micro-stent trabecular

Cuando se implanta un micro-stent trabecular, como se muestra la figura 16, el humor acuoso entra en el canal de Schlemm a través de las dos vías: por el bypass y por la malla trabecular, para posteriormente ser drenado a través de los canales colectores a las venas episclerales.

El flujo convencional del acuoso deja de ser axisimétrico, pasa existir un gradiente de presión a lo largo del canal de Schlemm y el acuoso fluye circunferencialmente en el canal. La resistencia del canal de Schlemm puede ahora influir en el flujo de salida del humor acuoso desde el ojo.

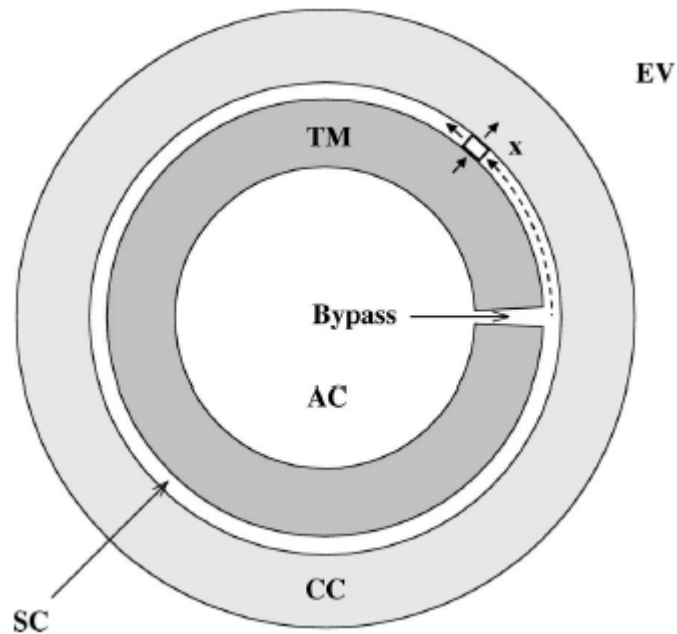


Figura 20.- Dibujo esquemático de un stent bypass trabecular. AC, cámara anterior; TM, malla trabecular; SC, Canal de Schlemm; CC, canales colectores; EV, venas episclerales.

En la figura 20, la coordenada x representa la distancia circunferencial desde un punto en el canal de Schlemm hasta el origen del bypass. La presión en cada uno de los puntos del canal de Schlemm dependerá de la distancia de ellos al origen del bypass. La presión y la tasa de flujo circunferencial en el canal en el punto x son definidas como $p(x)$ y $f(x)$, respectivamente. Si consideramos un elemento infinitesimal dx a lo largo del canal de Schlemm, el descenso de presión, dp , a lo largo de este elemento es el producto de la tasa de flujo, f , y de la resistencia, $R_{sc}dx$. Entonces:

$$dp = -fR_{sc}dx \text{ ó } dp/dx = -fR_{sc} \quad (4)$$

el signo negativo es necesario porque el fluido va desde un punto de más presión a otro de menos presión. El humor acuoso entra en el punto infinitesimal dx desde el lado trabecular y desde una terminación del canal de Schlemm, y abandona el elemento por el canal colector y por el otro extremo del canal de Schlemm.

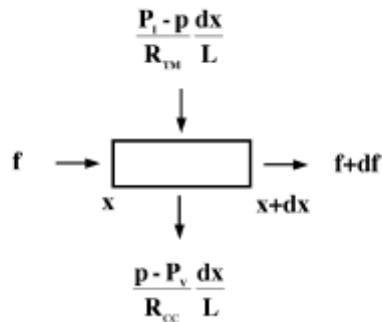


Figura 21. Entrada y salida del flujo de humor acuoso a través del elemento dx a lo largo del canal de Schlemm.

El flujo volumétrico de humor acuoso que entra en el elemento dx , ha de ser igual al flujo volumétrico que sale, entonces el balance de flujo en dx será:

$$df/dx = [(P_I - p)/LR_{TM}] - [(p - P_V)/LR_{CC}] \quad (5)$$

donde L es la circunferencia del canal Schlemm. Si se combinan las ecuaciones (4) y (5),

$$d^2p/dx^2 R_{sc} (1/LR_{TM} + 1/LR_{CC})p + R_{sc} (P_I/LR_{TM} + P_V/LR_{CC}) = 0$$

ó

$$d^2p/dx^2 - \lambda^2 p + \lambda^2 P_{sc} = 0 \quad (6)$$

donde

$$\lambda = \sqrt{R_{SC} \left(\frac{1}{LR_{TM}} + \frac{1}{LR_{CC}} \right)} \quad (7)$$

y P_{sc} , se obtiene la ecuación (2), es la presión en el canal si no existe bypass trabecular. La ecuación (6) es una ecuación diferencial ordinaria lineal de segundo orden de $p(x)$ con coeficientes constantes y puede ser resuelta analíticamente. Obviamente, $p=P_{sc}$ es una solución particular de la ecuación (6). Matemáticamente hablando, otra solución general para la ecuación (6) podría ser $d^2p/dx^2 - \lambda^2p = 0$. Dos soluciones generales para esta ecuación diferencial ordinaria lineal y homogénea son $e^{\lambda x}$ y $e^{-\lambda x}$. Entonces la solución general a la ecuación (6) será:

$$P = A e^{\lambda x} + B e^{-\lambda x} + P_{SC} \quad (8)$$

donde A y B son dos constantes que pueden ser determinadas por dos condiciones establecidas:

una vez que $p(x)$ se deriva, el flujo que va a través de la malla trabecular, F_{TM} , puede ser calculado como la integral del flujo entrando en el elemento, dx , desde el lado trabecular a través de la circunferencia (ver Fig 2),

$$F_{TM} = \int_0^L \frac{P_1 - p}{R_{TM} L} dx \quad (9)$$

y el flujo de salida a través de los canales colectores, F_{CC} , puede ser calculado como la integral del humor acuoso que abandona el elemento, dx , desde el lado del canal colector a lo largo de la circunferencia.

$$F_{CC} = \int_0^L \frac{p - P_V}{R_{CC}} dx \quad (10)$$

El flujo a través del micro-bypass trabecular, F_{BP} , es la diferencia entre F_{CC} y F_{TM} .

$$F_{BP} = F_{CC} - F_{TM} \quad (11)$$

La facilidad de salida, C , se define como

$$C = F_{CC} / (P_I - P_V) \quad (12)$$

Los autores desarrollan dos posibles situaciones teóricas:

1.- Implante de un micro-stent trabecular que permite un flujo circunferencial unidireccional: si se considera un micro-bypass trabecular que está diseñado para permitir la entrada en el canal de Schlemm del humor acuoso y fluir en una única dirección, mientras que el flujo en la dirección opuesta estaría bloqueado. Entonces, el canal es expuesto a la cámara anterior en $x=0$, y la presión en ese punto es P_I , y el flujo circunferencial es cero en $X=L$ (no habría presión gradiente de acuerdo con la ecuación (4)). Las

condiciones establecidas en este caso podrían describirse por la siguiente ecuación:

$$\underline{p = P_I \text{ en } x = 0 \text{ y } dp/dx = 0 \text{ en } x = L}$$

La ecuación (8) con estas dos condiciones establecidas, quedaría de la siguiente manera:

$$p = (P_I - P_{SC}) \frac{\cosh[\lambda(x - L)]}{\cosh(\lambda L)} + P_{SC} \quad (13a)$$

Utilizando la ecuación (4) y la ecuación (9) en la ecuación (12), el flujo circunferencial en el canal de Schlemm, el flujo neto a través de la malla trabecular, el flujo total, el flujo del bypass, y la facilidad de salida, en la presencia de un bypass unidireccional puede ser derivada todo como sigue:

$$f = \frac{-\lambda}{R_{SC}} (P_I - P_{SC}) \frac{\sinh |\lambda(x - L)|}{\cosh(\lambda L)} \quad (14a)$$

$$F_{TM} = \frac{P_I - P_{SC}}{R_{TM}} \left[1 - \frac{\tanh(\lambda L)}{\lambda L} \right] = F_O \left[1 - \frac{\tanh(\lambda L)}{\lambda L} \right] \quad (15a)$$

$$\begin{aligned} F_{CC} &= \frac{P_{SC} - P_V}{R_{CC}} \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh(\lambda L)}{R_{CC} \lambda L} \right] \\ &= F_O \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh(\lambda L)}{R_{CC} \lambda L} \right] \end{aligned} \quad (16a)$$

$$F_{BP} = F_O \frac{R_{TM} + R_{CC} \frac{\tanh(\lambda L)}{\lambda L}}{R_{CC}} = F_O \frac{\lambda R_{TM} \tanh(\lambda L)}{R_{SC}} \quad (17a)$$

Y el cálculo de la facilidad de salida, C:

$$\begin{aligned} C &= \frac{F_O}{P_I - P_V} \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh(\lambda L)}{R_{CC} \lambda L} \right] \\ &= C_O \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh(\lambda L)}{R_{CC} \lambda L} \right] \end{aligned} \quad (18a)$$

En estas ecuaciones, se utilizan funciones hiperbólicas y tienen formas de seno (x) y tangente (x):

$$\sinh(x) = \frac{1}{2}(e^x - e^{-x}), \quad \cosh(x) = \frac{1}{2}(e^x + e^{-x}),$$

$$\tanh(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}.$$

2.-Implante de un micro-stent trabecular con flujo bidireccional circunferencial: si un stent trabecular se construye para permitir la entrada del flujo del humor acuoso directamente en el canal de Schlemm y fluir en las dos direcciones, las condiciones establecidas para la ecuación diferencial (6) pueden ser descritas:

$$\mathbf{p = P_I \text{ en } x = 0 \text{ y en } x = L}$$

Se aplican estas condiciones establecidas a la ecuación diferencial (8), obteniendo el valor de p:

$$p = (P_I - P_{SC}) \frac{\cosh[\lambda(x - \frac{L}{2})]}{\cosh(\frac{\lambda L}{2})} + P_{SC} \quad (13b)$$

Si se aplica la ecuación (4) y la ecuación (9) a la ecuación (12), se obtiene el flujo circunferencial en el canal de Schlemm, el flujo neto a través de la malla trabecular, el flujo total de salida de humor acuoso, el flujo en el stent, y la facilidad de salida, en presencia de un stent bidireccional:

$$f = \frac{-\lambda}{R_{SC}} (P_I - P_{SC}) \frac{\sinh[\lambda(x - \frac{L}{2})]}{\cosh(\frac{\lambda L}{2})} \quad (14b)$$

$$F_{TM} = \frac{P_I - P_{SC}}{R_{TM}} \left[1 - \frac{\tanh(\frac{\lambda L}{2})}{\frac{\lambda L}{2}} \right] = F_O \left[1 - \frac{\tanh(\frac{\lambda L}{2})}{\frac{\lambda L}{2}} \right] \quad (15b)$$

$$\begin{aligned} F_{CC} &= \frac{P_{SC} - P_V}{R_{CC}} \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh(\frac{\lambda L}{2})}{R_{CC} \frac{\lambda L}{2}} \right] \\ &= F_O \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh(\frac{\lambda L}{2})}{R_{CC} \frac{\lambda L}{2}} \right] \end{aligned} \quad (16b)$$

$$F_{BP} = F_O \frac{R_{TM} + R_{CC} \frac{\tanh(\frac{\lambda L}{2})}{\frac{\lambda L}{2}}}{R_{CC}} = F_O \frac{2\lambda R_{TM} \tanh(\frac{\lambda L}{2})}{R_{SC}} \quad (17b)$$

Y

$$C = \frac{F_O}{P_I - P_V} \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh\left(\frac{\lambda L}{2}\right)}{R_{CC} \frac{\lambda L}{2}} \right] = C_O \left[1 + \frac{R_{TM} \tanh\left(\frac{\lambda L}{2}\right)}{R_{CC} \frac{\lambda L}{2}} \right] \quad (18b)$$

Características del análisis teórico

Existen unas puntualizaciones en este análisis teórico que son puntualizaciones de valor, ya que las dos funciones hiperbólicas $\tanh(\lambda L)$ y $\tanh(\lambda L/2)$ son términos positivos.

En la presencia de un stent trabecular, el flujo de acuoso a través de la malla trabecular, F_{TM} , estaría disminuido (15a,15b), comparado con la ausencia de no bypass ($F_{TM}=F_O$), pero el flujo total a través de la vía convencional de salida, F_{CC} , está mejorado (16a, 16 b), comparado con el modelo sin bypass trabecular ($F_{CC}= F_O$). El flujo a través del bypass es una parte sustancial del flujo de salida total (17a,17b). Por otra parte, la facilidad de salida está mejorada con el bypass trabecular (18a,18b), comparada con el modelo sin bypass ($C=C_O$).

ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS DE LA DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

Si se presuponen los valores de PIO y presión venosa episcleral (P_V) de 15 mm Hg y 9 mm Hg, respectivamente. El flujo de salida del humor acuoso

(F) de cámara anterior es de $2,4 \mu\text{l}/\text{min}^{286}$. Si se aplican estos parámetros a la ecuación (1) y se obtiene la resistencia total ($R_{TM} + R_{CC}$) en el canal de Schlemm que es de $2,5 \text{ mm Hg}/(\mu\text{l}/\text{min})$. Entonces, en base a lo establecido en la ecuación (3) obtendremos el valor de la facilidad de salida de humor acuoso, que es de $0,4 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ en un ojo sano normal.

La resistencia en la malla trabecular y los canales colectores, en un ojo normal, sano, es de aproximadamente $1,25 \text{ mm Hg}/(\mu\text{l}/\text{min})^{287,288,289}$. La resistencia en el canal de Schlemm al flujo circunferencial de humor acuoso, para una diferencia de presión ($P_I - P_V$) de 10 mm Hg , está entre un rango de $0,32$ a $1,42 \text{ mm Hg}/(\mu\text{l}/\text{min})$ por mm del canal de Schlemm. Para las estimaciones de este modelo teórico los autores toman $1 \text{ mmHg}/(\mu\text{l}/\text{min})$ por ml de longitud del canal²⁸⁹.

TABLA 2. Parámetros para un ojo normal con una malla trabecular sana	
IOP (mm Hg)	15
Presión Venosa Epiescleral (mm Hg)	9
Flujo de salida ($\mu\text{l}/\text{min}$)	2,4
Resistencia en los canales colectores ($\text{mm Hg}/(\mu\text{l}/\text{min})$)	1,25
Resistencia en el canal de Schlemm ($\text{mm Hg}/(\mu\text{l}/\text{min})$)	1,25
Facilidad de salida ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)	0,4
Longitud del Canal de Schlemm (mm)	36

La tabla 2 resume los parámetros del modelo teórico.

De acuerdo con estos datos (tabla 2), los autores calculan los valores numéricos de F_{TM} , F_{BP} , F_{CC} y C , que se reflejan en la tabla 2, para un ojo normal con PIO constante de 15 mm Hg (tabla 3).

TABLA 3. Resultados calculados para un ojo normal, con la malla trabecular sana y una PIO constante de 15mm Hg

Tipo de Bypass	PIO (mm Hg)	F _{TM} * (μl/min)	F _{BP} † (μl/min)	Fo‡ (μl/min)	Co† (μl/min/mm Hg)
No stent	15	2,4	0	2,4	0,4
Stent unidireccional	15	2,08	0,63	2,72	0,45
Stent bidireccional	15	1,77	1,26	3,03	0,51

*F_{TM}: flujo en la malla trabecular

†F_{BP}: flujo en el stent

‡Fo: flujo total

†Co: facilidad de salida

La facilidad de salida de humor acuoso, en un ojo sin patología glaucomatosa, con PIO constante de 15 mmHg, en presencia de un stent unidireccional trabecular se incrementa un 13%, y en presencia de un stent bidireccional se incrementa un 26%.

Las figuras 19 y 20, representan la presión y el flujo de humor acuoso circunferencial en el canal de Schlemm.

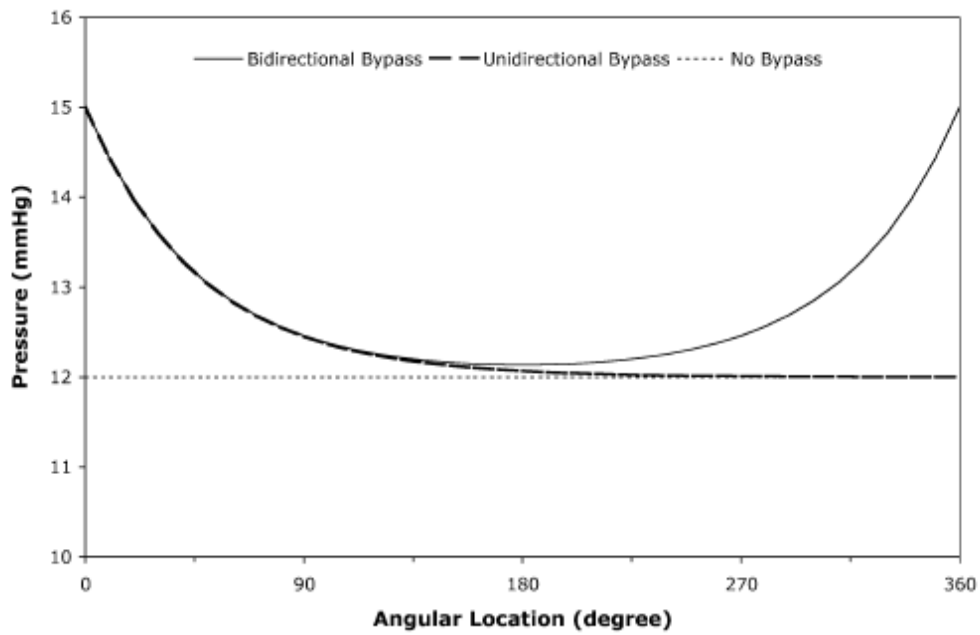


Figura 22. La distribución de presión en el canal de Schlemm en un ojo normal con la malla trabecular sana con un micro-stent y PIO de 15mm Hg.

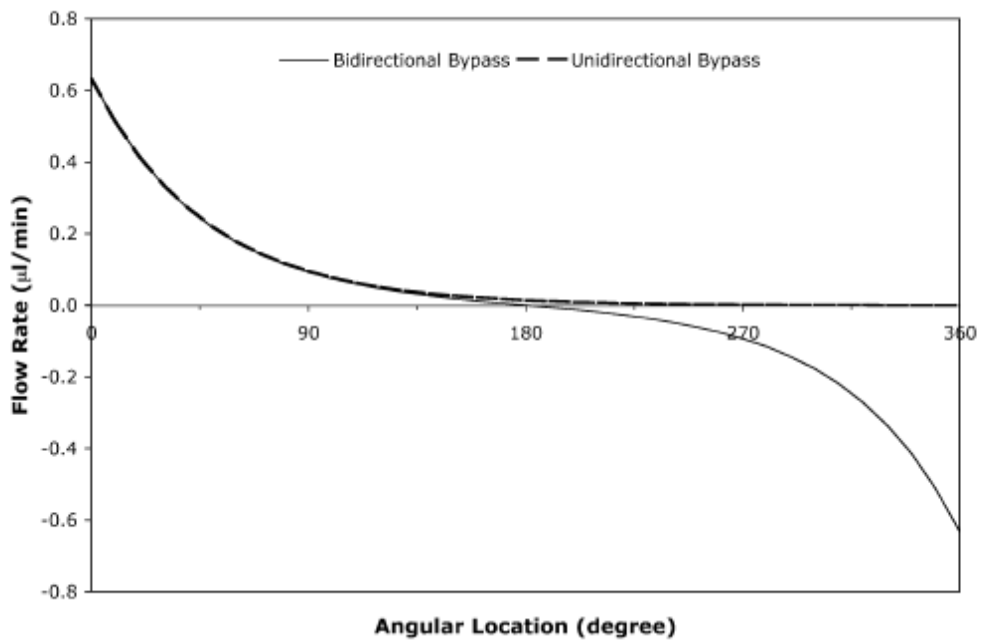


Figura 23. El flujo circunferencial en el canal de Shlemm en un ojo normal con la malla trabecular sana y la presencia de un micro-stent, con PIO de 15mm Hg.

La presión en el canal de Schlemm es constante y de 12 mm Hg, cuando se introduce un micro-stent la presión en su proximidad se equipara a la presión intraocular. En el caso de implantar un micro-stent unidireccional la presión en el Schlemm desciende a 12 mm Hg tras superar el primer cuadrante. El flujo circunferencial tiene un comportamiento similar, aumentando en el primer cuadrante y se aproxima a cero en el resto de los tres cuadrantes. En el caso de implantar un micro-stent trabecular bidireccional, la presión se incrementa en el primer y el cuarto cuadrante y se aproxima a 12 mm Hg en la mitad de los dos cuadrantes. El flujo circunferencial sigue el mismo comportamiento.

El micro-stent incrementa la presión directamente sobre el canal de Schlemm, incrementando el drenaje de acuso en la vía episcleral. Pero este efecto se limita al cuadrante inmediato al micro-stent debido a la influencia de la resistencia del Schlemm. El stent bidireccional incrementa la PIO en dos cuadrantes y por ello tiene un mayor impacto sobre el flujo del acuoso. El efecto de dos micro-stent unidireccionales debería ser matemáticamente equivalente a un micro-stent bidireccional, si se disponen en la misma localización permitiendo el flujo del humor acuoso en direcciones diferentes, o si se disponen a 180°, permitiendo el flujo en la misma dirección.

La presencia de un micro-stent uni y bidireccional, en un ojo con PIO de 15 mm Hg, sin patología a nivel de la malla trabecular, incrementa el flujo de acuoso de 2,4 $\mu\text{l}/\text{min}$ a 2,72 $\mu\text{l}/\text{min}$ y 3,03 $\mu\text{l}/\text{min}$, para una PIO de 15 mm Hg. Presuponiendo que la producción de acuoso no varía en presencia del micro-

stent trabecular, entonces se produce un descenso tensional debido al incremento en la facilidad de salida del humor acuoso. Para una producción de flujo de humor acuoso constante de 2,4 $\mu\text{l}/\text{min}$, la PIO desciende a 14,3 mm Hg y 13,8 mm Hg en presencia de uno ó dos micro-stents.

TABLA 4. Resultados calculados para un ojo normal con una malla trabecular sana y un flujo constante de humor acuoso de 2,4 $\mu\text{l}/\text{min}$

Tipo de Bypass	PIO (mm Hg)	F_{TM}^* ($\mu\text{l}/\text{min}$)	F_{BP}^\dagger ($\mu\text{l}/\text{min}$)	F_o^\ddagger ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Co^\ddagger ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)
No bypass	15	2,4	0	2,4	0,4
Bypass unidireccional	14,3	1,84	0,56	2,4	0,45
Bypass bidireccional	13,8	1,4	1,00	2,4	0,51

* F_{TM} : flujo en la malla trabecular.

† F_{BP} : flujo en el stent.

‡ F_o : flujo total.

‡ Co : facilidad de salida.

La finalidad en el tratamiento del glaucoma es el descenso de PIO, se entiende que el incremento de la PIO en el glaucoma es debido a un incremento de la resistencia a la salida del humor acuoso en la malla trabecular. La trabeculotomía obtiene descensos tensionales por el incremento de la facilidad de salida del humor acuoso, pues reduce la resistencia al flujo del humor acuoso a nivel de la malla trabecular, y la resistencia a nivel de los canales colectores se mantiene constante.

Puenteando la zona de máxima resistencia en la vía de salida del humor acuoso, la malla trabecular, se obtiene un descenso tensional. En la tabla 4 se

muestran diferentes modelos hipotéticos para presiones intraoculares basales de 21, 25 y 33 mmHg, sin tratamiento hipotensor, con un incremento en la resistencia en la malla trabecular de 3,75, 5,42 y 8,75 μ l/min respectivamente.

TABA 5. Predicciones teóricas en la PIO, Co y F_{BP}, en ojos con PIO basal elevada por un aumento de la resistencia en la malla trabecular.			
No bypass			
PIO basal (mm Hg)	21	25	33
Co (μ l/min/mm Hg)	0,20	0,15	0,10
F _{BP} (μ l/min)	0	0	0
Bypass unidireccional			
PIO reducida (mm Hg)	17,1	18,3	19,8
Co (μ l/min/mm Hg)	0,3	0,26	0,22
F _{BP} (μ l/min)	1,04	1,24	1,51
Bypass bidireccional			
PIO reducida (mm Hg)	15,1	15,5	16
Co (μ l/min/mm Hg)	0,39	0,37	0,34
F _{BP} (μ l/min)	1,57	1,75	1,94

Tabla 5: valores de la dinámica del humor acuoso y PIO en el modelo teórico para diferentes PIO basales.

La reducción de PIO es directamente proporcional a la PIO basal (figura 24) y un mayor incremento en la facilidad de salida de humor acuoso (figura 25). Los descensos tensionales obtenidos con la presencia del bypass, serán mayores en ojos hipertensos versus tensiones normales, y mayor incremento en la facilidad de salida del humor acuoso.

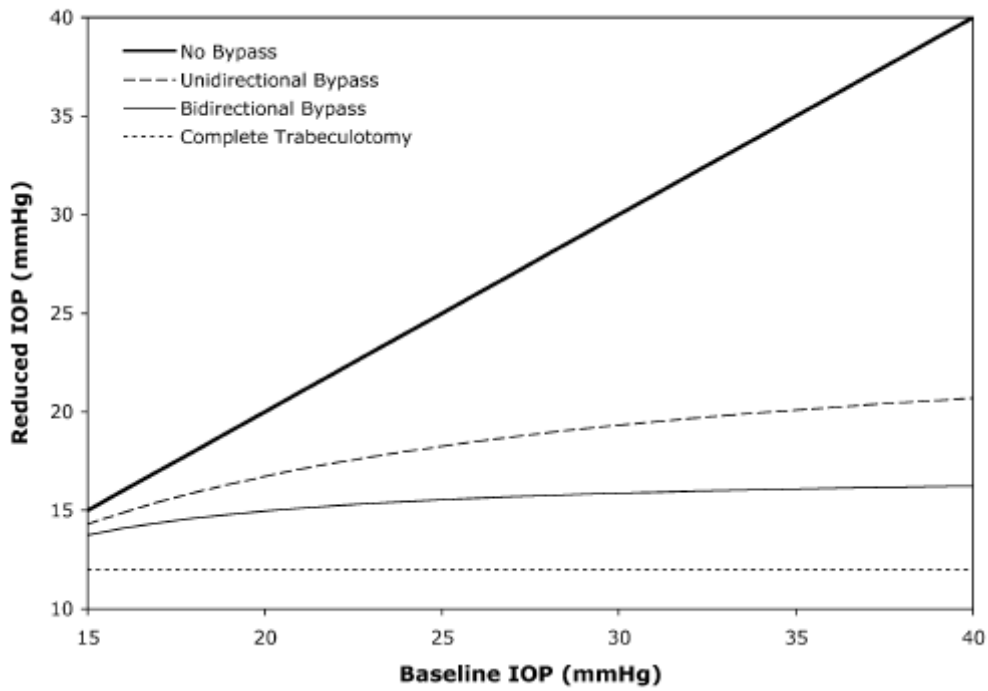


Figura 24.- Reducción en la PIO como una función de la PIO basal en la presencia de micro-stents bypass trabeculares.

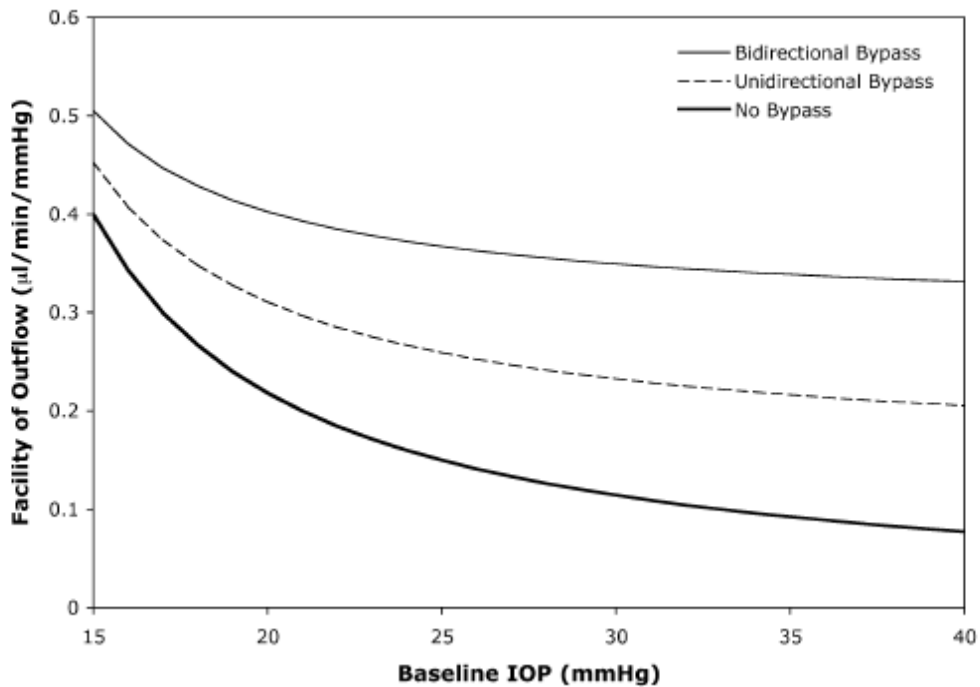
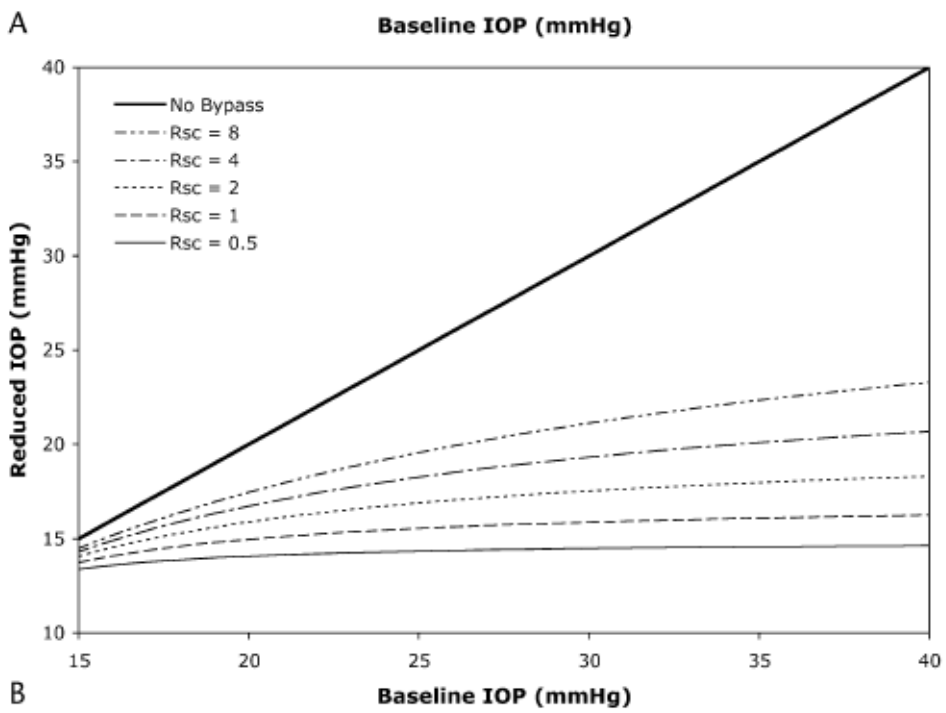
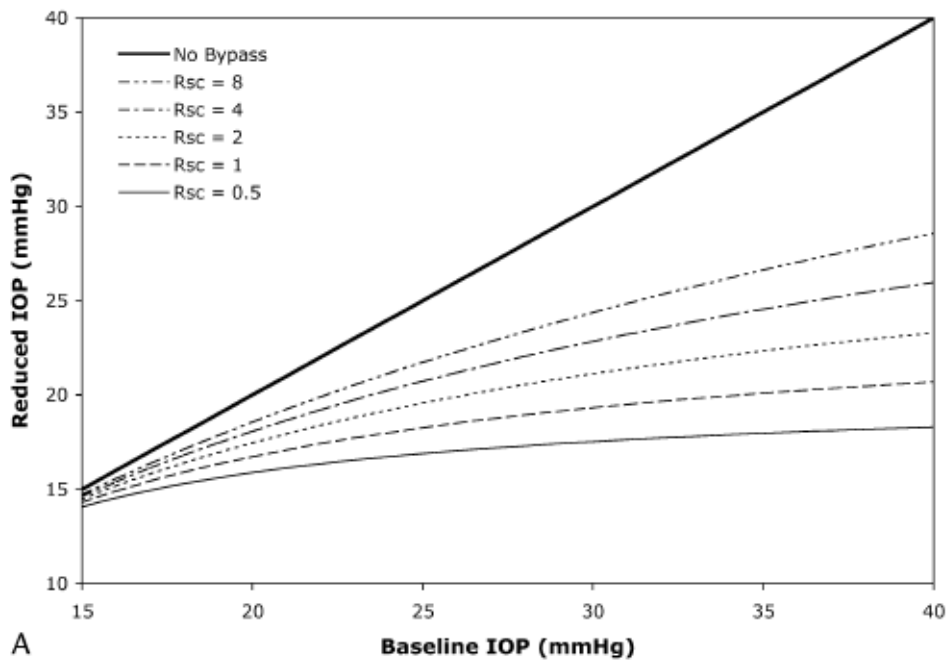


Figura 25.- Aumento de la facilidad de salida en función de la PIO basal en la presencia de micro-stents bypasses trabeculares.

El efecto hipotensor es mayor tras el implante de un micro-bypas bidireccional versus un micro-stent unidireccional, aunque la diferencia en el porcentaje de descenso tesimal disminuye a un mayor incremento de PIO basal.

Este modelo teórico presupone que en presencia del micro-stent bidireccional aproximadamente el 80% del flujo fluye a través del micro-stent, y hay un incremento en el flujo circunferencial de humor acuoso a través del Schlemm, 1 $\mu\text{l}/\text{min}$, en comparación con un ojo sin implante trabecular, que corresponde con 0,04 $\mu\text{l}/\text{min}$ en los modelos establecidos por Moses²⁹⁰ y Johnson y Kamm²⁹¹.

La resistencia del canal de Schlemm, R_{sc} , juega un papel significativo en determinar la efectividad del micro-stent trabecular en la reducción de la PIO, como se muestra en las figuras 26 y 27. Este estudio muestra que en aquellos ojos con menor resistencia en el canal de Schlemm tienen mayores descensos tensionales ante la presencia de un micro-stent trabecular, un incremento de la resistencia en el canal de Schlemm, limitará el drenaje de humor acuoso en el área del micro-stent, que únicamente retornará a través de los canales colectores próximos al área del implante trabecular, obteniendo menores descensos en la PIO, no obstante aunque R_{sc} sea elevada, se obtienen descensos en la PIO.



Figuras 26 y 27: La reducción de la PIO como una función de la PIO basal y su dependencia de la Rsc (mm Hg / (μl/min) /mm), la resistencia en el canal de Schlemm, en la presencia de (A) un bypass trabecular unidireccional y (B) un micro-stent bypass trabecular bidireccional.

En un ojo normal, sin patología glaucomatosa, los canales colectores son responsables de la mitad de la resistencia a la salida del flujo del humor acuoso. Si hay una menor resistencia a nivel de los canales colectores, la resistencia a la salida del flujo de humor acuoso se centra en la malla trabecular, que puede suponer más del 50% de la resistencia a la salida del humor acuoso, en condiciones fisiológicas normales.

Por tanto, los ojos glaucomatosos con menores resistencias a nivel de los canales colectores, tendrán mayores respuestas tensionales (figura 28).

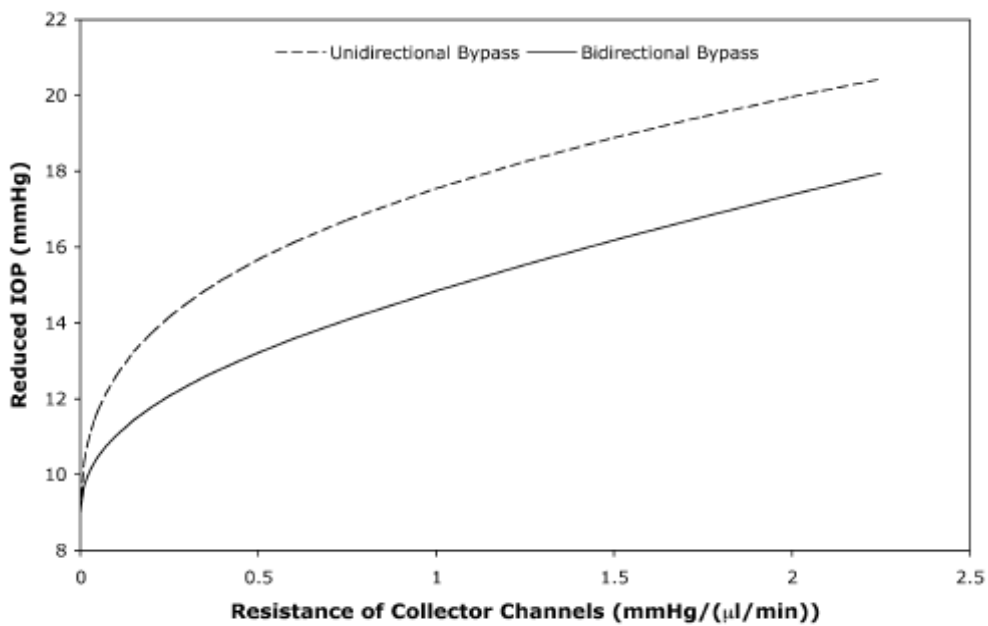


Figura 28: Reducción de PIO como una función de resistencia de los canales colectores en un ojo con PIO basales elevadas de 25 mmHg.

A mayor resistencia a nivel del canal colector y menor a nivel del canal de Schlemm, menor eficaz será el descenso tensional obtenido con el implante

de un stent trabecular. Por lo tanto los descensos tensionales obtenidos serán mayores en los ojos con resistencias mayores a nivel la malla trabecular.

Por todo lo anterior, podemos deducir que a medida que la resistencia de los canales colectores se aproxima a cero, la resistencia en la malla trabecular se aproxima al 100%, la diferencia tensional entre el canal de Schlemm y las venas epiesclerales se equipara, y la PIO se aproxima a la presión venosa epiescleral de 9 mm Hg cuando se establece un micro-stent trabecular.

FLUOROFOTOMETRÍA DEL POLO ANTERIOR

INTRODUCCIÓN

La fluorofotometría determina por métodos ópticos no invasivos la concentración de fluoresceína en los tejidos y compartimentos oculares. La fluoresceína puede ser administrada de forma tópica o sistémica (por vía oral o intravenosa). La fluorescencia es la capacidad que muestran algunas sustancias de absorber luz de una determinada longitud de onda para después emitir la en una longitud de onda superior. En el espectro visible, esto se traduce en un cambio de color.

Erlich, introdujo por primera vez la fluoresceína en oftalmología para el estudio de las lesiones de segmento anterior. En 1882 inyecta fluoresceína por vía subcutánea a un conejo y observa su presencia en el humor acuoso en forma de una leve nube coloreada. La técnica no gozo de utilidad clínica y experimental en su época. Amsler y Huber (1946), desarrollaron pruebas cuantitativas para el estudio de la permeabilidad ocular a fluoresceína²⁹². En 1950, Goldmann²⁹³ establece el primer modelo matemático de la cinética ocular de la fluoresceína administrada por vía intravenosa.

Maurice²⁹⁴, en 1963, crea el primer fluorofotómetro capaz de cuantificar la fluoresceína contenida en las estructuras oculares. Junto con Jones²⁹⁵, en 1966, desarrolló un método análisis matemático para el estudio de la hidrodinámica del humor acuoso calculando los coeficientes de difusión entre

los compartimentos oculares. Abandona la administración intravenosa e introduce la fluoresceína en cámara anterior mediante iontoforesis, técnica que consiste en el paso una pequeña corriente eléctrica por la superficie corneal. Es el primero en medir con este método el flujo de humor acuoso en humanos. Walkman y Kaufman (1970), simplifican el análisis cuantitativo y crean un fluorofotómetro más sencillo.

Cunha-Vaz²⁹⁶ en 1975, establece las bases de la fluorofotometría del polo posterior y aplica el método a la patología de la microcirculación retiniana particularmente como método de detección precoz de la retinopatía diabética.

La fluorofotometría ha contribuido al conocimiento de la fisiología, farmacología y patología de múltiples enfermedades oculares. Las dos aplicaciones más importantes de la fluorofotometría son el estudio de la cámara anterior y el humor acuoso, y por otra parte el estudio del vítreo y la barrera hemato-retiniana. En los últimos tiempos han surgido nuevas pruebas que utilizan la fluorofotometría para el estudio del flujo lagrimal, la permeabilidad corneal y la autofluorescencia cristalina²⁹⁷.

BASES FÍSICAS DE LA FLUOROFOTOMETRÍA

La fluoresceína

Es un derivado xantémico sintetizado por Von Baeyer en 1871. Tiene un color rojo anaranjado, un peso molecular de 376,27 gr y un tamaño de 11 Amströng. Capta fotones con una longitud de onda cuantificada y los emite en una longitud de onda mayor, lo que la convierte en fluorescente. Su pico máximo de absorción es de 490 nm (500 en plasma) y emite luz a 525 nm. Estas franjas corresponden respectivamente al azul cobalto y verde del espectro visible.

La fluorescencia es proporcional a la concentración de fluoresceína presente en una disolución, aunque en concentraciones superiores a 10^{-5} moles/l la progresión no es estrictamente lineal. Es un compuesto de fluorescencia alta, (0,92 fotones emitidos por cada fotón absorbido) lo que hace fácil su rastreo y medida.

No es tóxica. Se puede utilizar por vía oral o intravenosa, pero en estos casos se liga proteínas plasmáticas en 80-90%. La sal ligada a proteínas es menos fluorescente y no es capaz de superar las barreras oculares y penetrar en el ojo. Se metaboliza en forma de glucurónico de fluoresceína y se elimina por vía renal. Dos horas después de la inyección intravenosa, un 80% se ha convertido en glucurónico de fluoresceína, molécula con menor poder fluorescente.

En forma de colirio, se utiliza normalmente en la clínica en concentraciones del 2% (2×10^{-2} gr/ml). Una gota instilada en el saco conjuntival permite una penetración de unos 500 ng en el epitelio y en el estroma corneal, donde difunde y crea un reservorio. Penetra en estructuras corneales profundas en unos 15 minutos, pero no se alcanza una distribución uniforme hasta al menos tres horas después. La vida media en córnea (tiempo en que la concentración desciende a la mitad) es de cuatro horas.

Desde el estroma difunde a endotelio, epitelio y al limbo. El endotelio es 1.000 veces más permeable a la fluoresceína que el epitelio, por lo que la pérdida por este último hacia la película lagrimal precorneal es insignificante. La pérdida a través del limbo es mucho más tardía que la difusión a cámara anterior, siendo ésta la ruta principal de eliminación utilizada. Desde la cámara anterior, si la barrera iris-cristalino está intacta, tan sólo una porción muy pequeña difunde a cámara posterior. Otra pequeña parte difunde muy lentamente a través de los vasos iridianos y más del 90% es eliminada junto al humor acuoso.

Para la realización de la fluorimetría, la sobrecarga de fluoresceína en cámara anterior puede ser realizada por vía local: corneal (iontoforesis o instilación) o por vía general (intravenosa u oral). El análisis cinético del colorante varía según la vía de administración.

El fluorofotómetro

El fluorofotómetro registra la concentración de fluoresceína a lo largo del eje anatómico que se extiende desde la película lagrimal y córnea hasta retina y coroides (figura 29).

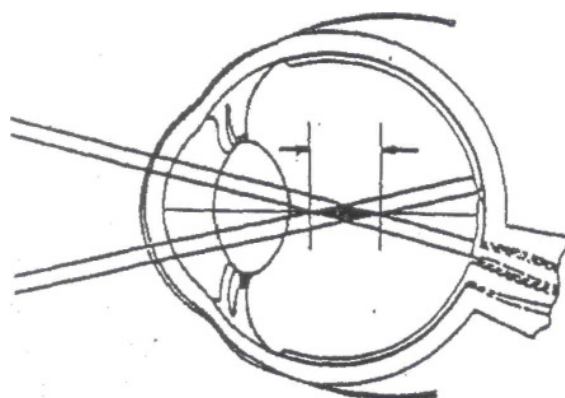


Fig 29 .Representación esquemática del eje de medida del fluorofotómetro.

Consta de una lámpara azul cobalto y un sistema óptico capaz de recoger la luz emitida por la fluoresceína en el lugar anatómico elegido (figura 30). En los fluorofotómetros primitivos la emisión y recepción de la luz estaban incorporadas a una lámpara de hendidura, pero en los aparatos más modernos se realiza mediante un cabezal óptico con un sistema automático de barrido a lo largo del eje ocular. La luz recogida se pasa por un filtro que selecciona la radiación cercana a 500 nm y se cuantifica finalmente el número de fotones mediante un tubo fotomultiplicador.

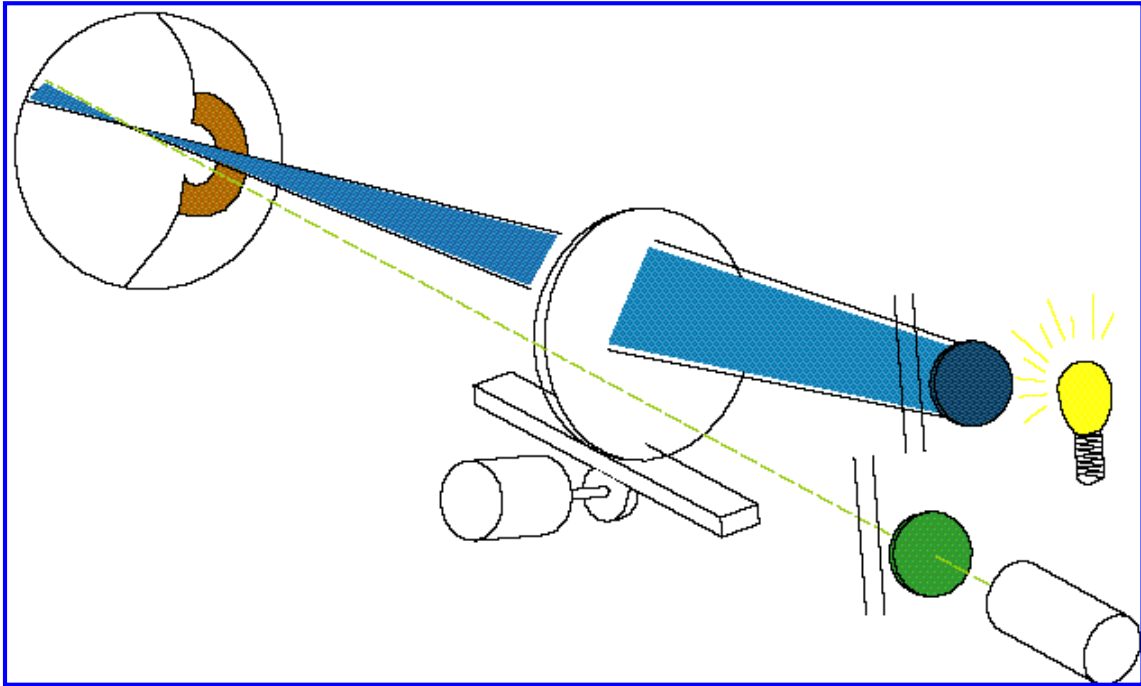


Figura 30.- muestra la luz cobalto proyectada en el ojo, y el fotomultiplicador que recoge la luz emitida.

Los resultados se muestran en una pantalla osciloscópica o son procesados en un microcomputador (figuras 31 y 32).

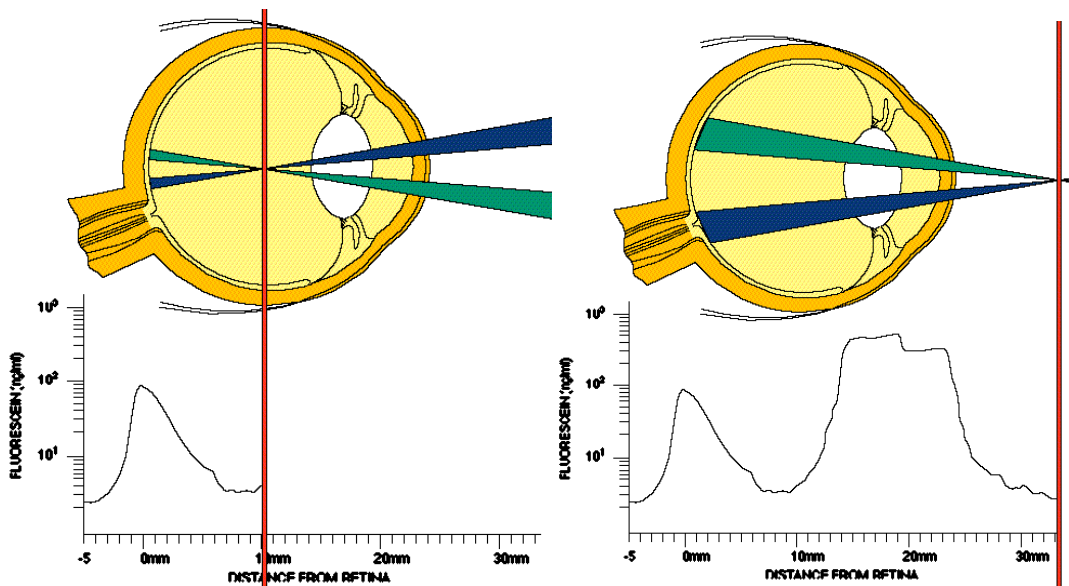


Figura 31.- la medición de la fluorescencia nos permite elaborar una gráfica que muestra una morfología característica para cada lugar anatómico estudiado.

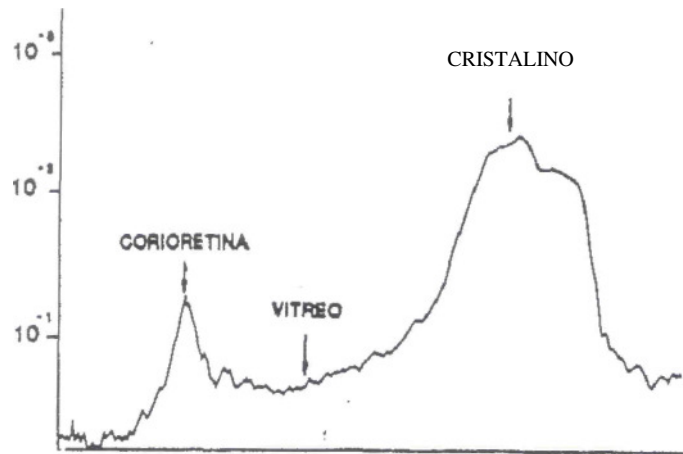


Fig 32.- Curva de los valores fluoresceína el eje anteroposterior del ojo.

Los parámetros que determinan la calidad del fluorofotómetro son los siguientes:

- Límite de detección: es la concentración más baja de fluoresceína que puede determinar y medir separadamente del ruido de fondo. El límite de detección de los aparatos más modernos es del orden de 0,5 ng/ml de una concentración de fluoresceína.
- Error de medida: es la diferencia entre la medida y la concentración real de la disolución.
- Resolución axial: es la capacidad de discriminar dos puntos próximos con concentraciones de fluoresceína diferentes.
- Ruido de fondo: corresponde a la medida de una solución de agua destilada.

Se ha comercializado hasta hoy tres clases de fluorofotómetros. Son los siguientes:

- METRICON (METRICON LTD).
- Grupo de fluorofotómetros de GAMMA SIENTIFIC INC, todos ellos de características similares:
 - GS 2900/PMT 9502.
 - GS DR2/PMT 46 B.
 - GS 4000.
- FLUOROTRON MASTER (COHERENT).



FLUOROTRON MASTER (COHERENT, Palo Alto, California)

En la tabla 6, se esquematizan las diferentes características técnicas de estos tres modelos.

	FLUOROTRON MASTER	METRICON	GS 2900/PMT 9502 GS DR2/PMT 46 B GS 4000.
Fabricante	COHERENT Palo Alto, California	METRICON Ltd Mountain View, California	GAMMA Sci. San Diego, California
Lámpara	Halógeno	Tungsteno	Halógeno
Adaptación	Cabezal óptico	Haag-Steit 360 ó 900	Haag-Steit 360 ó 900
Tamaño de la hendidura	1,9 mm x 100 micras	3 mm x 400 micras	2,5 x 150 micras
Lentilla contacto	-	-	+
Fijación	Punto rojo Ventana para el técnico	-	-
Barrido	Automático	Automático	Manual
Salida de datos	+	-	-
Archivo y tratamiento de datos	+	-	-

Tabla 6. Características de los diferentes tipos de fluorofotómetros.

En los últimos tiempos, el desarrollo de fluorofotómetro más sofisticados, hacen posible las mediciones fluorofotométricas más simples, precisas y reproducibles^{298,299,300}.

FLUOROFOTOMETRÍA DEL SEGMENTO ANTERIOR

Los protocolos utilizados en el estudio de la dinámica del humor acuoso se basan en el mismo supuesto: la introducción de fluoresceína en cámara anterior crea un depósito lentamente movilizado. La rapidez con la que

desaparece es una estimación precisa del índice de formación de humor acuoso.

Goldmann (1950) diseña un modelo cinético simplificado para la fluoresceína administrada por vía intravenosa. Se basan los intercambios entre plasma y cámara anterior ²⁹³.

$$dCa/dt = Ki.Cp - Ko.Ca \quad (1)$$

Donde:

- Ca es la concentración de fluoresceína en cámara anterior,
- Cp la concentración en plasma total,
- Ki el coeficiente de entrada de fluoresceína en cámara anterior,
- Ko el coeficiente de salida de fluoresceína de cámara anterior.

El flujo del humor acuoso es:

$$F = Ko.Va \quad (2)$$

Donde:

- F es el flujo del humor acuoso,
- Va el volumen de cámara anterior.

Jones y Maurice en 1966 ²⁹⁵, utilizan la iontoforesis. El paso de fluoresceína hacia estroma corneal se realiza mediante una corriente de 200 microA aplicada 10-15 sg entre un electrodo corneal, embebido y fluoresceína al 10% y otro indiferente. El modelo cinético es bicompartimental, considera los intercambios entre córnea y cámara anterior. La entrada de fluoresceína en

cámara anterior es el resultado de la entrada y salida de fluoresceína a través del endotelio corneal. La salida de fluoresceína de la cámara anterior es el resultado de la salida de la misma por la malla trabecular y por la vía úveoescleral (figura 33).

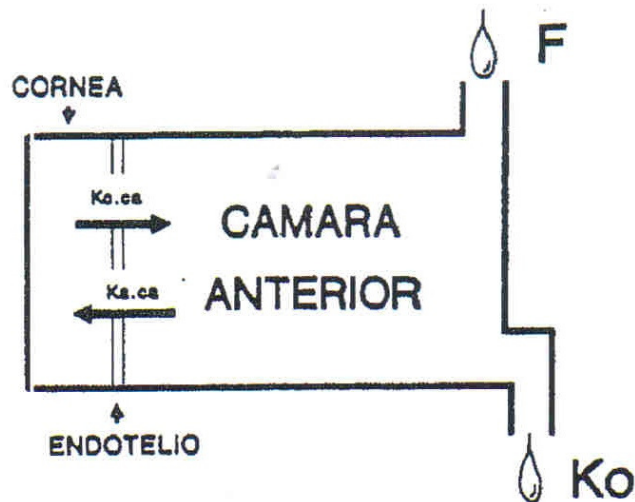


Fig 33. Modelo bicompartimental de JONES & MAURICE

Los autores proponen dos métodos de cálculo para hallar el valor del flujo del humor acuoso (F). El primer método, mide la concentración de fluoresceína en cámara anterior, en el segundo método, mide la concentración total de fluoresceína en el ojo.

Método 1: Si asumimos el intercambio de fluoresceína entre la córnea y el limbo es insignificante entonces podemos afirmar que el intercambio de fluoresceína entre la córnea y el humor acuoso es igual a:

$$dC_c/dt = K_c \cdot c_a (C_a - C_c) \quad (1)$$

Donde:

- $K_c \cdot c_a$ es el coeficiente de transferencia de humor acuoso de córnea a cámara anterior,
- C_a concentración de fluoresceína en cámara anterior,
- C_c concentración de fluoresceína en córnea.

Si asumimos que la concentración en sangre no varía, podemos asumir la siguiente ecuación para el humor acuoso:

$$dC_a/dt = -K_o \cdot C_a + K_a \cdot c_a (C_c - C_a) \quad (2)$$

Donde:

- K_o es el coeficiente de salida de humor acuoso de cámara anterior,
- $K_a \cdot c_a$ es el coeficiente de transferencia de cámara anterior a córnea.

Cuando el tiempo es igual a cero, en el humor acuoso no hay fluoresceína, la solución de estas dos ecuaciones sería igual a:

$$C_a = C_A (e^{-At} - e^{-Bt}) \quad (3)$$

Donde:

- t es el tiempo,
- C_A es una constante dependiente del grado inicial de fluoresceína en la córnea,
-

A y B , vienen dadas por la siguiente fórmula:

$$A + B = K_c \cdot c_a + K_a \cdot c_a + K_o \quad (4)$$

$$AB = K_o \cdot K_c \cdot c_a \quad (5)$$

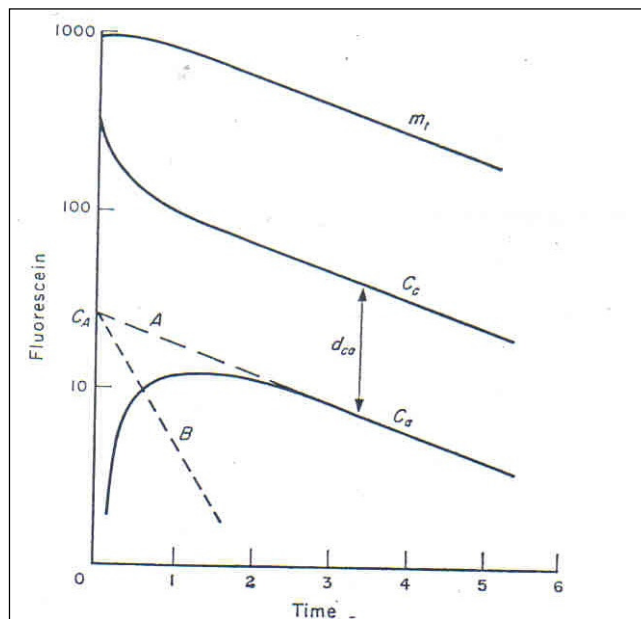


Fig 34. Curvas que muestran el cambio teórico de la concentración de fluoresceína el tiempo, tras la sobrecarga corneal. C_a y C_c representan la concentración efectiva en la cámara anterior y la córnea respectivamente, y m_t la cantidad total en el ojo. Ejes: ordenadas, concentración de fluoresceína en unidades logarítmicas, abscisas, tiempo transcurrido desde la sobrecarga corneal. Ambas curvas se construyen a partir de dos componentes exponenciales: A y B. El componente B se deriva de la prolongación de la curva C_a .

Para la córnea la ecuación equivalente es:

$$C_c = C_a / K_a \cdot c_a [(B - K_c \cdot c_a) e^{-At} - (A - K_c \cdot c_a) e^{-Bt}] \quad (6)$$

La forma de estas curvas, se representa en unidades semi-logarítmicas (ver figura). La curva C_a se construye a partir de dos líneas rectas de pendientes A y B. Transcurrido un tiempo desde el inicio del experimento cuando el valor del exponencial B es cero, la pendiente de A viene dada por la siguiente ecuación:

$$A = - dC_c/C_c \cdot dt = dC_a/C_a \cdot dt \quad (7)$$

Al mismo tiempo el valor del ratio C_c/C_a se hace constante (dca). Si dividimos la ecuación (1) por C_c , obtenemos:

$$K_c \cdot ca = A/[1 - (1/dca)] \quad (8)$$

Finalmente de las ecuaciones (5) y (8):

$$K_o = B (1 - 1/dca) \quad (9)$$

Si B y dca pueden ser halladas experimentalmente, es posible conocer el valor de K_o . Si F_a y F_c son las mediciones puntuales fluorofotométricas correspondientes a C_a y C_c , cuando $C_a = C_c$, entonces el ratio F_c/F_a representado por rca , tenemos:

$$F_a/C_a = F_c/C_c \cdot 1/rca \quad (10)$$

En la parte descendente de la curva, cuando C_c/C_a toma el valor de dca y F_c/F_a toma valor de gca . Entonces:

$$dca = gca/rca \quad (11)$$

de la ecuación (11) y (9):

$$K_o = B (1-rca/gca) \quad (12)$$

El coeficiente de salida de humor acuoso de cámara anterior K_o , tiene dos partes, por un lado el coeficiente de salida K_f que representa la pérdida de fluoresceína de cámara anterior a través de la malla trabecular; y por otra parte K_d , que representa el intercambio de difusión a través del iris. Por lo tanto:

$$K_o = K_f + K_d$$

El valor de K_d es prácticamente despreciable, por lo que el valor del flujo de $F = K_o \cdot V_a$.

Método 2: Si m_t , es la cantidad total de fluoresceína en el humor acuoso y la córnea, entonces dm_t/dt , representa la tasa de salida de fluoresceína del ojo. Para que esto se cumpla tenemos que asumir que la pérdida de fluoresceína corneal solamente se produce a través del humor acuoso, una expresión alternativa para la tasa de pérdida de m_t sería: $- C_a \cdot V_a \cdot K_o$. Entonces:

$$dm_t/dt = - C_a \cdot V_a \cdot K_o \quad (14)$$

si dividimos por m_t la ecuación anterior, tendríamos:

$$A = (C_a \cdot V_a \cdot K_o) / m_t \quad (14)$$

Cuando el exponencial B ha decaído. Tendríamos:

$$V_a \cdot K_o = A \cdot m_t / Ca \quad (15)$$

$$F = A \cdot m_t / Ca \quad (15)$$

Entonces, midiendo la pendiente A, y el ratio m_t / Ca , podríamos obtener el valor del flujo de humor acuoso directamente.

Por otra parte:

$$m_t = V_a \cdot Ca + V_c \cdot C_c \quad (16)$$

Donde:

V_c es el volumen efectivo de la córnea.

De las ecuaciones (3), (6) y (16), y teniendo en cuenta que $V_a \cdot K_a \cdot ca = V_c \cdot K_c \cdot ca$, se obtiene:

$$m_t = V_a \cdot C_A / K_c \cdot ca (B e^{-At} - A e^{-Bt}) \quad (17)$$

Este método matemático de Jones y Maurice, fue posteriormente simplificado por Yablonsky (1978)³⁰¹, es el que se utiliza en este trabajo (ver material y métodos).

Nagataki (1975)³⁰², utiliza como forma de administrar la fluoresceína, la vía intravenosa y mide las concentraciones de fluoresceína en plasma y cámara anterior. En este modelo, el segmento anterior tiene dos compartimentos: la cámara anterior y la posterior, a los que hay que añadir el compartimento plasmático considera la concentración en área pupilar semejante a la de cámara posterior. Para el análisis cinético utiliza la ecuación de Kinsey-Palm:

$$dCa/dt = Kdpa (Cu - Ca) - Ko(Ca - Ch)$$

Siendo:

- Cu la concentración de fluoresceína en plasma ultrafiltrado.
- Ch la concentración en el área pupilar.
- Kdpa el coeficiente de transferencia nivel del cuerpo ciliar del iris.

La medida se realiza en plasma ultrafiltrado a fin de separar la fluoresceína libre, que si traspasa la barrera hematoacuosa, de la ligada a proteínas, que no es capaz de hacerlo.

El valor del flujo del humor acuoso es:

$$F = Ko \cdot Va$$

Coakes y Brubaker (1979)³⁰³, utilizan la técnica de iontoforesis, pero el análisis matemático es diferente del de Jones y Maurice. En él intervienen las masas de fluoresceína y no sus concentraciones.

Si M_0 es la masa de fluoresceína depositadas sobre la córnea en un $t = 0$, y M_c , M_a son las masas de fluoresceína en cornea y cámara anterior en un tiempo t , tenemos que:

$$dM_a/dt = (K_a \cdot M_c) - (K'_a \cdot M_a) - (K_e \cdot M_a) \quad (1)$$

$$dM_c/dt = - (K'_a \cdot M_c) + (K_c \cdot M_a) \quad (2)$$

Siendo:

- K_a es el coeficiente de transferencia de masa de fluoresceína corneal a cámara anterior,
- K'_a el coeficiente de transferencia de masa de cámara anterior a córnea,
- K_e el coeficiente de eliminación de cámara anterior.

Conociendo la masa de fluoresceína cuando $t = 0$ y las medidas de fluorescencia en cámara anterior cuando $t = 2$ horas, M_a , y cuando $t = 7$ horas, M'_a , Coakes y Brubaker calcula las proporciones:

$$X_a = M_a/M_0 \text{ y } X'_a = M'_a/M_0 \quad (3)$$

Estos dos valores permiten obtener el valor de K_a y K_e .

El flujo del humor acuoso es:

$$F = V_a \cdot K_e \cdot 0,9 \quad (4)$$

Aire y Sawa (1980)³⁰⁴, administran la fluoresceína por vía oral, los efectos sistémicos son menores y en la administración intravenosa y es mejor aceptada por el enfermo. Al igual que en Nagatky, utiliza la ecuación de Kinsey-Palm.

Estudio de la permeabilidad del endotelio corneal: En la figura 30 se expresa el método de medida de la permeabilidad del endotelio corneal lo cual nos permite estimar la función de la barrera endotelial. Por sus características técnicas se suele hacer junto con la medida del flujo del humor acuoso. Necesita varias horas de espera tras una administración tópica repetida de fluoresceína (sobrecarga) y mediciones sucesivas en córnea y cámara anterior. El índice de paso de la fluoresceína corneal hasta la cámara anterior es un parámetro preciso de la permeabilidad endotelial. Los cambios en la concentración de fluoresceína en los diferentes compartimentos oculares en función del tiempo permiten calcular el coeficiente de permeabilidad endotelial (Kc.ca) la permeabilidad del endotelio a pequeñas moléculas fluorescentes se asume que es proporcional a su permeabilidad al agua, y por ello aporta una estimación de la función de la barrera endotelial³⁰⁵.

A las cuatro horas de la instilación, no hay intercambio de fluoresceína a través del limbo o la película lagrimal, existiendo únicamente un paso del colorante desde la córnea hacia la cámara anterior (modelo bicompartimental). Cuatro horas después de la inspiración, las concentraciones de fluoresceína en la córnea y en el humor acuoso decrecen logarítmicamente en la misma proporción³⁰⁶. El Kc.ca es calculado en función del tiempo para cada par de

medidas de concentración de fluoresceína en los citados compartimentos de acuerdo con la siguiente relación, derivada de la ecuación diferencial descrita por Jones y Maurice en 1966 ²⁹⁵:

$$dC_c/dt = K_c \cdot c_a (C_a - r_{ac} \cdot C_c)$$

Donde:

- C_c : representa la concentración de fluoresceína en el estroma corneal.
- C_a : concentración de fluoresceína en cámara anterior.
- $K_c \cdot c_a$: coeficiente de transferencia o permeabilidad endotelial.
- r_{ac} : tasa de distribución del colorante en córnea y cámara anterior.
- t : tiempo.

La tasa de distribución de la fluoresceína es superior a la unidad, puesto que en cada medida la concentración de fluoresceína en la córnea es mayor que en cámara anterior, lo cual se cree que refleja la unión de la fluoresceína a las proteínas estromales ³⁰⁷.

La permeabilidad endotelial a la fluoresceína se calcula a partir del coeficiente de permeabilidad de la siguiente forma ³⁰³:

$$\text{Permeabilidad} = K_c \cdot c_a \cdot q \cdot r_{ac}$$

donde $K_c \cdot c_a$ es la medida de los valores calculados para todos los intervalos de medidas y q es el espesor córnea central.

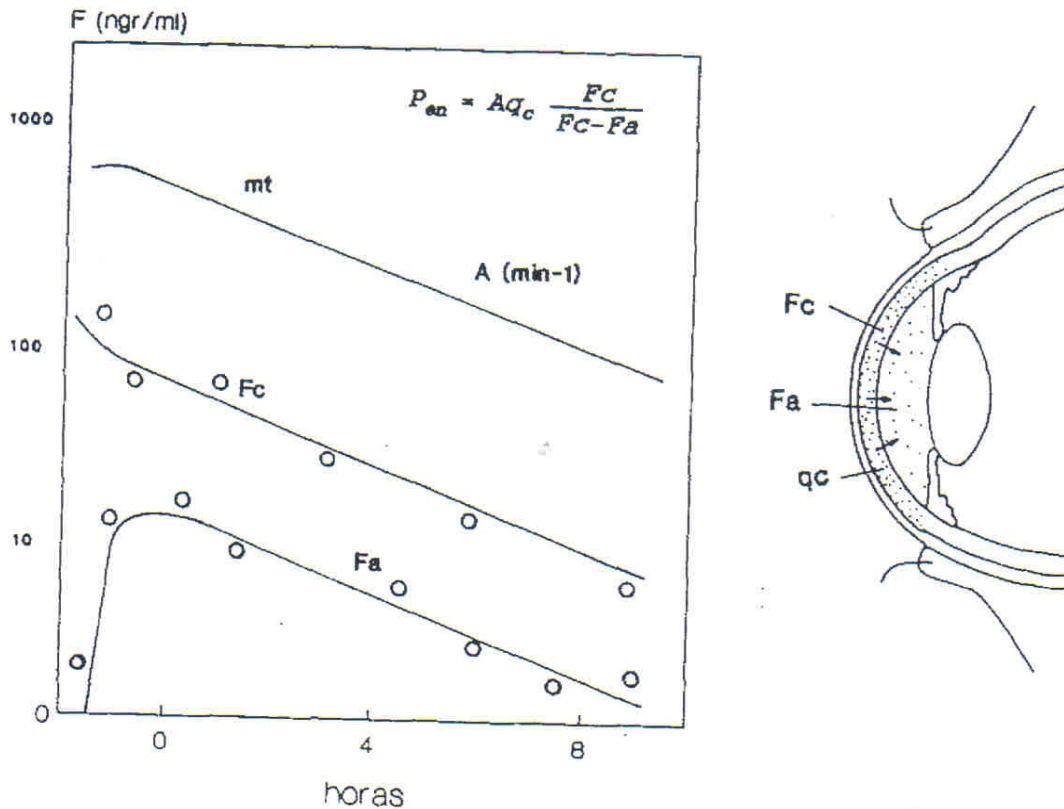


Fig.35.- Determinación de la permeabilidad del endotelio corneal. La fluoresceína difunde desde el estroma corneal hacia la cámara anterior. (Pen: coeficiente de permeabilidad endotelial. A: coeficiente de fluoresceína del globo ocular, Fc: fluoresceína corneal, Fa: fluoresceína en cámara anterior, qc: espesor corneal y mt: masa total de fluoresceína en el globo ocular.

El cálculo de la permeabilidad endotelial mediante fluorofotometría es un método muy reproducible en un mismo individuo y representa una variación interindividual de un 30% en la población normal. Se ha utilizado para estudiar la repercusión de la cirugía del segmento anterior sobre el endotelio: catarata, trabeculectomía, queraplastia, queratotomía radial, así como en enfermedades oculares que lo afectan (córnea guttata, distrofia endotelial de Fuchs) y en portadores de lentes de contacto³⁰⁸.

ESTUDIO DE LA CÁMARA ANTERIOR

La búsqueda de sistemas precisos y reproducibles, para el estudio de la cámara anterior ha sido una constante en los últimos años. Las exigencias de los resultados refractivos tras la cirugía de cataratas son cada vez mayores. Por ello, en la cirugía de catarata actual la mayor razón para el explante de una lente intraocular es un resultado refractivo no deseado por una biometría inexacta³⁰⁹. Un error en el que el cálculo de ACD de 0,1 mm resulta un error de 0,33 dioptrías en el resultado refractivo postoperatorio^{310,311}.

Por otra parte el estudio de la cámara anterior y el ángulo iridocorneal tiene un papel importante en el estudio y el diagnóstico del glaucoma³¹².

Los diversos instrumentos de estudio de la cámara anterior pueden dividirse en tres categorías:

- 1.- FOTOGRAFICA: basa en el principio de Scheimpflug.
 - Pentacam(Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania).
 - IOL-Master(Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania).
- 2.- ULTRASÓNICA: basada en la reflexión de ondas de sonido.
 - Ecografía en modo A (de contacto o de inmersión).
 - Biomicroscopía Ultrasónica (BMU) incorporada en la lámpara de hendidura.
- 3.- ÓPTICA: basada en el principio de Jaeger.^{313,314}

- Paquímetro de lámpara de hendidura de Jaeger (Jaeger, Haag-Streit, Suiza).
- Orbscan (Orbscan Topography System, Baush & Lomb, Rochester, Nueva York).
- AC-Master.
- Tomografía de Coherencia Óptica del segmento anterior (OCT).

Por otra parte, al para adquirir la medición puede ser o no necesario hacer contacto sobre la córnea. Entonces tendremos:

- Biometría de contacto:
 - Ecografía de contacto.
- Biometría de no contacto:
 - Pentacam(Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania).
 - Paquímetro de lámpara de hendidura de Jaeger (Jaeger, Haag-Streit, Suiza).
 - Orbscan (Orbscan Topography System, Baush & Lomb, Rochester, Nueva York).
 - IOL-Master(Carl Zeiss Meditec, Jane, Alemania),
 - AC-Master.
 - Tomografía de Coherencia Óptica del segmento anterior (OCT).

LA CÁMARA SCHEIMPFLUG

En este estudio se ha calculado la profundidad de cámara anterior (ACD), el volumen de cámara anterior (ACV) y el ángulo de cámara anterior (ACA) mediante Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania). El Pentacam genera una imagen en tiempo real del segmento ocular anterior. El sistema contiene una cámara giratoria Scheimpflug que puede crear una vista precisa, tridimensional del segmento anterior incluyendo la córnea central.

Theodor Scheimpflug (1865-1911) fue el pionero del trazado aéreo, inventó la fotogrametría aérea usando numerosos instrumentos técnicos para examinar la tierra desde el aire. Scheimpflug tomó fotos del paisaje desde un globo o una cometa, las vistas oblicuas resultantes no podían ser usadas directamente para crear un mapa y tenían que ser convertidas primero. Para este propósito, él creó un dispositivo específico conversor el cual se completó en 1906. En 1907, publicó su trabajo fundamental "Die Herstellung von Karten und Plänen auf photographischem Wege" ("La Fabricación de Mapas y Planos usando Fotografía").

La regla sobre la posición de la cámara es de gran significancia para la fotografía profesional. Ésta es siempre usada en situaciones donde es deseable exhibir visiones oblicuas sin distorsiones. Hasta hoy, la regla es de gran importancia no sólo en fotografía arquitectónica, sino también para la proyección de imagen y exámenes diagnósticos en oftalmología. El plano del objeto, plano de la lente y plano de la película tienen que intersectarse en una

extensión imaginaria en un lugar común de modo que las imágenes de puntos con diversas distancias de la cámara fotográfica sean igualmente agudas. Recientemente, la fotogrametría aérea inventada hace aproximadamente 100 años ha sido otra vez desplegada muy actualizada por el portal Internet Google Earth para producir imágenes no distorsionadas de paisajes y ciudades.

Las imágenes de la tierra tomadas desde un globo o desde un satélite y las imágenes de la córnea, tiene una cosa común: ambos objetos al ser fotografiados son curvos y ambos necesitan ser representado sin distorsiones. La topografía corneal logró esto para las imágenes de la córnea en los años 80 tempranos, usando sistemas automatizados. Una desventaja de menor importancia de estos topógrafos fue y sigue siendo que en la mayoría de los casos se pone una cámara en el centro de los instrumentos de proyección de imagen de modo que, dependiendo del tipo de sistema, un área grande de 1-2 mm no se mide, sólo se calcula, sin embargo esta área calculada por separado es el centro de la córnea que es altamente importante para muchas aplicaciones. Con los disparos en movimiento de la lámpara de hendidura se procura eliminar esta desventaja. Por otro lado, sin embargo, los discos de plácido adicionales tienen otras desventajas, pues son muy sensibles a la película lagrimal individual. Hoy todas estas insuficiencias se han intentado superar con la cámara giratoria de Scheimplug, gracias a su especial diseño y manera de tomar medidas, escaneo del centro de la córnea con la misma precisión que escanea las partes periféricas y es independiente de la película lagrimal individual.

PENTACAM: CÁMARA SCHEIMPFLUG ROTATORIA

El Pentacam (figura 36) es una técnica de no contacto que nos proporciona mapas topográficos de elevación de la cara anterior y posterior de la córnea, mapas paquimétricos y la medición de la cámara anterior (Anterior Chamber Distance: ACD, Anterior Chamber Volume: ACV y Anterior Chamber Angle: ACA).



Figura 36.- Módulo de recepción de datos

El sistema contiene una cámara giratoria Scheimplug que puede crear una vista precisa, tridimensional del segmento anterior incluyendo la córnea central. La cámara realiza entre 12-50 imágenes de hendidura individuales en dos segundos mientras gira alrededor del ojo de 0° a 180°. El sistema evalúa 500 puntos de medida para cada imagen de hendidura, sumando un total de 25.000 puntos verdaderos de elevación para crear una imagen tridimensional exacta del segmento anterior del ojo. El dispositivo tiene dos cámaras una en el centro para controlar la fijación y otra montada en una rueda que gira para capturar las imágenes de hendidura. Cada cámara tiene una resolución de 1.380 por 1.040 Megapíxeles y una medida verdadera de 138.000 datos (2006, Oculus, Alemania).

Representación de datos

La topografía y paquimetría de toda la superficie anterior y posterior de la córnea de limbo a limbo se calcula y representa. La topografía es generada por un mapa de elevación verdadera (sistema de reflexión), al igual que el Orbscan (Orbscan Topography System, Baush & Lomb, Rochester, Nueva York).

El análisis de segmento anterior del ojo incluye un cálculo del ángulo de la cámara anterior en grados (ACA), volumen de la cámara anterior en milímetros cúbicos (ACV) y profundidad de la cámara anterior en milímetros (ACD) desde el vertex posterior del endotelio hasta la superficie anterior del cristalino y una función para realizar mediciones manuales en cualquier localización en la cámara anterior del ojo. Por tanto en un ojo virtual móvil, se generarían imágenes de la superficie anterior y posterior de la córnea, iris y la superficie anterior y posterior del cristalino.

MICROSCOPIA ENDOTELIAL

El examen del endotelio corneal resulta fundamental para determinar la variabilidad del tejido corneal. Las células endoteliales no se regeneran y su misión es mantener la transparencia del estroma corneal mediante el transporte activo de agua hacia el humor acuoso.

El endotelio corneal es un mosaico de células hexagonales con un tamaño promedio de 332 micras, equivalente a una densidad de 3012 células/mm². Son células poligonales, generalmente hexagonales, de 5µm de espesor y 20µm de ancho, que se disponen conformando un mosaico. Con el paso de los años existe un deterioro progresivo de la densidad endotelial, estimada en una pérdida de 0,6% al año, siendo a los 75 años la densidad promedio de 2500 células/mm².

Las células endoteliales están estrechamente interdigitadas y presentan diferentes estructuras de unión, permitiendo sin embargo el paso de pequeñas moléculas y electrolitos a su través. El endotelio es responsable del estado de deshidratación relativa del estroma corneal, imprescindible para su transparencia, y del aporte de los nutrientes necesarios³¹⁵. La deshidratación corneal se consigue mediante una función de barrera al paso de líquido desde el humor acuoso hacia la cornea y mediante secreción activa de iones y paso osmótico de agua desde el estroma hacia el acuoso.

En diversas enfermedades intraoculares puede observarse un aumento de la velocidad de pérdida endotelial, como la hipertensión ocular y las uveítis. Del mismo modo, las cirugías intraoculares disminuyen el número de células endoteliales (5% a 15% en cirugía de cataratas, 25% a 30% en que queratoplastias). La cirugía de la inserción del micro-stent trabecular Glaukos[®], en combinación con la cirugía de catarata podría incrementar la pérdida de celularidad corneal al prolongar el tiempo quirúrgico y al realizarse maniobras de inserción del micro-stent intraocular.

Cuando se pierden células endoteliales, las células vecinas aumentan de tamaño y se expanden para cubrir el área de menor densidad. Puede darse también un fenómeno de coalescencia, por el que la membrana común a dos células contiguas se degrada para dar lugar a una nueva célula de mayor tamaño. Haría falta una pérdida del 80% de la población de células endoteliales para que el endotelio fallara y se edematizara el estroma corneal perdiendo con ello su transparencia. Se estima como valor crítico para mantener la transparencia corneal una densidad de 500 células/mm². En algunos casos se han observado células endoteliales diferenciadas en células similares a fibroblastos, capaces de producir colágeno en la superficie de la membrana de Descemet, formando una capa posterior a ella que no mantiene las condiciones de transparencia³¹⁶.

Por tanto, la determinación del número de células endoteliales, su morfología y la presencia de elementos patológicos nos da información indirecta de su funcionamiento.

El endotelio corneal puede analizarse tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo. El análisis cualitativo identifica estructuras anormales y permite una valoración subjetiva del endotelio. Su estudio incluiría la evaluación de la conformación celular, límites celulares y sus intersecciones, y la presencia de estructuras acelulares. El análisis cuantitativo permite medir numéricamente el estado del endotelio corneal. Entre los parámetros cuantificables destacan por su utilidad el recuento celular endotelial (número de células por milímetro cuadrado), tamaño celular (área o densidad celular), polimegetismo (coeficiente de variación del área celular media), pleomorfismo (porcentaje de células hexagonales) y perímetro celular.

El microscopio corneal especular permite obtener imágenes de la interfase entre el endotelio corneal y el humor acuoso. Permite tanto la observación del endotelio como su análisis morfométrico. En una persona joven y sana la imagen especular muestra células hexagonales y de un tamaño similar entre sí, mientras que con la edad el área media celular aumenta, el patrón celular se vuelve pleomórfico y la densidad celular endotelial disminuye. Aparecen con mayor frecuencia células alargadas, con bordes escalonados, redondeados y triangulares; estos cambios en la forma celular no se han relacionado sin embargo con ninguna alteración de su función³¹⁷.

No hay evidencia de que las células endoteliales humanas puedan dividirse en condiciones fisiológicas, aunque sí pueden inducirse mitosis en corneas cultivadas. La razón de la falta de progresión del ciclo celular es desconocida, pero se ha postulado que el contacto intercelular o la composición del humor acuoso de la cámara anterior puedan jugar un papel³¹⁸. Se han observado diferentes factores relacionados con la pérdida de células endoteliales, como son³¹⁹:

- Edad: disminución progresiva y fisiológica de la densidad celular, pudiendo haber diferencias significativas entre ambos ojos. Aparecen cambios también en el pleomorfismo, polimegetismo y otros parámetros.
- Glaucoma: la presión intraocular elevada de forma persistente conduce a una pérdida celular y deterioro de su función. También intervienen factores metabólicos asociados con esta enfermedad, como la presencia de concentraciones bajas de oxígeno en el humor acuoso por tiempo prolongado.
- Inflamación intraocular: las células mononucleares inflamatorias presentes en la cámara anterior durante episodios de uveítis anterior pueden infiltrarse entre las células endoteliales y entre el endotelio y la membrana de Descemet.
- Cirugía de catarata: incluso en las cirugías no complicadas ocurre una cierta pérdida endotelial. Las complicaciones intra y postoperatorias se correlacionan con una mayor disminución de la densidad endotelial. El daño es mayor en la región adyacente a la

incisión, donde se produce el mayor grado de manipulación. La utilización de materiales viscoelásticos y los avances en el instrumental disponible han disminuido significativamente la pérdida de células endoteliales.

- Implantación de lente intraocular (LIO): incluso un contacto momentáneo entre las LIO de polimetilmetacrilato (PMMA) y el endotelio resulta en una pérdida celular significativa, dada la gran adhesividad entre ambas estructuras. Las nuevas LIOs acrílicas producen un daño endotelial mínimo.
- Queratoplastia penetrante: se ha observado una pérdida endotelial significativa en la cornea donante asociada a ciertos medios de conservación, así como durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato. En estos pacientes, la microscopía especular permite detectar signos precoces de rechazo endotelial.
- Soluciones de irrigación intraocular: la estructura y función endotelial se mantiene mejor cuando se utilizan soluciones de irrigación similares en su composición al humor acuoso (solución salina balanceada, BSS).
- Contacto vitreocorneal: el contacto del humor vítreo con el endotelio corneal interfiere con sus funciones, impidiendo el transporte acuoso y produciendo edema corneal en la zona de contacto.
- Utilización de lentes de contacto: se han observado cambios agudos, reversibles al suspender su uso, y crónicos, irreversibles, con su utilización prolongada.

- Diabetes: las células endoteliales de los pacientes diabéticos presentan un mayor polimegetismo y un menor pleomorfismo que aquellas de pacientes no diabéticos.

**JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y
OBJETIVOS**

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

El glaucoma es una enfermedad crónica y habitualmente progresiva sin el tratamiento adecuado, en la que se produce una pérdida irreversible y permanente de las células ganglionares que puede conducir a la ceguera. Está ligada, en la gran mayoría de los casos, a cifras de presiones intraoculares elevadas, y dado que la enfermedad permanece asintomática en sus fases iniciales, suele existir ya un deterioro importante de la función visual y un compromiso extenso del nervio óptico cuando es detectada que requiere un tratamiento médico y/o quirúrgico para evitar la progresión de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que el glaucoma es segunda causa de ceguera evitable en los países desarrollados, donde se estima una prevalencia del 2% en la población normal, es posible hacerse una idea de la repercusión socioeconómica de esta enfermedad. Por ello, las mejoras en el tratamiento de esta enfermedad conllevarán una disminución tanto en el número de pacientes con ceguera legal como en los gastos derivados del tratamiento del absentismo laboral y de las incapacidades que genera esta enfermedad.

El objetivo fundamental del tratamiento del glaucoma es el descenso tensional, actualmente, existen múltiples opciones terapéuticas. El diagnóstico del glaucoma, se realiza en estadíos cada vez más precoces, la edad del paciente es menor especialmente en HTO con o sin antecedentes personales de glaucoma, y el paciente aún está en edad laboral, deberemos facilitar el cumplimiento y minimizar los efectos adversos del tratamiento cuando éste sea

necesario. En los estadios iniciales y moderados, el tratamiento médico se presenta como la primera opción terapéutica, sin embargo no está exento de efectos adversos a nivel local pudiendo disminuir la eficacia hipotensora de la cirugía filtrante, por otro lado existe un porcentaje elevado de pacientes no cumplidores, que es mayor a medida que aumenta el discomfort y los efectos locales adversos que se incrementan con el tiempo de uso de la medicación hipotensora, y la edad del paciente. Para estos pacientes surge la alternativa al tratamiento farmacológico, la cirugía de glaucoma mínimamente invasiva.

Los diversos estudios clínicos, muestran la eficacia hipotensora del micro-stent trabecular iStent de Gaukos[®], su mecanismo de acción únicamente ha sido hipotetizado.

La justificación de este trabajo es la medición mediante métodos indirectos de los cambios en la dinámica del humor acuoso para esclarecer el mecanismo de acción del micro-stent trabecular Glaukos[®]. Para ello se analizan los datos de la dinámica del humor acuoso: flujo y facilidad de salida del humor acuoso mediante fluorofotometría y PIO, y se establece un grupo control.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en la inserción de dos micro-stents al final de la cirugía de catarata en un grupo de pacientes en los que se intentará monitorizar a corto y medio plazo todos los parámetros objetivables de la clínica del glaucoma y de la dinámica del humor acuoso.

OBJETIVOS:

1. Determinación de los parámetros de la dinámica del humor acuoso, flujo y facilidad de salida, así como la medición del efecto hipotensor y la cuantificación del descenso de la medicación hipotensora tras el implante del micro-stent trabecular iStent de Gaukos[®] al finalizar la cirugía de catarata.
2. Estudio del descenso tensional y los cambios en la dinámica del humor acuoso en los pacientes intervenidos de cirugía de cataratas (grupo control).
3. Análisis del efecto predictivo entre las principales variables a estudio, en nuestra serie.
4. Evaluación de la relación entre el grado de afectación de la enfermedad y los cambios observados en la dinámica del humor acuoso y los descensos tensionales tras el implante del micro-stent trabecular iStent de Gaukos[®] al finalizar la cirugía de catarata.
5. Estudio de la repercusión en el endotelio corneal tras el implante del micro-stent trabecular iStent de Gaukos[®], al finalizar la cirugía de cataratas.

6. Determinación de los cambios observados en la cámara anterior tras la cirugía de catarata con o sin implante del micro-stent trabecular iStent de Gaukos[®].

7. Descripción de la complejidad de la técnica quirúrgica observada por los cirujanos y de las complicaciones quirúrgicas en nuestra serie.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL

DISEÑO DEL ESTUDIO

El tipo de diseño utilizado en el estudio de las distintas variables de interés para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, fue prospectivo y aleatorizado de evaluación clínica.

Los pacientes fueron seleccionados de entre los pacientes estudiados en la Sección de Glaucoma del Hospital Universitario Clínico San Carlos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, entre los meses de enero y julio del 2006. El estudio se llevo a cabo siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; por otra parte se obtuvo una aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid (Anexo IV). Antes de su inclusión, cada paciente fue debidamente informado de las características del ensayo clínico y la aleatorización del tratamiento, obteniéndose el consentimiento informado por escrito antes de su inclusión.

Criterios de selección:

Los criterios para la inclusión de los pacientes en este estudio se detallan a continuación:

- Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertenso ocular (HTO) de nuevo o reciente diagnóstico con PIO menor de 31 mm Hg con medicación; y PIO mayor de 21 mm Hg y menor de 35 mm Hg tras el periodo de lavado.
- Catarata en estadio quirúrgico (figura 37).

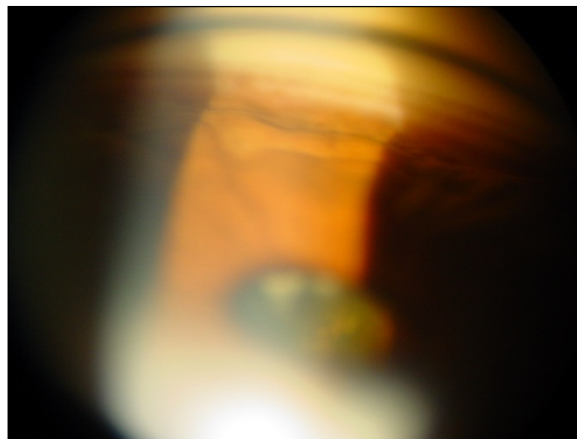


Figura 37.- Catarata nuclear en estadio quirúrgico, AVL menor o igual a 0,8 en la escala LogMar.

- Espolón escleral visible con gonioscopia (figura 38).

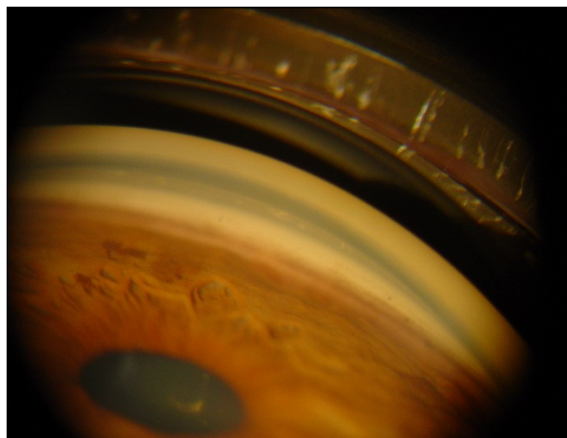


Figura 38.- Imagen mediante gonioscopia, en la que evidenciamos el espolón escleral.

- Ausencia de trabeculoplastia láser y/o cirugía de glaucoma previas.
- Agudeza visual mínima de 20/200 o mejor.

- Firma del consentimiento informado.
- Aceptar el seguimiento durante el tiempo que dure el estudio.

Pese a cumplir todos los criterios de selección previos fueron retirados del estudio aquellos pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Glaucoma secundario excepto glaucomas pseudoexfoliativos y pigmentarios.
- Mala transparencia corneal.
- Presión venosa episcleral elevada.
- Tumor retrobulbar.
- Enfermedad ocular tiroidea.
- Síndrome de Sturge-Weber.
- Enfermedad inflamatoria crónica.
- Trauma ocular previo.
- Sinequias anteriores periféricas.
- Glaucoma asociado a alteraciones vasculares.
- Glaucoma asociado a quemaduras químicas.
- Procedimientos refractivos previos.
- Ojo contralateral incluido previamente en el estudio.

Características generales de la muestra:

Se han estudiado un total de 33 ojos, pertenecientes a 33 pacientes nuevamente o recientemente diagnosticados de GPAA o HTO. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de tratamiento:

- Grupo 1: Cirugía de catarata más implante de dos micro-stents trabeculares (n = 17).
- Grupo 2: Sólo cirugía de catarata (n = 16).

Los valores de PIO media (mmHg) se estudian en el preoperatorio con y sin medicación hipotensora, el periodo de lavado fue personalizado para cada paciente dependiendo del principio activo.

El estudio preoperatorio de la papila óptica se realizó mediante oftalmoscopia indirecta con lente de no contacto de 90D.

Para el estudio de las características generales de la muestra, los pacientes fueron distribuidos en varios grupos en base al Sistema de Estadiaje de Glaucoma adaptado al estudio campimétrico con Octopus en el momento del diagnóstico^{320,321}.

Este sistema de estadiaje consta de seis estadios en función de las alteraciones campimétricas (estudio del defecto medio y la curva de Bebbie):

- Estadio 0: hipertenso ocular/glaucoma incipiente.
- Estadio 1: glaucoma inicial.

- Estadio 2: glaucoma moderado.
- Estadio 3: glaucoma avanzado.
- Estadio 4: glaucoma severo.
- Estadio 5: glaucoma terminal/ceguera.

APARATOS DE EXPLORACIÓN CLÍNICA

Para las exploraciones clínicas fue necesario el siguiente instrumental:

- Optotipo de Bayley-Lovie (Logarithmic Visual Acuity Chart “2000”, Precision Vision TM, La Salle, EE.UU.).
- Lámpara de hendidura Haag-Streit BQ 900 (Haag-Streit AG, Gartenstadtstrasse 10, 3098 Koeniz, Suiza).
- Tonómetro de aplanación tipo Perkins (Haag-Streit AG, Koeniz, Suiza).
- Lente de no contacto de 90 dioptrías de Volk (Volk Optical Inc, EE.UU) para valorar el fondo de ojo y la papila óptica (estudio de la relación copa/disco).
- Lente de tres espejos Goldmann para estudio el ángulo iridocorneal (Volk Optical Inc, EE.UU).
- Paquímetro (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Utah, EE.UU).
- Campímetro OCTOPUS 301 (Haag-Streit AG, Koeniz, Suiza), malla G1³²²(estudio de 59 puntos), estrategia TOP^{323,324}(perimetría orientada por tendencias).
- Fluorofotómetro modelo Fluorotron Master (Coherent, Palo Alto, California, EE.UU).

- Microscopio endotelial (microscopio especular modelo SP.2000P, Topcon corporation).

Exploración de la agudeza visual

La Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) se determinó mediante el optotipo retroiluminado de Bayley-Lovie, diseñado en 1976, empleado en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Éste optotipo aporta varias ventajas respecto a los optotipos de Snellen: contiene el mismo número de letras en cada fila, el tamaño de la letra progresa de forma logarítmica, el espacio entre las letras y las filas es proporcional al tamaño de la letra, y tiene la misma legibilidad para los optotipos de cada fila, consta de cinco letras en cada fila y cada tres líneas dobla el ángulo visual. Este optotipo nos proporciona una mayor precisión en sujetos con disminución de agudeza visual.

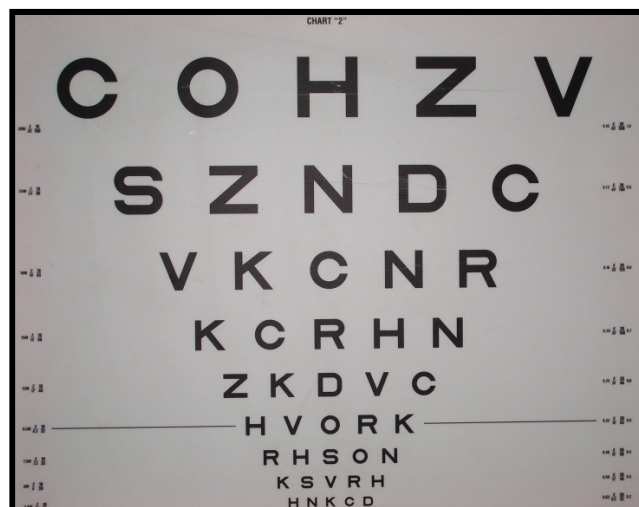


Figura 39. Optotipo de Bayley-Lovie.

El registro de la MAVC se realiza usando la escala decimal de Snellen. Las letras tienen un tamaño decreciente dependiendo del nivel en que se encuentran. La identificación de un nivel inferior a 2/10 significa ceguera, uno de 10/20 es el mínimo exigido para obtener el carnet o licencia de conducir en varios países y un nivel 20/20 es la visión normal³²⁵.

Estudio del estadio del glaucoma mediante campimetría

El estudio del estado del campo visual se toma como la referencia más importante cuando se discute acerca de los estadios del glaucoma, para el estudio de las diferentes variables en función del grado de glaucoma hemos tomado como clasificación del daño glaucomatoso, la Clasificación descrita por Hodapp.

CLASIFICACIÓN DE HODAPP³²⁶

DAÑO GLAUCOMATOSO INICIAL

- a) Defecto Medio (DM) < -6dB.
- b) Menos de 19 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad $p < 1\%$.
- c) Ausencia de sensibilidad < 15dB en los 5 grados centrales.

DAÑO GLAUCOMATOSO MODERADO

- a) DM < -12Db.

- b) Menos de 37 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad $p < 1\%$.
- c) Ausencia de defectos absolutos (0dB) en los cinco grados centrales.
333.
- d) Tan sólo un hemisferio puede tener sensibilidad $< 15\text{dB}$ en los 5 grados centrales.

DAÑO GLAUCOMATOSO AVANZADO

- a) $\text{DM} > -12\text{dB}$.
- b) Más de 37 puntos con una probabilidad de $p < 5\%$ de ser normales y/o más de 20 puntos con una probabilidad $p < 1\%$.
- c) Defecto absoluto (0dB) en los 5 grados centrales.
- d) Sensibilidad de $< 15\text{dB}$ en los 5 grados centrales de ambos hemisferios.

Exploración fluorofotométrica

Se utiliza un fluorofotómetro FLUOROTRON MASTER, comercializado por Coherent (Palo Alto, California, EE.UU). Éste consta de los siguientes elementos (figura 40 y 41):

1. CABEZAL ÓPTICO

4. IMPRESORA



3. PANTALLA

Figura 40.- Fluorotron Master

2. MICROORDENADOR



Figura 41.- Vista lateral del cabezal óptico

El cabezal óptico utiliza como fuente de luz una lámpara halógena de tungsteno, que permite obtener una alta luminosidad al soportar mejor temperaturas elevadas. Emite un haz de 1 x 1,9 mm de luz azul cobalto (con longitud de onda de 480 nm) que excita la fluoresceína intraocular. En estas condiciones, la fluoresceína emite luz verde de unos 520 nanómetros. El cruce dentro del ojo de los rayos de excitación y de emisión determina un volumen donde es medida la concentración de fluoresceína. La longitud del cruce depende del ángulo entre ambos fascículos luminosos y de la anchura de ambos y determinar el índice de resolución axial del fluorofotómetro (figura 42).

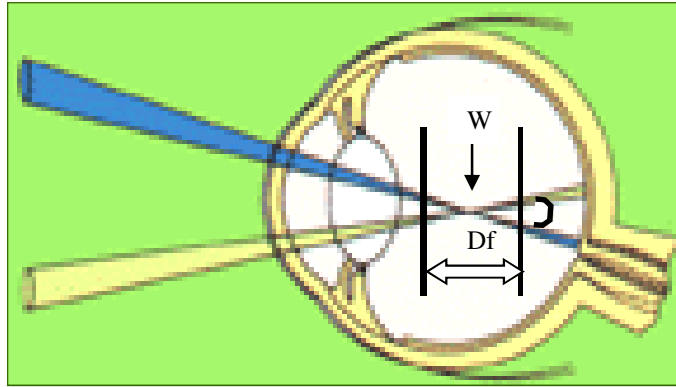


Figura 42.- Cruce de los rayos de excitación y emisión

El haz emitido es llevado a un contador de fotones (tubo fotomultiplicador) y finalmente los impulsos son digitalizados por el ordenador y expresados de forma numérica.

La figura 43, representa la cabeza del Fluorotron Master. La luz de la lámpara halógena pasa primero a través de un filtro azul y un espejo dirige el haz hacia el sistema de lentes L1/L2. Siendo L1 fija, el movimiento anteroposterior de L2 permite realizar un recorrido focal a lo largo del eje del globo (y un pequeño motor permite ajustar el número de medidas que se quiera realizar, habitualmente 4/mm).

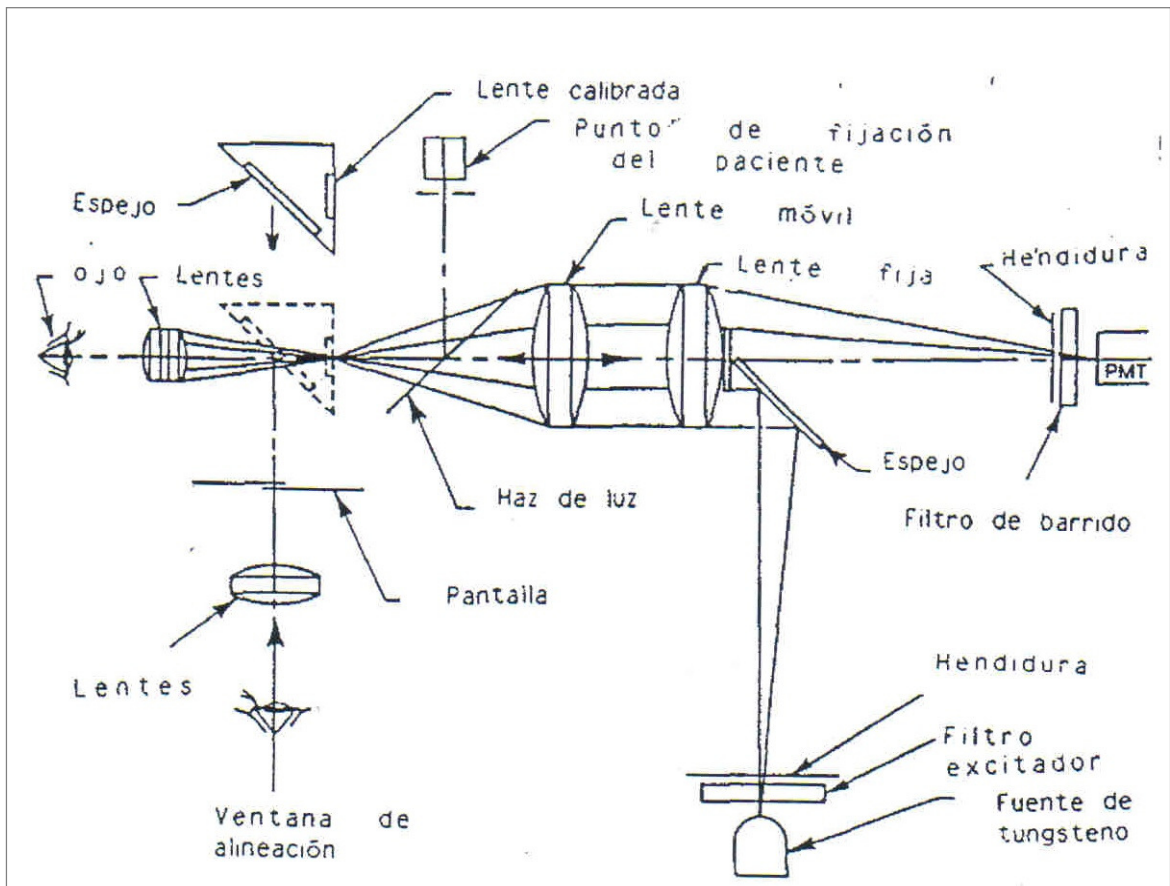


Figura 43.- Esquema de la cabeza del Fluorotron Master.

En la emisión sigue un camino inverso. La luz proveniente del cruce con el fascículo de excitación pasa a través de L2 y L1 y se dirige al filtro de emisión y al tubo fotomultiplicador, donde es convertido en impulsos eléctricos.

El objetivo L3 está diseñado para cambiarse según sea el objeto de la exploración, el ajuste del segmento anterior incrementa la resolución axial aumentando el ángulo de cruce de 14° a 28°.

El microordenador: es un COMMODORE CBM, versión 4032 y tiene la misión de digitalizar las medidas realizadas y presentarlas en forma gráfica y numérica. Además analiza los resultados obtenidos y aplica programas de

cálculo. El software comprende dos programas, según se desea analizar segmento anterior o posterior. Cada uno de los programas tiene una parte de medida y una parte de análisis.

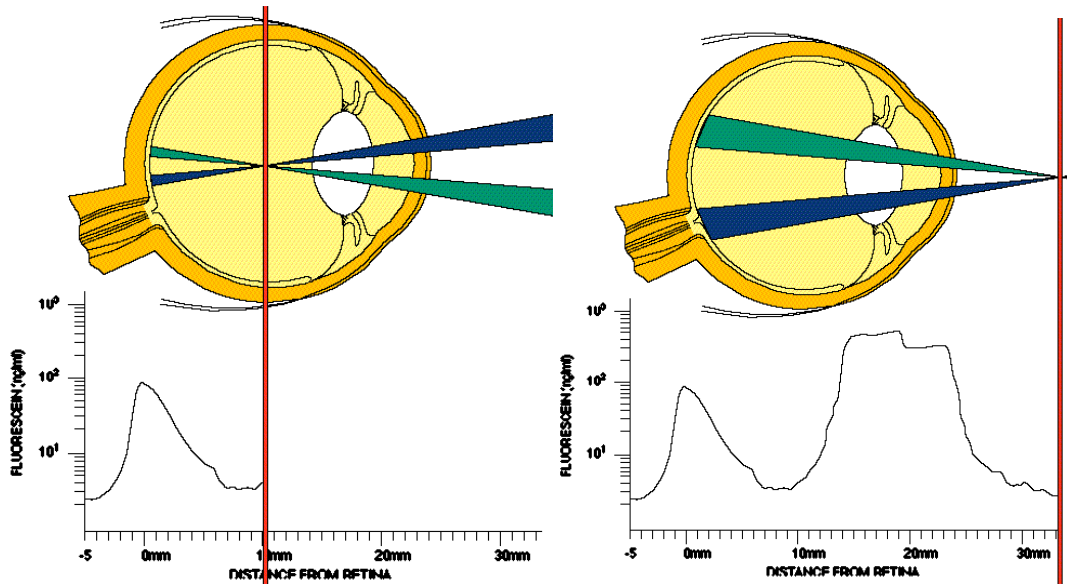
El programa de segmento anterior permite realizar las siguientes operaciones:

- 1.- Medida de la fluorescencia punto por punto a lo largo del eje ocular.
- 2.- Archivo en discos magnéticos de las medidas realizadas.
- 3.- Cambio de parámetros para la realización de la prueba (tiempo de realización, número de puntos medidos por cada milímetro del eje ocular y factor de calibración para el lote de fluorescencia empleado).
- 4.- Aplicación del protocolo de Yablonsky.

Otros programas diferentes realizan una correcta calibración del aparato, miden el nivel de ruido ambiente y comprueban que la alineación de los distintos elementos ópticos es correcta.

La pantalla y la impresora: Recogen ambas la misma información. Las curvas se dibujan en una gráfica en donde las abscisas indican el eje ocular en milímetros y las ordenadas la fluorescencia en nanogramos/milímetros. Esta última suele expresarse en forma logarítmica, aunque puede expresarse linealmente (figuras 44 y 45). La forma numérica nos da en forma cuantitativa la

concentración de fluoresceína punto por punto. Recogen también los resultados de los diferentes programas utilizados.



Figuras 44 y 45.- La representación lineal de los valores fluorofotométricos nos da una gráfica.

Índices de medida: el límite mínimo de detección es de 0,6 ng/ml³²⁷. El error de medida se considera inferior al 11% en concentraciones inferiores a 1 ng/ml y del 8% si ésta se encuentra entre 1 y 5 ng/ml. Cifras superiores tienen un margen de error de menos del 1-2 %. En una solución de agua destilada se observa un ruido de fondo de 0,2 ng/ml. La resolución axial es de 1,4 mm.

ESTUDIO DE LA CÁMARA ANTERIOR MEDIANTE PENTACAM

La Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) es una cámara rotatoria basada en el sistema de captura de imágenes Scheimpflug para el estudio del segmento anterior del ojo.

El Pentacam, captó 25 imágenes de hendidura individuales en dos segundos mientras gira alrededor del ojo de 0° a 180°. El sistema evaluó 500 puntos de medida para cada imagen de hendidura, sumando un total de 12.500 puntos verdaderos de elevación para crear una imagen tridimensional exacta del segmento anterior del ojo.

El dispositivo tiene dos cámaras, una en el centro para controlar la fijación y otra montada en una rueda que gira para capturar las imágenes de hendidura. Cada cámara es de alta resolución (1.380 por 1.040 Megapíxeles) (2006, Oculus, Alemania). La fuente de luz monocromática (Light-Emitting Diode azul de 475nm) rota junto a la cámara alrededor del eje óptico del ojo.

Durante la exploración el ojo del paciente está fijo en la luz azul en el centro de la cámara central.

Las ventajas clave del proceso de imágenes rotatorias son la medición precisa de la córnea central, la corrección de los movimientos del ojo, la fijación sencilla para los pacientes y el tiempo de reconocimiento extremadamente corto (2 segundos).

Además, para que el examen para el paciente sea sencillo, rápido e intuitivo, la Pentacam dispone de una función de disparo automático que aumenta la comodidad y garantiza una gran reproducibilidad. Las flechas rojas

en la pantalla de alineación muestran la dirección en la que la unidad se tiene que mover para alcanzar la posición de disparo automático.

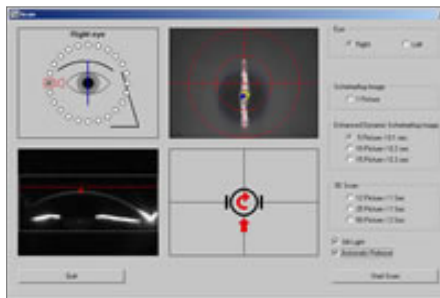


Figura 46. Pantalla del Pentacam para la fijación del paciente y toma de la exploración.

El software, con un procesador de DSP con 400 millones de operaciones por segundo, adquiere las imágenes como datos de volumen, realiza una reconstrucción multiplanar que nos permite la creación de mapas axiales y tangenciales. Los movimientos oculares del paciente fueron monitorizados constantemente por el sistema y sólo movimientos concentraciones menores de 0,6 mm fueron incluidos.

La Pentacam mediante el cálculo del modelo matemático de tres dimensiones del segmento anterior nos proporciona la siguiente información:

- Topografía córnea anterior y posterior mediante mapas de elevación.
- Paquimetría córnea de limbo a limbo.
- Análisis de cámara anterior en 3D (mapa ACD(mm), ACA(grados), ACV(mm³)).
- Densidad de la lente (cuantificación de la transmitancia luminosa de la lente del cristalino y LIO).

- Tomografía Scheimpflug.
- Cálculo de LIO mejorada para pacientes intervenidos de cirugía refractiva.

La profundidad de cámara anterior (ACD), se definió como la distancia desde el vertex posterior del endotelio corneal a la superficie anterior del cristalino o de la lente intraocular a través del eje óptico.

La figura 47, nos muestra la pantalla de recogida de datos con la reconstrucción de la cámara anterior, el corte antero-posterior, el mapa de ángulo, la queratometría, la paquimetría en el punto estudiado, y el volumen estimado de la cámara anterior.

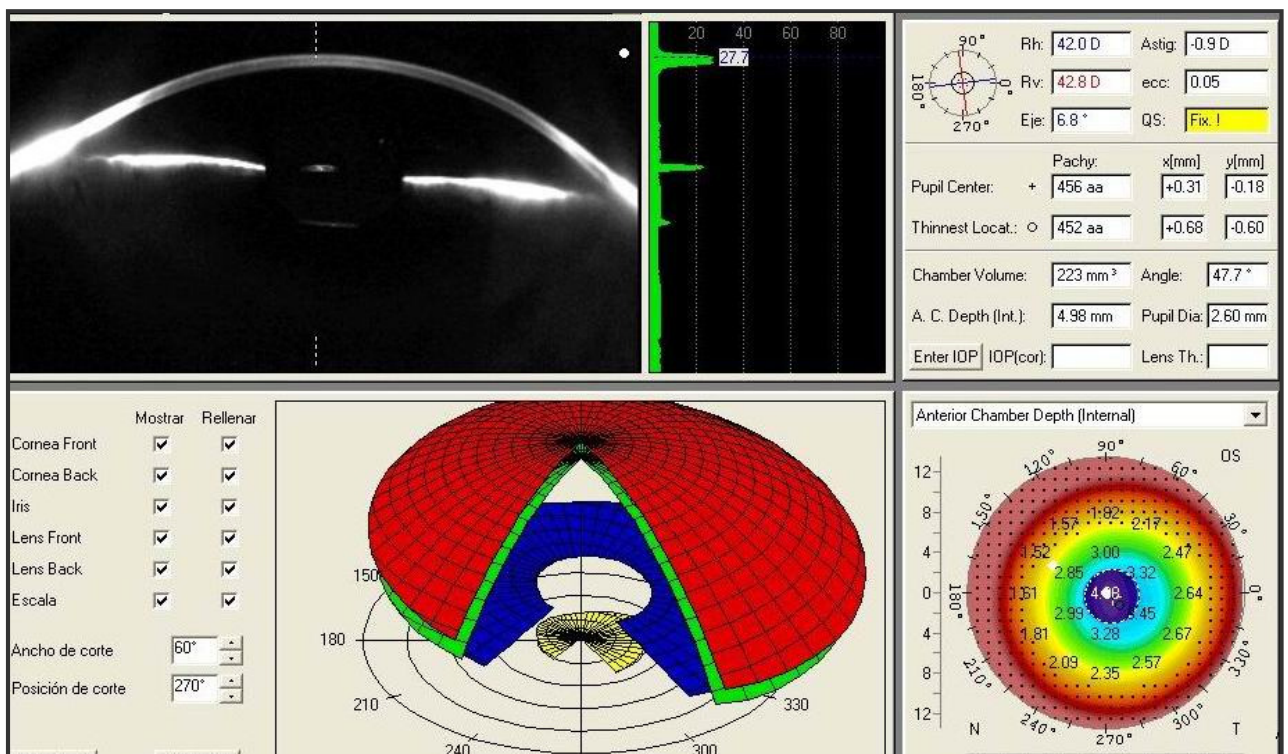


Figura 47.- Estudio de la cámara anterior mediante Pentacam, pantalla de datos.

ESTUDIO ENDOTELIAL ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

El microscopio especular de no contacto (microscopio especular modelo SP 2000P, Topcon Corporation), es de fácil manejo y rápida obtención de la información requerida. El observador debe encontrar la zona de reflexión del endotelio, como en la lámpara de hendidura sin necesidad de tocar la superficie corneal.

Mediante este estudio obtenemos la siguiente información:

1.- Número de células endoteliales /mm².

2.- Tamaño celular medio.

3.- El polimegatismo (diferencia de tamaño celular), medido por el coeficiente de variación (desviación estándar/área celular media). Existe relación entre el coeficiente de variación y la función del endotelio corneal. El endotelio con alto polimegatismo tiene más variación en el tamaño de las células endoteliales, lo que puede ocasionar dificultades en la interdigitación celular, pudiendo alterar la función de la barrera endotelial.

4.- El pleomorfismo celular, indica la variación en la forma celular, q podemos calcular midiendo el porcentaje de células hexagonales que representa un 48-90% del total de córneas normales. Si hay daño celular puede disminuir este porcentaje, al igual que con la edad avanzada.

Para la valoración de la repercusión de la inserción del microstent trabecular Glaukos[®] en el endotelio corneal al finalizar la cirugía de catarata, hemos estudiado y comparado los cambios observados en la densidad

celular/mm², tamaño celular medio y polimegatismo antes y después de la cirugía (al mes, seis meses y al año), entre los dos grupos a estudio antes y después del tratamiento quirúrgico.

MÉTODO

PROTOCOLO CLÍNICO

ESTUDIO PREOPERATORIO

Antes de la cirugía se realizaron tres visitas:

1.- La primera de inclusión:

- Informe oral y escrito del estudio.
- Firma del consentimiento informado.
- Datos personales: año de nacimiento y sexo.
- Estudio de antecedentes médicos generales y oftalmológicos previos.
- Medición de la mejor agudeza visual corregida.
- Exploración de la cámara anterior (epitelio, estroma, endotelio, película lagrimal, otros hallazgos).
- Paquimetría córnea central.
- Presión intraocular previa al lavado.
- Estudio del ángulo irido-corneal (grado de apertura angular, espón esclera el visible y goniofoto).
- Examen del fondo de ojo bajo dilatación con colirio de tropicamida 10 mg/ml (colicursí tropicamida[®], Alcon Cusí, El Masnou,

Barcelona) (estudio de la apariencia del disco óptico, la mácula, el polo posterior y la periferia retiniana).

- Estudio campimétrico Octopus 301, G1, TOP.

Los pacientes que recibían medicación hipotensora fueron sometidos a un periodo de lavado para el estudio de la presión intraocular basal.

Para cada principio activo hubo un periodo de lavado determinado:

- Prostaglandinas: cuatro semanas
- Beta bloqueantes: cuatro semanas
- Alfa agonistas: dos semanas
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: cinco días

2.- En la segunda visita se realizó un control tensional para el estudio de la PIO basal.

Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión exclusión fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos:

Grupo 1: cirugía combinada de catarata más implante de dos microstents trabeculares Glaukos[®] (COMBINADA).

Grupo 2: cirugía de catarata aislada (CATARATA).

3.- Tercera visita:

- Estudio de la cámara anterior con Pentacam:
 - ACD (mm).
 - ACV (mm³).

- Ángulo iridocorneal (grados)
- Estudio fluorofotométrico:
 - F
 - Ko
 - Kc.ca
- Recuento endotelial:
 - celularidad por mm²
 - morfología (tamaño medio, coeficiente de variación)

Sobrecarga de fluoresceína : en la segunda visita los pacientes fueron instruidos para la correcta realización de la sobrecarga de fluoresceína en cámara anterior mediante instilación corneal.

A las 11.00 horas de la mañana del día del estudio fluorofotométrico, los pacientes se instilan el colirio de fluoresceína al 0,25 % y benoxinato HCl al 0,4 % (fluotest[®], laboratorios Alcon Cusí, El Masnou- Barcelona), una gota cada 2 minutos durante 30 minutos, un total de 15 gotas. Ese mismo día a las 15.30 horas, los pacientes acudieron al hospital para la realización del estudio fluorofotométrico. Las medidas fueron hechas en intervalos de media hora a partir de las 15.30 hasta las 17.30, de cada momento se tomaron dos mediciones.

Al final de la prueba se realizó una toma de PIO.

ESTUDIO POSTOPERATORIO

Las visitas tras la cirugía se realizaron a todos los pacientes a las 24 horas, a los 15 días, al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año. En todas ellas se realizó una exploración oftalmológica general, que incluyó:

- Medición de la mejor agudeza visual corregida.
- Exploración de la cámara anterior (epitelio, estroma, endotelio, película lagrimal, inflamación en cámara anterior, otros hallazgos)
- Presión intraocular.
- Estudio del ángulo irido-corneal, sólo en el grupo 1 al mes, a los seis meses y al año (localización del micro-sten trabecular y goniofoto).
- Examen del fondo de ojo bajo dilatación con colirio de tropicamida 10 mg/ml (colicursí tropicamida[®], Alcon Cusí, El Masnou, Barcelona) (al mes, a los seis meses y al año).
- Estudio campimétrico Octopus 301, G1, TOP al mes, 6 y 12 meses.

Por otra parte, el estudio postoperatorio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría, de la cámara anterior con Pentacam y el estudio de la celularidad endotelial con biomicroscopía especular, se realizó al mes, a los seis meses y al año.

Para la realización de la fluorofotometría en los pacientes que durante el seguimiento postoperatorio recibían tratamiento hipotensor, se realizó un periodo de lavado de entre 5 días y 4 semanas, dependiendo del principio activo. Por esto, en uno de los pacientes tratados con glaucoma en un estadio avanzado y con mal control tensional sin medicación, se decidió no realizar el estudio fluorofotométrico. Además, cuatro pacientes no fueron capaces de realizar correctamente la fluorofotometría preoperatoria, por lo que esta prueba no se realizó durante el seguimiento postoperatorio.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Todas las cirugías fueron realizadas por tres cirujanos con experiencia previa en el implante del micro-stent trabecular (Prof. Julián García Feijoó, Dr. José María Martínez de la Casa, Dr Alfredo Castillo).

Se utilizó anestesia tópica (tetracaína clorhidrato 1mg/ml y oxibuprocaina clorhidrato 4mg/ml, colicursí anestésico doble[®], Alcon Cusí, El Masnou, Barcelona) e intracamerular (lidocaína clorhidrato al 1%) en todos los casos.

Para la extracción de la catarata se realizó una facoemulsificación, mediante técnica chopper, a través de incisión corneal temporal de 3,2 mm con implante de lente intraocular acrílica en el saco capsular. Aquellos pacientes con complicaciones durante la cirugía (rotura de cápsula posterior, dos pacientes) fueron excluidos del estudio.

Al finalizar la extracción de la catarata, a los pacientes del grupo 1 les fueron implantados dos micro-stents trabeculares:

- El primero en nasal inferior entre las 5:00 - 5:30 en el ojo derecho y entre las 6:30 - 7:00 en el ojo izquierdo.



- El segundo en nasal superior, entre las 2:00-2:30 en el ojo derecho y las 9:30-10:00 en el ojo izquierdo.



Técnica quirúrgica:

1.- La posición del cirujano debe ser temporal y la cabeza del paciente debe estar girada 45° del cirujano (figura 48).



Figura 48.- posicionamiento del paciente para una correcta visualización del ángulo.

2.- La cámara anterior se rellenó con viscoelástico cohesivo (Healon[®], 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España) para evitar el colapso de la misma.

3.- El micro-stent trabecular se presenta precargado en un dispositivo de inserción. Éste se sujeta como un bolígrafo con el dedo índice próximo al botón.

4.- Antes de poner la goniolente de Swan-Jacobs, se desplaza a través de incisión el dispositivo hasta pasar la pupila. Una vez en esta posición avanzamos el micro-stent trabecular Glaukos[®] hacia el lugar de la inserción (Figuras 49 y 50).

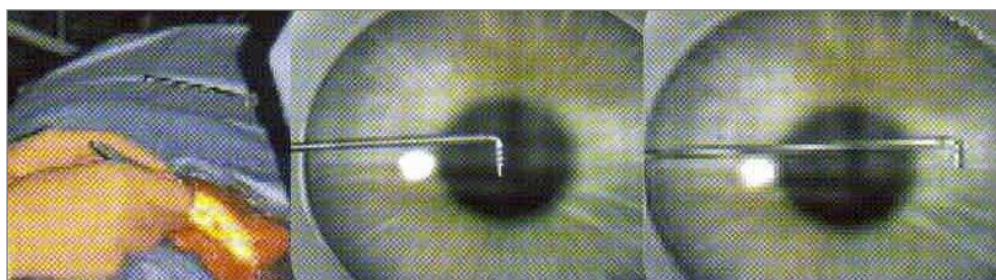


Figura 49.- Debemos sobrepasar la pupila antes de visualizar el ángulo.

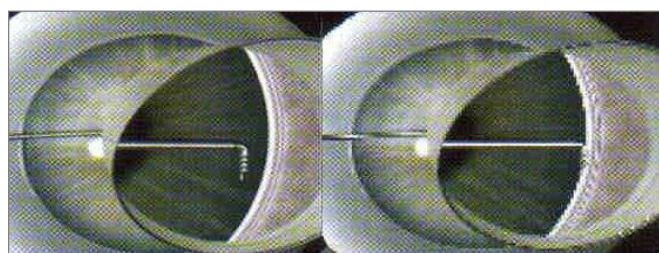


Figura 50.- Inserción del micro-bypass con una correcta visualización mediante la lente de Swan-Jacobs.

5.- El lugar de inserción del primer micro-stent trabecular Glaukos[®] fue nasal, por debajo del eje horizontal del ojo, a 180° del lugar de la incisión.

6.- Nos aproximamos a la malla trabecular desde detrás del lugar en el que vamos a implantar el micro-stent, éste debe estar levemente angulado y su parte distal más alta que la proximal (Figura 51).

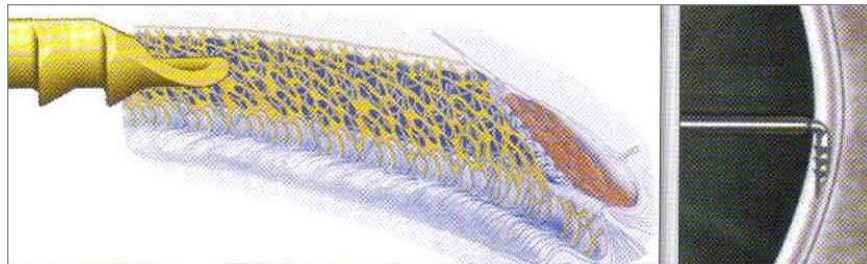


Figura 51.- Posicionamiento del extremo distal para una correcta inserción, atravesando la malla trabecular.

7.- La punta del micro-stent trabecular debe atravesar la malla trabecular y avanzar suavemente por el canal de Schlemm (Figura 52). No se debe encontrar apenas resistencia una vez que estemos dentro del canal.

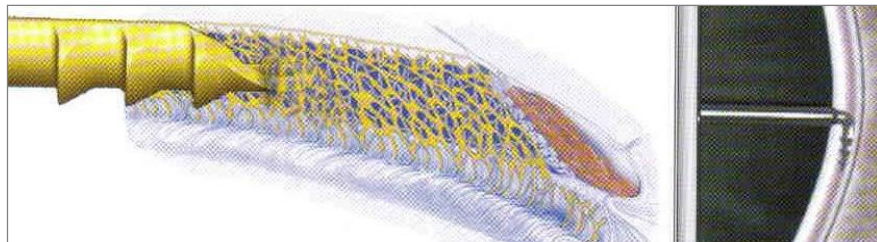


Figura 52.- Avance a través del canal de Schlemm.

8.- Se desplaza el micro-stent trabecular hasta que la malla trabecular toque la parte proximal del stent y en este punto se liberará el implante mediante la presión del botón del dispositivo de inserción. La malla debe rodear la parte proximal del stent (Figura 53 y 54).

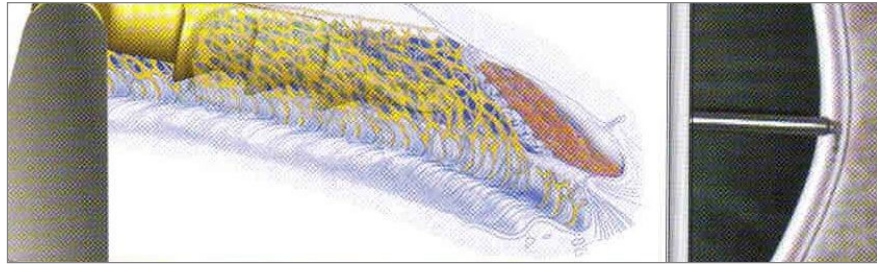


Figura 53.- Avance hasta lograr el posicionamiento completo.

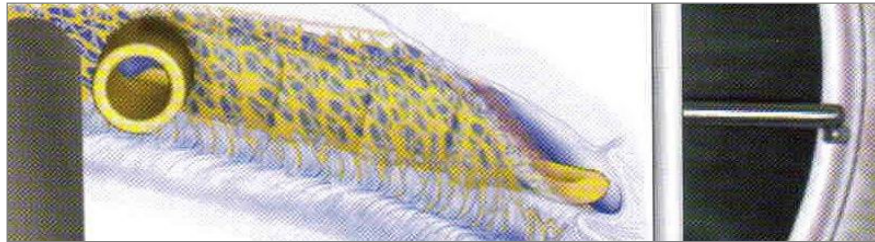


Figura 54.- Emplazamiento final, y retirada del aplicador.

El reflujo de sangre indica un correcto emplazamiento del stent en la malla trabecular. El stent debe estar paralelo al plano del iris sin tocarlo.

9.- Se procede a la inserción del segundo micro-stent trabecular a través de la misma incisión corneal temporal, para contener el sangrado y mejorar la visualización de la inserción del segundo implante, rellenamos nuevamente la cámara anterior con viscoelástico.

10.- Finalmente se retirará el viscoelástico mediante la inyección de BSS. Finalmente hidratamos la incisión principal.

CÁLCULO DEL VALOR DEL FLUJO DEL HUMOR ACUOSO MEDIANTE EL PROTOCOLO DE YABLONSKY

Expresión matemática del método

El análisis matemático de Yablonsky³²⁸ se deriva del realizado por Jones y Maurice³²⁹. Considera el segmento anterior como un modelo bicompartimental (figura 55), en el cual existe un paso constante de colorante desde córnea a cámara anterior y una eliminación de vital aclarado producido por el humor acuoso. La evolución en el tiempo de las concentraciones de fluoresceína en córnea y cámara anterior se regulan mediante las siguientes ecuaciones cinéticas:

$$dC_c/dt = K_{c.ca} (C_a - C_c) \quad (1)$$

$$dC_a/dt = -K_o.C_a + K_{a.ca} (C_c - C_a) \quad (2)$$

$$dm_t/dt = -C_a \cdot V_a \cdot K_o \quad (3)$$

Donde:

- t es el tiempo.
- C_c concentración de fluoresceína en córnea.
- C_a concentración de fluoresceína en cámara anterior.
- m_t es la masa total de fluoresceína.
- K_{c.ca} es el coeficiente de transferencia de humor acuoso de córnea a cámara anterior.
- K_{a.ca} es el coeficiente de transferencia de cámara anterior a córnea.
- K_o es el coeficiente de salida de humor acuoso de cámara anterior.
- V_a es el volumen de cámara anterior.
- V_c es el volumen corneal.

Se ha asumido un valor de 70 µl como volumen corneal en todos los ojos³³⁰.

El volumen de cámara anterior se obtuvo mediante estudio de la cámara anterior con Pentacam.

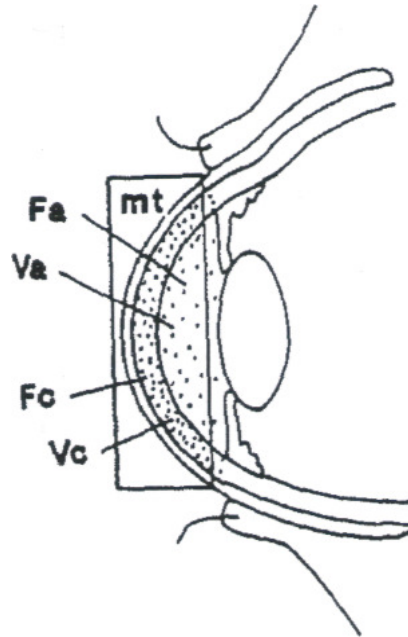


Fig 55.- representación esquemática de los dos compartimentos corneal y cámara anterior en el Protocolo de Yablonsky.

La solución de las tres ecuaciones se expresa en la figura 58 y adopta una forma bi exponencial: las curvas tienen una primera fase de subida exponencial (pendiente B) y otra lenta descendente (pendiente A). Los coeficientes de transferencia de los dos compartimentos están relacionados por la fórmula:

$$V_a \cdot K_a \cdot c_a = V_c \cdot K_c \cdot c_c \quad (4)$$

Las curvas tienen una primera fase de subida exponencial (pendiente B) y otra lenta descendente (pendiente A). Las soluciones de las ecuaciones son las siguientes:

Para humor acuoso:

$$C_a = C \cdot (C_a = C_A (e^{-At} - e^{-Bt})) \quad (5)$$

Donde:

- t es el tiempo,
- C_A es una constante dependiente del grado inicial de fluoresceína en la córnea

A y B, vienen dadas por la siguiente fórmula:

$$A + B = K_c \cdot c_a + k_a \cdot c_a + K_o \quad (6)$$

$$AB = K_o \cdot K_c \cdot c_a \quad (7)$$

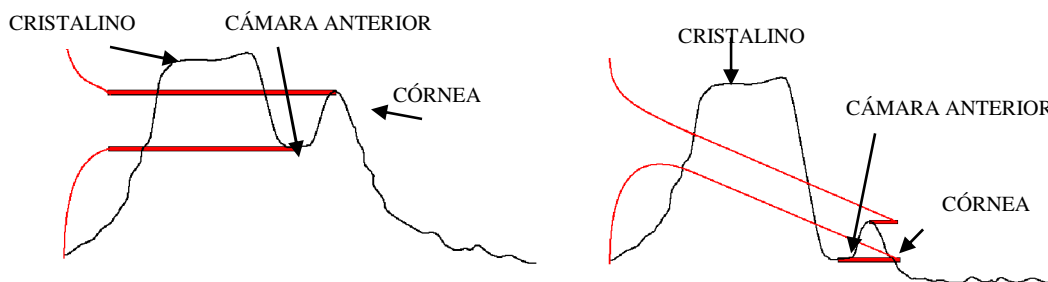


Figura 56.- Inicio de la fluorofotometría

Figura 57.- A lo largo de la prueba la concentración de fluoresceína cae de manera proporcional en cámara anterior (Fa) y córnea

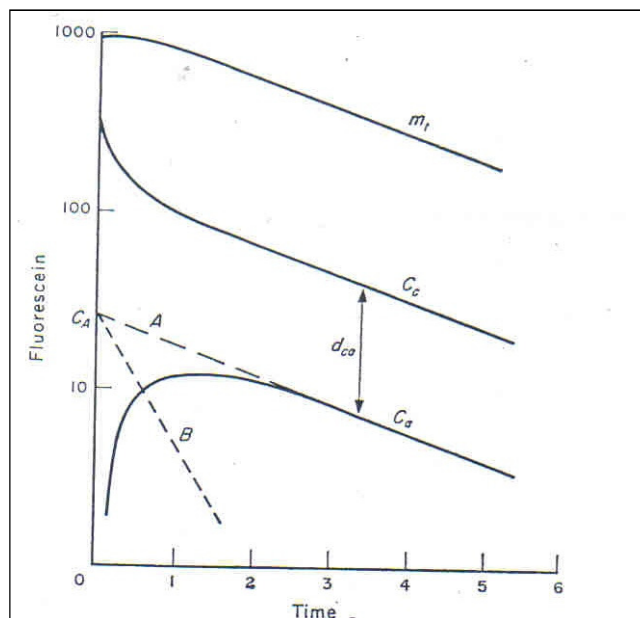


Fig 58.- Curvas que muestran el cambio teórico de la concentración de fluoresceína el tiempo, tras la sobrecarga corneal. C_a y C_c representan la concentración efectiva en la cámara anterior y la córnea respectivamente, y m_t la cantidad total en el ojo. Ejes: ordenadas, concentración de fluoresceína en unidades logarítmicas, abscisas, tiempo transcurrido desde la sobrecarga corneal. Ambas curvas se construyen a partir

de dos componentes exponenciales: A y B. El componente B se deriva de la prolongación de la curva Ca.

Para la córnea la ecuación equivalente es:

$$C_c = C_a / K_{c.ca} [(B - K_{c.ca}) e^{-At} - (A - K_{c.ca}) e^{-Bt}] \quad (8)$$

Para la masa total de fluoresceína:

$$m_t = V_a \cdot C_a / K_{c.ca} (B e^{-At} - A e^{-Bt}) \quad (9)$$

En la fase lenta de caída, la fase exponencial B es nula y Ca/Cc es constante. Las ecuaciones pueden ahora ser escritas:

$$A = - dC_c / C_c \cdot dt = - dC_a / C_a \cdot dt = - dm_t / m_t \cdot dt \quad (10)$$

$$V_a \cdot K_o = A m_t / C_a \quad (11)$$

Y además:

$$dC_c / C_c \cdot dt = (\log C_c)' \quad (12)$$

$$dC_a / C_a \cdot dt = (\log C_a)' \quad (13)$$

$$dm_t / m_t \cdot dt = (\log m_t)' \quad (14)$$

Las pendientes de las tres curvas son iguales a A.

$$C_c/C_a = \text{constante} = dca \quad (15)$$

Si la ecuación (3) dividimos los dos términos por m_t , tenemos:

$$dm_t/m_t \cdot dt = - (C_a \cdot V_a \cdot K_o) / m_t \quad (16)$$

Si tenemos en cuenta la ecuación (10), entonces A es igual:

$$A = - (C_a \cdot V_a \cdot K_o) / m_t \quad (17)$$

Por otro lado, la masa total de fluoresceína es igual a:

$$m_t = V_a \cdot C_a + V_c \cdot C_c \quad (18)$$

Combinando las ecuaciones (11) y (18) tenemos que:

$$K_o = A [1 + (V_c C_c) / (V_a \cdot C_a)] \quad (19)$$

Jones y Maurice (1966) demostraron que cuando las concentraciones en córnea y cámara anterior están en equilibrio, las mediciones fluorofotométricas de la cornea, F_c , y de cámara anterior, F_a , difieren por una constante, $rca = 1,2$.

$$F_a/C_a = (F_c/C_c) \cdot (1/rca) = (F_c/C_c) \cdot (1/1,2) \quad (20)$$

Y por tanto, K_o (19) es igual:

$$K_o = A [1 + [(V_c.F_c)/(V_a.F_a.1,2)]] \quad (21)$$

Se divide la ecuación (1) por C_c :

$$dC_c/C_c.dt = [K_c.ca (C_a - C_c)] / C_c \quad (22)$$

$$A = - K_c.ca . [(C_a/C_c) - 1] \quad (23)$$

De donde, combinando las ecuaciones (23) y (20):

$$K_c.ca = A / [1 - (1,2)F_a/F_c] \quad (24)$$

El valor de $K_a.ca$ puede derivarse multiplicando la fórmula (24) que calcula el valor de $K_c.ca$ por el factor V_c/V_a , como se muestra en la ecuación (4).

El flujo del humor acuoso es igual:

$$F = V_a . K_o \quad (25)$$

MÉTODO PARA LA ESTIMACIÓN DE LA FACILIDAD DE FLUJO DE SALIDA TRABECULAR MEDIANTE FLUOROFOTOMETRÍA

Para el cálculo de Ct ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$) mediante fluorofotometría, se han aplicado las siguientes premisas:

$$F = F_{\text{in}} = F_{\text{out}} \quad (1)$$

$$F_{\text{out}} = Ct (IOP - P_{\text{ev}}) + F_u \quad (2)$$

Donde:

- F in: entrada total del humor acuoso (en ser humano aproximadamente $2,5 \mu\text{l}/\text{min}$ ³⁷).
- F out: salida total del humor acuoso.
- Ct: facilidad del flujo de salida a través de la vía trabecular (personas de 20 a 30 años, $0,21 \pm 0,10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$; personas mayores de 60 años $0,25 \pm 0,10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ (calculado mediante fluorofotometría),⁹⁶ $0,22 \pm 0,10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ (calculado mediante tonografía)³³¹.
- IOP: presión intraocular (ser humano = 16 mm Hg).
- P ev = presión venosa episcleral (ser humano = 10 mm Hg)³³².
- Fu = salida del humor acuoso a través de la vía úveoescleral ($0,3 \mu\text{l}/\text{min}$, determinada de manera invasiva mediante un marcador radiactivo, en ojos humanos³¹).

Se asume que el valor del flujo uveoescleral es despreciable^{Error! Marcador no definido.}, entonces:

$$Ct = F / (IOP - P_{\text{ev}}) \quad (3)^{35}$$

En humanos, sólo hay un estudio que cuantifica de forma directa el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral mediante la perfusión de albúmina asociada a I^{131} en doce ojos con tumores del segmento posterior previa a la enucleación, cuantificando el trazador depositado en uvea y

esclera.³⁶ En dos ojos que no recibieron tratamiento hipotensor, el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral representó un 4 % y en 14 % respectivamente.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 12.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

El estudio estadístico de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba estadística test de Chi-cuadrado (χ^2).

Todas las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación típica. Las variables cuantitativas fueron comparadas usando la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney.

El número de medicaciones de glaucoma entre grupos fue comparado usando el test de la mediana.

Las variables cuantitativas que presentaron medidas repetidas en el tiempo sobre los mismos sujetos a estudio fueron estudiadas mediante Análisis de la Varianza (ANOVA) de medidas repetidas denominado Modelo General Lineal de Medidas Repetidas (MGLMR).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y TAMAÑO MUESTRAL

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Las características generales preoperatorias de la muestra a estudio, se describen a continuación en las tablas tablas 7,8 y 9:

EDAD (años)	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	Valor de p*
Media \pm DT (min-max)	75,18 \pm 7,19 (63-86)	76,69 \pm 5,78 (64-89)	76 \pm 6,12 (63-89)	0,51

Tabla 7. Edad media de la muestra y los grupos a estudio.

* Comparación entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney.

SEXO	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	Valor de p*
Mujeres % (n)	61,11 % (11)	40,0 % (6)	51,5 % (17)	0,3
Hombres	38,9 % (7)	60,0 % (9)	48,5 % (16)	

Tabla 8. Distribución de sexos.

* Comparación entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney.

AGUDEZA VISUAL	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	Valor de p*
Media \pm DT (min-max)	0,45 \pm 0,2 (0,2-0,8)	0,5 \pm 0,2 (0,1-0,8)	0,47 \pm 0,2 (0,1-0,8)	0,3

Tabla 9. La Agudeza Visual se determinó mediante el optotipo de Bayley-Lovie, diseñado en 1976, empleado en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

* Comparación entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney.

Los valores de la PIO media (mm Hg, en cada grupo y en el total de la muestra) previa a la cirugía, antes y después del periodo de lavado, se muestran en la tabla10:

PIO (mm Hg)	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	Valor de p*
PIO con tratamiento hipotensor Media \pm DT (min-max)	18,6 \pm 3,08 (14-26)	18,44 \pm 3,5 (12-24)	18,51 \pm 3,24 (12-26)	0,2
Número de fármacos	1,12 \pm 0,48 (0-2)	1,19 \pm 0,65 (0-2)	1,14 \pm 0,6 (0-2)	0,7
PIO tras el periodo de lavado	24,88 \pm 2,69 (22-33)	23,69 \pm 1,54 (22-26)	24,3 \pm 2,26 (22-33)	0,7

Tabla 10. PIO media y tratamiento farmacológico en la muestra y los grupos , la medición de la PIO mediante tonómetro de aplanación tipo Perkins.

* Comparación entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney.

Estudio preoperatorio de la papila óptica: el valor medio de la relación copa/disco en la muestra (n = 33) fue de 0,5 \pm 0,23 (0,2-0,9); en el grupo 1 la excavación papilar media fue de 0,54 \pm 0,23 (0,2-0,8); y en el grupo 2 fue de 0,46 \pm 0,23 (0,2-0,9). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos (p = 0,4).

Estudio de la distribución de la muestra según el estadio de glaucoma (tabla

11).

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL ESTADÍO DE GLAUCOMA							
		Estadio 0	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Total
GRUPO 1	Recuento	2	7	4	3	1	17
	% de GRUPO	11,76	41,18	23,53	17,65	5,88	100
	% de ESTADÍO	66,67	38,89	57,14	75	100	51,51
	% del total	6,06	21,21	12,12	9,09	3,03	51,51
GRUPO 2	Recuento	1	11	3	1	0	16
	% de GRUPO	6,25	68,75	18,75	6,25	0	100
	% de ESTADÍO	33,33	61,11	42,86	25	0	48,5
	% del total	3,03	33,33	9,1	3,03	0	48,5
Total	Recuento	3	18	7	4	1	33
	% de GRUPO	9,1	54,54	21,21	12,12	3,03	100
	% de ESTADÍO	100	100	100	100	100	100
	% del total	9,1	54,54	21,21	12,12	3,03	100

Tabla 11. Distribución del estadio de glaucoma en la muestra y los grupos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características del tipo de glaucoma entre los grupos (valor de $p = 0,5$).

TAMAÑO MUESTRAL

En el estudio se intentan incluir 36 pacientes pero finalmente sólo se incluyen 33. Estos tres pacientes fueron excluidos del estudio por las razones que se muestran a continuación:

- ABG: ojal en la cápsula posterior durante la cirugía de catarata.
- FGM: ojal en la cápsula posterior durante la cirugía de catarata.

- JRO: exitus, secundario a una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a un cuadro infeccioso.

ESTUDIO DE LA PRESION INTRAOCULAR

Se incluyen 33 pacientes, 5 pacientes que no alcanzan los 12 meses de seguimiento, o no acuden a la visita del año aunque se les llama:

- ACS (Grupo 2).
- MSC (Grupo 2).
- PVP (Grupo 1).
- ICR (Grupo 1).
- EGP (Grupo 1).

PIO			
SEGUIMIENTO	Grupo 1 (1)	Grupo 2 (2)	TOTAL
Preoperatorio	17	16	33
1 mes	17	16	33
3 meses	17	16	33
6 meses	17	16	33
1 año	14	14	28

Tabla 12. Número de pacientes en el estudio de la PIO a lo largo del seguimiento.

En el estudio estadístico de medias tensionales se incluyen todos los datos obtenidos a lo largo del seguimiento; 33 ó 28 pacientes. Por otro lado, para el estudio del descenso tensional en el tiempo con medidas repetidas, se incluyeron todos los pacientes con seguimiento completo hasta el año de la cirugía; así el tamaño muestral fue de 28 pacientes.

ESTUDIO FLUOROFOTOMÉTRICO

Estudio fluorofotométrico preoperatorio

El estudio preoperatorio se realiza en 36 pacientes que aceptan el estudio fluorofotométrico, finalmente sólo se incluyen 28 pacientes, ocho pacientes fueron excluidos por las causas que se detallan a continuación:

Tres pacientes fueron excluidos del estudio, dos por un ojal durante la cirugía de la catarata: ABG, FGM y JRO por éxitus durante el mes postoperatorio de la cirugía de catarata.

Cuatro pacientes no se incluyen por mala colaboración, lo que imposibilita realizar una fluorofotometría válida:

- EGP (Grupo 1).
- MIC (Grupo 2).
- ACS (Grupo 2).
- MMS (Grupo 2).

La quinta paciente que no es incluida, tenía un mal control tensional sin medicación de su GPAA severo, por lo que no podía realizar los periodos de lavado necesarios para el estudio fluorofotométrico. Por ello se decidió no incluirla en el estudio fluorofotométrico: TBS (Grupo 1).

Estudio al mes:

De los 28 pacientes, dos pacientes no realizan el estudio fluorofotométrico al mes:

- ICR (Grupo 2), paciente con diabetes mellitus, al mes postoperatorio estaba en estudio por posible edema macular en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos tópicos.
- MAG (Grupo 1), mal posición severa del micro-stent trabecular.

Estudio a los 6 meses:

De los 28 pacientes incluidos en el estudio tres no realizan el estudio fluorofotométrico del sexto mes:

- NUG (Grupo 2), acude a la visita del control tensional pero no acude a la cita del estudio fluorofotométrico por razones personales.
- JPN (Grupo 2), se hace una erosión durante la sobrecarga corneal con fluoresceína tópica y no accede a realizar el estudio de los 6 meses.
- MAG (Grupo 1), mal posición severa del micro-stent trabecular.

La pacientes ICR (Grupo 1) ya sin antiinflamatorios tópicos, y ausencia de EM diabético, se le realizó el estudio fluorofotométrico al sexto mes.

Estudio al año:

De los 28 pacientes incluidos en el estudio, tres pacientes no completan el seguimiento al año, por abandono del estudio:

- MSC (Grupo 2).
- AUB (Grupo 2).
- PVP (Grupo 1).

Debido al escaso tamaño muestral, la pacientes MAG (Grupo 1) que presentaba un buen control tensional sin medicación, se le realizó el estudio fluorofotométrico al año de seguimiento.

Por tanto el tamaño muestral por grupos durante el seguimiento se muestra a continuación en la siguiente tabla:

FLUOROFOTOMETRÍA			
SEGUIMIENTO	Grupo1 (1)	Grupo2 (2)	Total
Preoperatorio	15	13	28
1 mes	14	12	26
6 meses	14	11	25
12 meses	14	11	25

Tabla 13. Número de pacientes en el estudio fluorofotométrico a lo largo del estudio.

Los valores obtenidos de la fluorofotometría fueron Ct y F, en el estudio de las medias de estas dos variables, se incluyeron todos los pacientes; el tamaño muestral varía entre 28 y 25 pacientes según el momento de estudio. Sin embargo, para el estudio de los cambios de las diferentes variables en el tiempo, se incluyen sólo aquellos pacientes con todas las mediciones realizadas hasta el año del seguimiento, por ello, el tamaño muestral fue de 21 pacientes.

ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

Los valores de PIO media (mm Hg) se muestran a continuación (tabla 14).

Seguimiento (media \pm DS)	N	PIO (mm Hg)	Desviación Típica	Mínimo (mm Hg)	Máximo (mm Hg)
Preoperatorio	33	24,3	2,3	22	33
24 horas	33	23,8	9,0	6	42
1- 2 semanas	33	17,9	4,3	10	28
1 mes	33	17,9	2,6	12	22
3 meses	33	17,03	3,2	10	28
6 meses	33	17,4	4,0	12	28
1 año	28	18,7	2,8	13	23

Tabla 14. PIO media de la muestra a estudio a lo largo del seguimiento.

A partir de la primera semana postoperatoria, encontramos descensos tensionales significativos ($p < 0,001$) en ambos grupos, respecto de la PIO media basal preoperatoria (tabla 15).

Seguimiento (media \pm DS)	N	PIO (mm Hg)	Desviación Típica	Valor de p*
Preoperatorio	28	23,9	1,6	-
24 horas	28	24,2	9,2	0,84
1- 2 semanas	28	17,4	4,3	<0,001
1 mes	28	17,8	2,6	<0,001
3 meses	28	16,9	3,4	<0,001
6 meses	28	17,6	4,1	<0,001
1 año	28	18,7	2,7	<0,001

Tabla 15. PIO media de los sujetos que cumplen todas las visitas hasta el año de seguimiento.

*Modelo Lineal General de Medidas Repetidas (MLGMR); se incluyeron sólo los 28 pacientes que completan todas las mediciones hasta el año.

ESTUDIO DE LA PIO MEDIA POR GRUPOS

Los valores mínimos de PIO media los encontramos en el grupo 1 en el tercer mes de seguimiento: 15,6 mm Hg. Por otra parte, los valores mínimos de PIO observados durante el seguimiento fueron 6 mm Hg, a las 24 horas; y 10 mm Hg, a los 15 días y tres meses (los pacientes con las PIO mínimas observadas, estaban sin medicación) (tabla 16).

En el grupo 2, el valor mínimo de PIO media fue de 18,6 mm Hg; y la PIO mínima observada fue de 12 mm Hg (en 2 pacientes a las dos semanas tras la cirugía sin medicación hipotensora, y a los 6 meses, 2 pacientes 1 de ellos con medicación hipotensora) (tabla 17).

Los valores de PIO media son menores en el grupo 1 versus grupo 2 a partir del primer mes postoperatorio ($p < 0,05$). A pesar de que el número de fármacos hipotensores fue superior en el grupo 2 a partir del sexto mes ($p < 0,05$) y mostró una tendencia a ser superior en el tercer mes ($p = 0,06$, tabla 18).

GRUPO 1

Seguimiento (media \pm DS)	N	PIO (mm Hg)	Desviación Típica	Mínimo (mm Hg)	Máximo (mm Hg)	Número de fármacos hipotensores \pm DS (min- max)
Preoperatorio	17	24,9	2,7	22	33	1,12 \pm 0,5 (0-1)
24 horas	17	21,1	9,3	6	36	
1- 2 semanas	17	16,8	4,4	10	24	
1 mes	17	16,8	2,8	12	21	0,06 \pm 0,24 (0-1)
3 meses	17	15,6	2,4	10	18	0,06 \pm 0,24 (0-1)
6 meses	17	15,6	2,9	12	21	0,12 \pm 0,5 (0-2)
1 año	14	17,6	2,8	13	22	0,00 (0)

Tabla 16. PIO media durante el seguimiento del grupo 1

GRUPO 2

Seguimiento (media \pm DS)	N	PIO (mm Hg)	Desviación Típica	Mínimo (mm Hg)	Máximo (mm Hg)	Número de fármacos hipotensores \pm DS (min- max)
Preoperatorio	16	23,7	1,5	22	26	1,2 \pm 0,65 (0-2)
24 horas	16	26,6	7,9	16	42	
1- 2 semanas	16	18,7	4,1	12	28	
1 mes	16	19,2	1,6	16	16	0,13 \pm 0,34 (0-1)
3 meses	16	18,6	3,2	14	28	0,31 \pm 0,5 (0-1)
6 meses	16	19,4	3,9	12	28	0,5 \pm 0,73 (0-2)
1 año	14	19,8	2,3	15	23	0,71 \pm 0,99 (0-3)

Tabla 17. PIO media durante el seguimiento en el grupo 2.

Seguimiento	N	Valor de p*	Valor de p [†]
Preoperatorio	33	0,2	0,7
24 horas	33	0,08	
1- 2 semanas	33	0,28	
1 mes	33	0,01	0,51
3 meses	33	0,01	0,06
6 meses	33	0,02	0,04
1 año	28	0,046	0,01

Tabla 18. Grado de significación estadística en el análisis de PIO media y tratamiento médico entre los grupos

* Comparación de la PIO media entre los grupos.

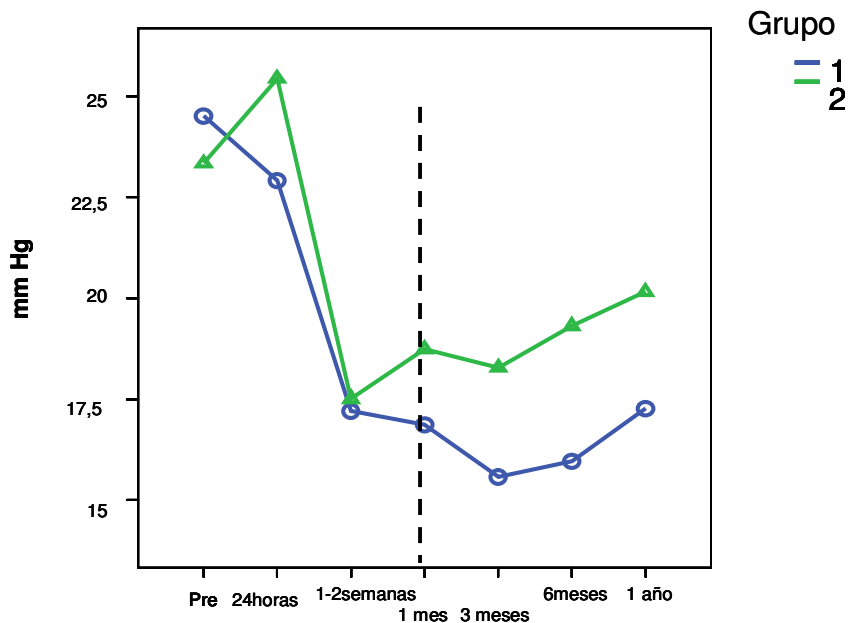
† Comparación de tratamiento médico hipotensor medio entre los grupos.

En el análisis de la variación de PIO a lo largo del seguimiento mediante un MGLMR, se observó que el descenso tensional tras la cirugía fue mayor en el grupo 1 a partir del primer mes postoperatorio ($p < 0,05$).

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN LA PIO EN EL TIEMPO (mm Hg)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p*
		PIO	Desviación Típica	PIO	Desviación Típica	
Preoperatorio	28	24,2	2,0	23,6	1,4	-
24 horas	28	21,9	10,1	26,4	8,1	0,4
1- 2 semanas	28	16,5	4,4	18,2	4,2	0,46
1 mes	28	16,7	3,1	19,0	1,4	0,04
3 meses	28	15,2	2,4	18,6	3,4	0,009
6 meses	28	15,6	3,2	19,6	4	0,015
1 año	28	17,6	2,8	19,8	2,3	0,002

Tabla 19. Comparativa del descenso de la PIO media por grupos a lo largo del seguimiento.

*Efecto del grupo en el descenso tensional en el tiempo (MGLMR).



La figura 59 muestra el descenso tensional en el tiempo por grupos. La línea discontinua destaca el corte del primer mes postoperatorio.

Al año del seguimiento el grupo 2 recibía mayor medicación hipotensora que el grupo 1 ($p = 0,01$), en ese momento del estudio el tratamiento influyó en los descensos tensionales en el tiempo ($p = 0,04$). A pesar de ello, el descenso tensional observado en el grupo 1 fue mayor versus grupo 2 ($p = 0,002$).

En los pacientes del estudio fluorofotométrico se obtuvo la PIO media basal sin medicación tras un período de lavado, los datos se muestran a continuación:

PACIENTES DEL ESTUDIO FLUOROFOTOMÉTRICO: PIO EN EL TIEMPO (mm Hg)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p*
		PIO	Desviación Típica	PIO	Desviación Típica	
1 mes	26	17,2	3,1	19,1	1,6	0,9
6 meses	25	15,6	3,05	19,8	3,5	0,004
1 año	25	17,6	2,8	21,0	2,4	0,006

Tabla 20. PIO media pacientes del estudio fluorofotométrico tras periodo de lavado a lo largo del seguimiento.

*Comparación de la PIO media entre los grupos.

CUANTIFICACIÓN DE LOS DESCENSOS TENSIONALES TRAS LA CIRUGÍA A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

Los descensos tensionales en mm Hg tras la cirugía se muestran a continuación:

GRUPO 1

Descenso de PIO en mm Hg	N	Media	Desviación Típica
24 horas	17	+3,8	10,4
1-2 semanas	17	8,1	5,7
1 mes	17	8,1	3,9
3 meses	17	9,3	3,4
6 meses	17	9,3	4,1
12 meses	14	6,6	2,9

Tabla 21. Descensos en la PIO media en el grupo 1

GRUPO 2

Descenso de PIO en mm Hg	N	Media	Desviación Típica
24 horas	16	-2,9	7,6
1-2 semanas	16	5,02	3,8
1 mes	16	4,5	2,0
3 meses	16	5,1	3,1
6 meses	16	4,3	3,1
12 meses	14	3,9	2,7

Tabla 22. Descensos en la PIO media en el grupo 2.

ANÁLISIS DEL DESCENSO TENSIONAL PORCENTUAL

A lo largo del seguimiento los descensos porcentuales de PIO media fueron significativos ($p < 0,05$) a partir del primer mes postoperatorio. Los descensos mayores los encontramos en el grupo 1 entre el tercer y sexto mes, y en el grupo 2, en el tercer mes (tablas 23, 24 y 25).

GRUPO 1

Descenso porcentual de PIO	N	Mínimo (%)	Máximo (%)	Media (%)	Desviación Típica (%)
24 horas	17	-63,6	75,0	13,0	42,9
1-2 semanas	17	0	63,6	31,7	19,7
1 mes	17	8,7	57,1	32	13,7
3 meses	17	18,2	58,3	36,8	11,05
6 meses	17	8,7	57,1	36,7	13,8
12 meses	14	8,7	50	27	11,5

Tabla 23. Descensos porcentuales en la PIO media en el grupo 1

GRUPO 2

Descenso porcentual de PIO	N	Mínimo (%)	Máximo (%)	Media (%)	Desviación Típica (%)
24 horas	16	-82,6	30,4	-12,2	32,4
1-2 semanas	16	-7,7	50,0	21,2	15,9
1 mes	16	9,1	34,6	18,7	7,6
3 meses	16	-7,7	39,1	21,6	12,3
6 meses	16	-16,7	53,8	19,1	18,4
12 meses	14	-4,5	34,9	16,0	11,2

Tabla 24. Descensos porcentuales en la PIO media en el grupo 2.

Comparación valores medios entre grupos	N	Valor de p*
24 horas	33	0,053
1-2 semanas	33	0,168
1 mes	33	0,004
3 meses	33	0,001
6 meses	33	0,006
12 meses	28	0,024

Tabla 25. Grado de significación estadística en el análisis de los descensos porcentuales de PIO media entre los grupos.

*Comparación entre descensos porcentuales de PIO.

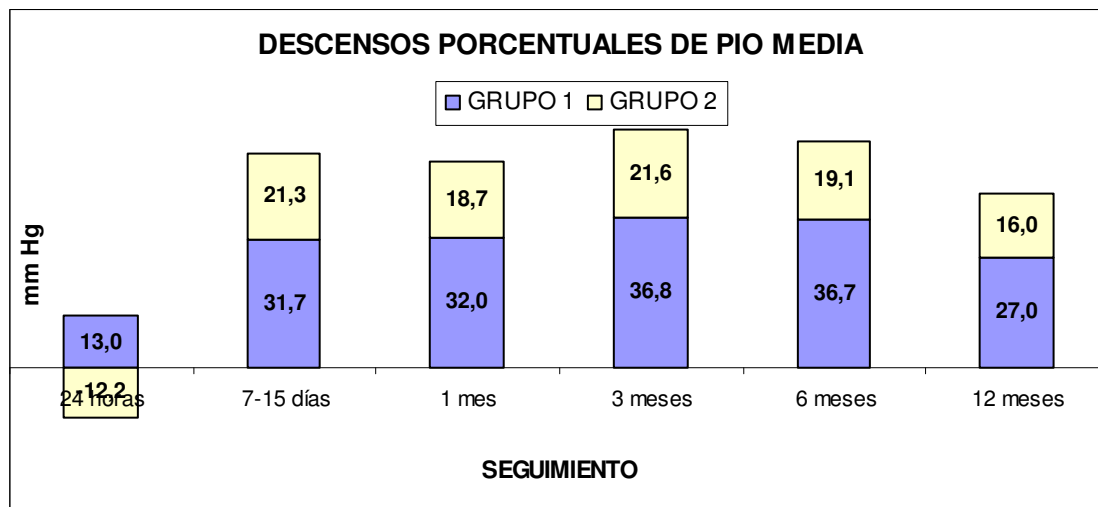


Figura 60.- Descensos porcentuales por grupos.

Estudio tensional estableciendo un punto de corte en 18 mm Hg

Durante el seguimiento encontramos mayores controles tensionales < 18 mm Hg, en el grupo 1. Los valores a lo largo del seguimiento se muestran en la siguiente tabla.

	GRUPO 1				GRUPO 2				Valor de p
	PIO<18 mm Hg		PIO>18 mm Hg		PIO<18 mm Hg		PIO>18 mm Hg		
	%	recuento	%	recuento	%	recuento	%	recuento	
24 horas	53	9	47	8	19	3	82	13	0,04
1-2 semanas	65	11	35	6	44	7	56	9	0,23
1 mes	71	12	29	5	37,5	16	62,5	10	0,05
3 meses	100	17	0	0	62,5	10	37,5	6	0,005
6 meses	82,3	14	17,6	3	37,5	6	62,5	10	0,008
1 año	64,3	9	35,7	5	36	5	64	9	0,1

Tabla 26. Porcentaje de pacientes con PIO medias por debajo de 18 mm Hg.

Clínicamente es interesante que el grupo 1 presenta porcentajes de PIO media a las 24 horas de la cirugía mayores que el grupo 2 (53 % versus 19 %; p = 0,04)

GRUPO 1

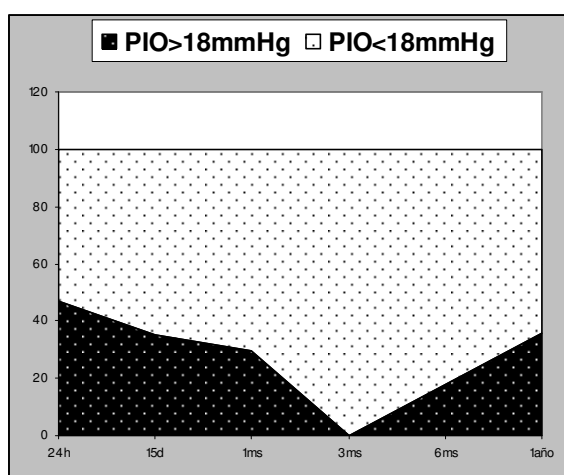


Figura 61.- Estudio de la PIO media por debajo de 18 mm Hg a lo largo del seguimiento. El área blanca muestra los pacientes con PIO por debajo de 18 mm Hg, el área negra con PIO medias por encima de 18 mm Hg.

GRUPO 2

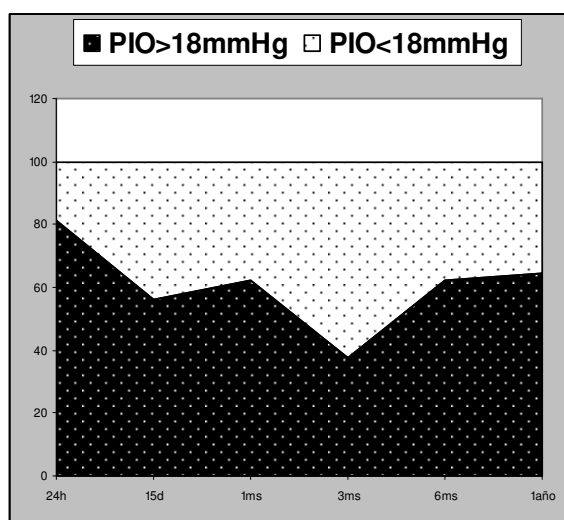


Figura 62.- Estudio de la PIO media por debajo de 18 mm Hg a lo largo del seguimiento. El área blanca muestra los pacientes con PIO por debajo de 18 mm Hg, el área negra con PIO medias por encima de 18 mm Hg.

TRATAMIENTO HIPOTENSOR

GRUPO 1

Previo a la cirugía, 16 de los 17 pacientes del grupo 1 recibían medicación hipotensora. La media de fármacos hipotensores preoperatorios en el grupo 1 era de $1,12 \pm 0,5$ mm Hg. Durante el seguimiento, sólo un paciente del grupo 1 requirió tratamiento hipotensor; en el momento de la realización de este estudio este paciente sólo cumplió 6 meses de seguimiento. Así pues, los 14 pacientes estudiados al año de la cirugía no requirieron medicación hipotensora (tabla 27).

GRUPO 1					
Tratamiento hipotensor medio	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
Preoperatorio	17	0	2	1,12	0,5
1 mes	17	0	1	0,06	0,24
3 meses	17	0	1	0,06	0,24
6 meses	17	0	2	0,12	0,5
12 meses	14	0	0	0	0

Tabla 27. Tratamiento hipotensor medio en el grupo 1 a lo largo del seguimiento PIO media durante el seguimiento del grupo 1

GRUPO 2

Antes de la cirugía, 14 de los 16 pacientes incluidos en el grupo 2 estaban siendo tratados con una media de $1,2 \pm 0,65$ fármacos hipotensores, 2 pacientes no recibían medicación.

Al mes de la cirugía dos pacientes recibían una media de $0,13 \pm 0,34$ fármacos hipotensores; a los 3 meses, cinco pacientes fueron tratados con una media de $0,31 \pm 0,5$ fármacos; a los 6 meses, seis pacientes recibían una media de $0,5 \pm 0,73$ fármacos hipotensores; y al año de la cirugía, seis pacientes recibían una media de $0,71 \pm 0,99$ fármacos hipotensores, además a uno de ellos en tratamiento con tres fármacos se le realizó una trabeculoplastia láser selectiva con láser Neodimio-YAG (tabla 28).

GRUPO 2					
Tratamiento hipotensor medio	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
Preoperatorio	16	0	2	1,2	0,65
1 mes	16	0	1	0,13	0,34
3 meses	16	0	1	0,31	0,5
6 meses	16	0	2	0,5	0,73
12 meses	14	0	3	0,71	0,99

Tabla 28. Tratamiento hipotensor medio en el grupo 1 a lo largo del seguimiento PIO media durante el seguimiento del grupo

Al comparar las medias del número de fármacos hipotensores por grupos, encontramos un mayor número de fármacos medio en el grupo 2 a partir del sexto mes de seguimiento (tabla 29).

Seguimiento	N	Valor de p*
Preoperatorio	33	0,7
24 horas	33	-
1- 2 semanas	33	-
1 mes	33	0,51
3 meses	33	0,06
6 meses	33	0,04
1 año	28	0,01

Tabla 29. Grado de significación estadística en el análisis del tratamiento médico entre los grupos

* Comparación de tratamiento medio entre los grupos

A continuación se muestran el porcentaje de pacientes por grupo que recibieron medicación hipotensora a lo largo del seguimiento, se ha incluido a los pacientes que no acudieron a la visita al año en ambos grupos (figuras 63 y 64).

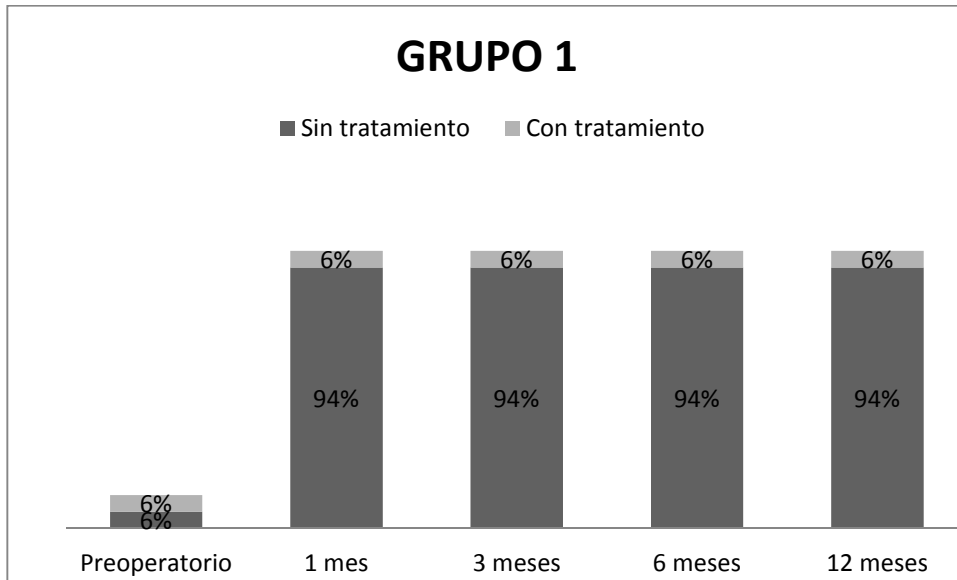


Figura 63.- Porcentaje de pacientes sin tratamiento hipotensor a lo largo del seguimiento.

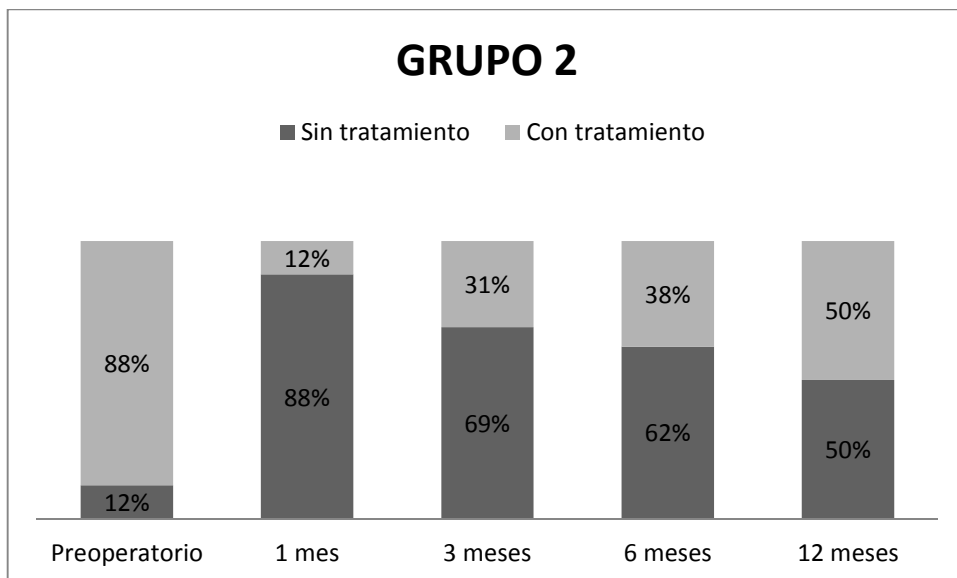


Figura 64.- Porcentaje de pacientes con tratamiento hipotensor a lo largo del seguimiento.

La tabla 30, muestra el número de pacientes de cada grupo de estudio, que recibían medicación a lo largo del seguimiento.

TRATAMIENTO HIPOTENSOR	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p*
	SI	NO	SI	NO	
Preoperatorio	16	1	15	1	0,96
1 mes	1	16	2	14	0,51
3 meses	1	16	5	11	0,051
6 meses	1	16	6	10	0,021
1 año	1	16	8	8	0,003

Tabla 30. Tratamiento hipotensor por grupos a lo largo del seguimiento. Al año se incluyen también los pacientes que han salido del estudio y estaban con medicación.

*Comparación entre grupos de pacientes tratados con medicación hipotensora.

A pesar de estas diferencias en el número de fármacos medio por paciente y en los porcentajes de pacientes tratados, el tratamiento no influyó en las diferencias encontradas en los descensos tensionales entre los grupos a lo largo del seguimiento ($p > 0,05$) excepto al año ($p = 0,04$).

ESTUDIO DE LA DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

FACILIDAD DE SALIDA TRABECULAR (Ct)

Los valores de Ct medios observados durante el seguimiento se muestran a continuación.

Seguimiento	N	Ct ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)	Desviación Típica ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)	Mínimo ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)	Máximo ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)
Preoperatorio	28	0,13	0,05	0,1	0,3
1 mes	26	0,7	0,7	0,19	3,7
6 meses	25	0,7	0,5	0,1	2,1
1 año	25	0,3	0,2	0,1	1,0

Tabla 31. Valor de Ct medio de los sujetos de la muestra a lo largo del seguimiento.

Tras la cirugía existe un incremento en Ct tras la cirugía en ambos grupos estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

ESTUDIO DE Ct EN EL TIEMPO ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)				
Seguimiento	N	Ct	Desviación Típica	Valor de p*
	21	0,13	0,05	-
1 mes	21	0,75	0,8	0,005
6 meses	21	0,74	0,6	<0,001
1 año	21	0,32	0,2	0,001

Tabla 32. Valor de Ct medio de los sujetos que cumplen todas las visitas a lo largo del seguimiento.

*Modelo Lineal General de Medidas Repetidas (MGLMR); se incluyeron sólo los 22 pacientes que completan todas las mediciones hasta el año.

ESTUDIO DE LA FACILIDAD DE SALIDA POR GRUPOS

GRUPO 1

Tras la cirugía, los valores de Ct medios en el grupo 1 fueron superiores a los valores normales de Ct para un individuo sano de más de 60 años ($0,25 \pm 0,1 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$, tabla 33)³⁷.

FACILIDAD DE SALIDA TRABECULAR ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)					
Seguimiento	N	Ct	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	15	0,12	0,03	0,1	0,17
1 mes	14	0,88	0,9	0,21	3,7
6 meses	14	0,88	0,5	0,27	2,1
1 año	14	0,45	0,2	0,17	1,0

Tabla 33. Valores de Ct medios en el grupo 1 a lo largo del seguimiento.

GRUPO 2

Al mes de la cirugía de catarata, los valores medios de Ct en el grupo 2 ($0,41 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$) fueron superiores a la Ct normal³⁷, normalizándose al año (tabla 34).

FACILIDAD DE SALIDA TRABECULAR ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)					
Seguimiento	N	Ct	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	13	0,13	0,06	0,08	0,3
1 mes	12	0,41	0,2	0,19	1,1
6 meses	11	0,38	0,4	0,1	1,5
1 año	11	0,19	0,05	0,1	0,3

Tabla 34. Valores de Ct medios en el grupo 2 a lo largo del seguimiento.

Al comparar los valores medios por grupos de Ct encontramos valores medios mayores en el grupo 1, en el que fueron implantados dos micro-stents trabeculares tras la cirugía de catarata, a partir del primer mes postoperatorio ($p < 0,05$, tabla 35).

Seguimiento	N	Valor de p*
Preoperatorio	28	0,71
1 mes	26	0,046
6 meses	25	0,001
1 año	25	<0,001

Tabla 35. Grado de significación estadística en el análisis de Ct media entre los grupos.
* Comparación medias entre grupos.

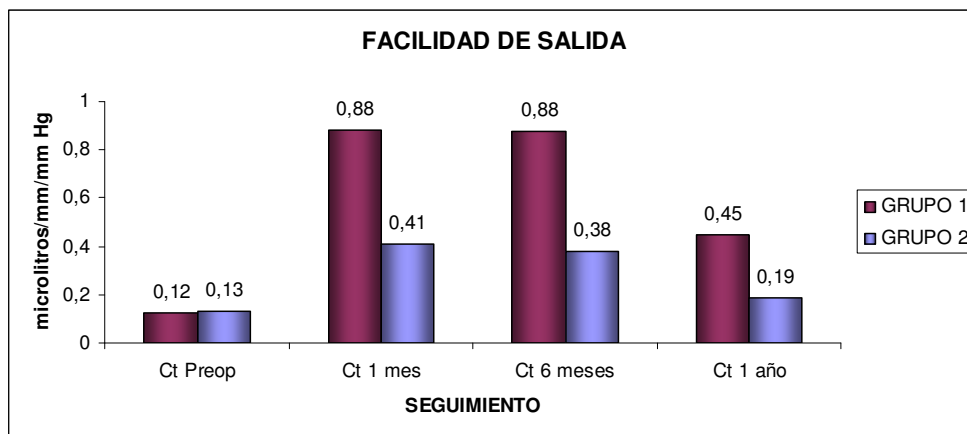


Figura 65.- Valores medios de Ct en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

El análisis del cambio de Ct en el tiempo mediante MGLMR muestra un incremento mayor de Ct en el grupo 1 a partir del sexto mes de seguimiento ($p < 0,05$, tabla 36). Es decir, el pertenecer al grupo 1 ó al grupo 2, si influyó en los incrementos de Ct observados tras la cirugía a partir del sexto mes.

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN Ct EN EL TIEMPO ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p*
		Ct	Desviación Típica	Ct	Desviación Típica	
Preop	21	0,13	0,03	0,14	0,08	-
1 mes	21	0,90	0,9	0,45	0,2	0,18
6 meses	21	0,92	0,5	0,43	0,4	0,04
1 año	21	0,4	0,2	0,19	0,05	0,02

Tabla 36. Ct media de los sujetos que cumplen todas las visitas hasta el año de seguimiento.

*Efecto del grupo en los incrementos de facilidad de salida de humor acuoso observados tras la cirugía.

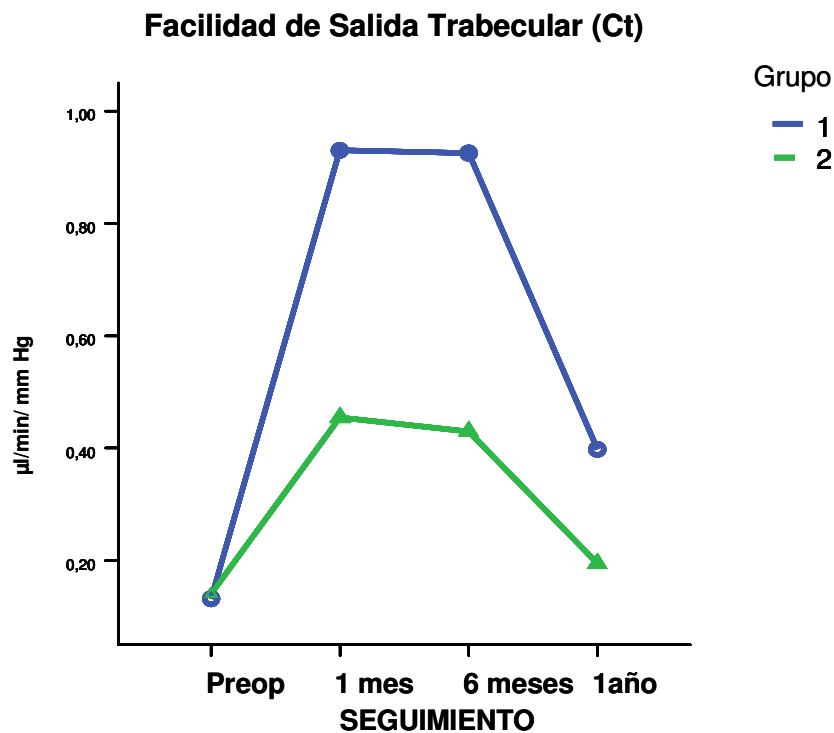


Figura 66.- Variación de los valores de Ct durante el seguimiento en los 21 pacientes que completan todas las visitas.

CUANTIFICACIÓN DEL INCREMENTO DE LA FACILIDAD DE SALIDA DE SALIDA

Los incrementos medios de Ct en los diferentes momentos del seguimiento al compararlos con el valor de Ct preoperatorio, muestran aumentos más acentuados en los primeros meses tras la cirugía en ambos grupos, las siguientes tablas muestran las medias del incremento de Ct en los diferentes momentos del estudio, tabla 37.

ESTUDIO DEL INCREMENTO DE Ct ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p†
		ΔCt	Desviación Típica	ΔCt	Desviación Típica	
1 mes	26	0,75	0,9	0,3	0,2	0,04
6 meses	25	0,75	0,5	0,25	0,4	0,001
1 año	25	0,32	0,2	0,05	0,1	0,001

Tabla 37: incremento de Ct a lo largo del seguimiento por grupos.

* ΔCt : Incremento de Ct medio ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$).

†Comparación entre grupos del incremento de Ct medio.

A continuación se describen las medias de los pacientes que cumplen todas las visitas durante el seguimiento a 1 año, se observa que los valores medios de Ct son muy similares y las diferencias entre los grupos son similares a partir del sexto mes (tabla 38).

ESTUDIO DEL INCREMENTO DE Ct ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p†
		ΔCt	Desviación Típica	ΔCt	Desviación Típica	
1 mes	21	0,8	0,9	0,3	0,3	0,07
6 meses	21	0,8	0,5	0,3	0,5	0,004
1 año	21	0,3	0,2	0,05	0,9	0,007

Tabla 38: incremento de Ct medio por grupos, en los pacientes que cumplen todas las visitas a lo largo del estudio.

* ΔCt : Incremento de Ct medio ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$).

†Comparación entre grupos del incremento de Ct medio.

INCREMENTO PORCENTUAL DE Ct POR GRUPOS

GRUPO 1

Incremento porcentual de Ct	N	Media (%)	Desviación Típica (%)
1 mes	14	593	792
6 meses	14	618	471
12 meses	14	267	258

Tabla 39. Incremento porcentual medio de Ct a lo largo del seguimiento.

GRUPO 2

Incremento porcentual de Ct	N	Media (%)	Desviación Típica (%)
1 mes	12	244	227
6 meses	11	233	433
12 meses	11	62	66,5

Tabla 40. Incremento porcentual medio de Ct a lo largo del seguimiento

Se encuentra un incremento porcentual mayor en el grupo 1 a partir del sexto mes ($p < 0,05$, tabla 41). Por otra parte, al mes existe una tendencia ($p = 0,1$) a que el incremento en el grupo 1 sea mayor versus el grupo 2.

Comparación entre grupos	valores medios	N	Valor de p*
1 mes		26	0,1
6 meses		25	0,002
12 meses		25	0,006

Tabala 41. Grado de significación estadística en el análisis de PIO media y tratamiento médico entre los grupos

*Comparación entre grupos de los descensos porcentuales medios de Ct.

Se estudia el incremento porcentual de Ct medio en los pacientes que acuden a todas las visitas durante el seguimiento, las diferencias entre los grupos muestran el mismo comportamiento que en la muestra anterior.

ESTUDIO DEL INCREMENTO PORCENTUAL DE Ct (μl/min/mm Hg)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p†
		ΔCt %* (%)	Desviación Típica (%)	ΔCt % (%)	Desviación Típica (%)	
1 mes	21	626	814	277	233	0,2
6 meses	21	648	476	268	500	0,007
1 año	21	220	214	63	78	0,03

Tabla 42. Incremento porcentual de Ct media de los sujetos que cumplen todas las visitas hasta el año de seguimiento.

* Δ Ct%: Incremento porcentual de Ct.

† Comparación entre grupos de los descensos porcentuales medios de Ct.

MICRO-STENT TRABECULAR GLAUKOS®: REPERCUSIÓN EN LA FACILIDAD DE SALIDA

Una aproximación al incremento de Ct debido a la presencia de los dos micro-stents trabeculares, se podría obtener al eliminar del incremento de Ct en el grupo 1, el incremento de Ct tras la cirugía de catarata. Éste último dato lo obtenemos del grupo 2 o grupo control (tabla 43).

EFFECTO APROXIMADO DE 2 MICRO-STENTS TRABECULARES	
Ct ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)	
1 mes	0,45
6 meses	0,5
1 año	0,27

Tabla 43. Incremento aproximado de Ct en el tiempo.

El efecto más objetivo sería el más alejado del momento de la cirugía, ya que la pérdida de fluoresceína a vítreo tras la cirugía y los cambios en la BHA secundarios a la cirugía de catarata y del implante de los dos micro-stents trabeculares disminuyen la exactitud de las mediciones en los primeros momentos tras la cirugía.

FLUJO DEL HUMOR ACUOSO (F)

Los valores medios de F se muestran en la siguiente tabla.

Seguimiento	N	F ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Desviación Típica ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Mínimo ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Máximo ($\mu\text{l}/\text{min}$)
Preoperatorio	28	1,8	0,6	0,9	4,3
1 mes	26	3,8	1,9	1,7	8,9
6 meses	26	3,4	1,6	1,01	8,8
1 año	25	2,5	1,3	1,1	7,6

Tabla 44. Valores medios de F a lo largo del seguimiento.

Al analizar la muestra, la producción de humor acuoso aumenta tras la cirugía en ambos grupos al mes ($p < 0,001$) y a los seis meses ($p < 0,001$), y muestra una tendencia a igualarse al valor preoperatorio ($p = 0,064$, tabla 45).

ESTUDIO DEL INCREMENTO DE F TRAS LA CIRUGÍA(µl/min)				
Seguimiento	N	F	Desviación Típica	Valor de p
Preoperatorio	21	1,8	0,6	-
1 mes	21	4,1	1,9	<0,001
6 meses	21	3,6	1,7	<0,001
1 año	21	2,6	1,3	0,064

Tabla 45. Valores F medios en los 22 pacientes que cumplen todas las visitas a lo largo del seguimiento.

* Incremento de la tasa de formación de humor acuoso tras la cirugía (MGLMR).

ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE HUMOR ACUOSO POR GRUPOS

Los valores medios máximos de F se observaron al mes de la cirugía en ambos grupos, los valores medios de F a los seis meses del seguimiento en el grupo 1 están por encima de los valores medios de normalidad para F en sujetos con GCAA ($2,7 \pm 0,9 \mu\text{l}/\text{min}$)³³³, aunque dada la gran dispersión de los datos el valor correcto sería la mediana ($3,5 \mu\text{l}/\text{min}$) que sí entra dentro de los valores normales de F (tablas 46 y 47).

GRUPO 1. TASA DE FORMACIÓN DE HUMOR ACUOSO (µl/min)						
Seguimiento	N	Media	Mediana	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	15	1,8	1,8	0,4	0,9	2,6
1 mes	14	4,1	3,9	1,9	1,7	7,5
6 meses	14	3,8	3,5	1,8	1,6	8,8
1 año	14	2,9	2,5	1,5	1,9	7,6

Tabla 46. Valores medios de F a lo largo del seguimiento

GRUPO 2. TASA DE FORMACIÓN DE HUMOR ACUOSO ($\mu\text{l}/\text{min}$)						
Seguimiento	N	Media	Mediana	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	13	1,7	1,6	0,8	1,2	4,3
1 mes	12	3,5	3,3	1,9	1,7	8,9
6 meses	11	2,8	2,7	1,2	1,0	5,4
1 año	11	2,04	1,97	0,6	1,1	3,6

Tabla 47. Valores medios de F a lo largo del seguimiento.

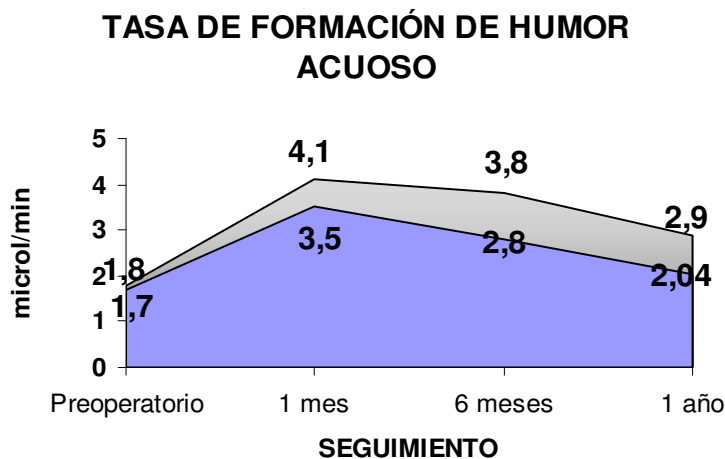


Figura 67. Valor de F a lo largo del seguimiento

Los valores medios de F a lo largo del seguimiento son similares en los dos grupos, al mes y a los seis meses del seguimiento ($p > 0,05$). Al año de la cirugía, el valor de F medio en el grupo 2 es inferior al encontrado en el grupo 1 ($p = 0,03$, tabla 48).

Seguimiento	N	Valor de p^*
Preoperatorio	28	0,18
1 mes	26	0,53
6 meses	25	0,1
1 año	25	0,03

Tabla 48. Grado de significación estadística en el análisis de F medio entre los grupos.

* Comparación del valor de F medio entre grupos.

En la siguiente tabla se estudian los valores de F al año del seguimiento.

Estudio de F al año ($\mu\text{l}/\text{min}$)		
	GRUPO 1	GRUPO 2
Media	2,9	2,04
Mediana	2,5	1,97
P 25	1,9	1,7
P 50	3,2	2,3
Mínimo	1,8	0,9
Máximo	7,6	3,6

Tabla 49. Valores estadísticos de los datos de F a lo largo del estudio

Los datos muestran una distribución similar, pero el valor máximo de F en el grupo 1, probablemente contribuye a las diferencias encontradas entre las medias.

INCREMENTO DE LA FORMACIÓN DE HUMOR ACUOSO EN EL TIEMPO

El análisis del incremento de F tras la cirugía mediante un MGLMR, encuentra que el incremento fue similar en ambos grupos ($p > 0,05$). Es decir, el grupo no parece contribuir a los cambios observados en el incremento del flujo de humor acuoso, incluso al año del seguimiento ($p = 0,26$, tabla 50).

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN F EN EL TIEMPO ($\mu\text{l}/\text{min}$)						
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p^*
		F	Desviación Típica	F	Desviación Típica	
Preoperatorio	21	1,85	0,41	1,86	1,03	-
1 mes	21	4,30	1,87	3,98	2,21	0,73
6 meses	21	4,05	1,83	2,93	1,11	0,1
1 año	21	2,92	1,51	2,12	0,74	0,26

Tabla 50. Incremento de F medio en los pacientes que acuden a todas las visitas a lo largo del seguimiento.

*Efecto del grupo en el incremento de F tras la cirugía (MGLMR).

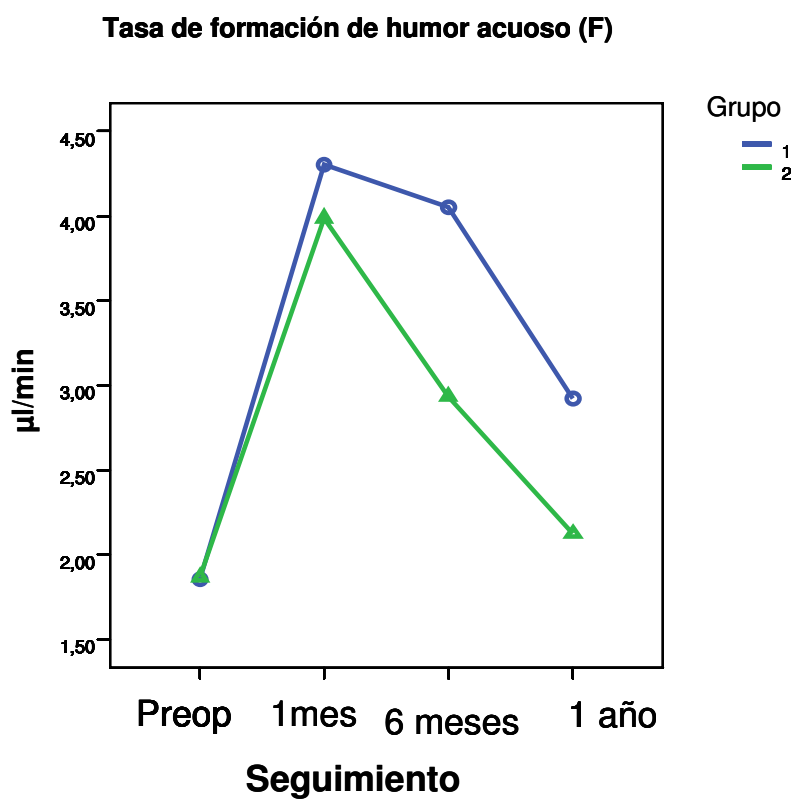


Figura 68. Distribución del incremento de F a lo largo del seguimiento.

Se estudia el cambio medio de F ($\mu\text{l}/\text{min}$) en los distintos momentos del seguimiento por grupos con el valor medio preoperatorio, no observándose diferencias significativas en el valor de F en el grupo 2 a los 12 meses de seguimiento.

ESTUDIO DE F RESPECTO DEL VALOR PREOPERATORIO ($\mu\text{l}/\text{min}$)					
Seguimiento	N	GRUPO 1		GRUPO 2	
		F	Valor de p*	F	Valor de p*
Preoperatorio	21	1,85	-	1,86	-
1 mes	21	4,30	<0,001	3,98	0,049
6 meses	21	4,05	0,001	2,93	<0,001
1 año	21	2,92	0,04	2,12	0,5

Tabla 51. Compara el valor medio de F en los diferentes momentos del seguimiento respecto del valor basal.

*Valor del estadístico p.

CUANTIFICACIÓN DEL INCREMENTO EN F TRAS LA CIRUGÍA

AUMENTO DE LA TASA DE PRODUCCIÓN DE HUMOR ACUOSO ($\mu\text{l}/\text{min}$)						
Seguimiento	N	Media	Mediana	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
1 mes	26	2,02	1,91	1,9	-1,25	7,27
6 meses	25	1,57	1,23	1,5	-0,26	6,89
12 meses	25	0,74	0,6	1,3	-2,04	5,75

Tabla 52. Incremento medio de F en la muestra durante el seguimiento.

EFFECTO PREDICTIVO DE LAS DISTINTAS VARIABLES DE ESTUDIO

Las diferentes variables preoperatorias fueron relacionadas con la facilidad de salida postoperatoria, para intentar encontrar la existencia de un posible factor predictivo sobre los incrementos en la facilidad de salida trabecular de salida de humor acuoso.

En esta muestra a estudio sólo se encontró una posible relación positiva entre la PIO preoperatoria y la facilidad de salida al año; por cada mm Hg de PIO preoperatoria Ct al año se incrementa en $0,156 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$, con un valor del estadístico $p = 0,07$.

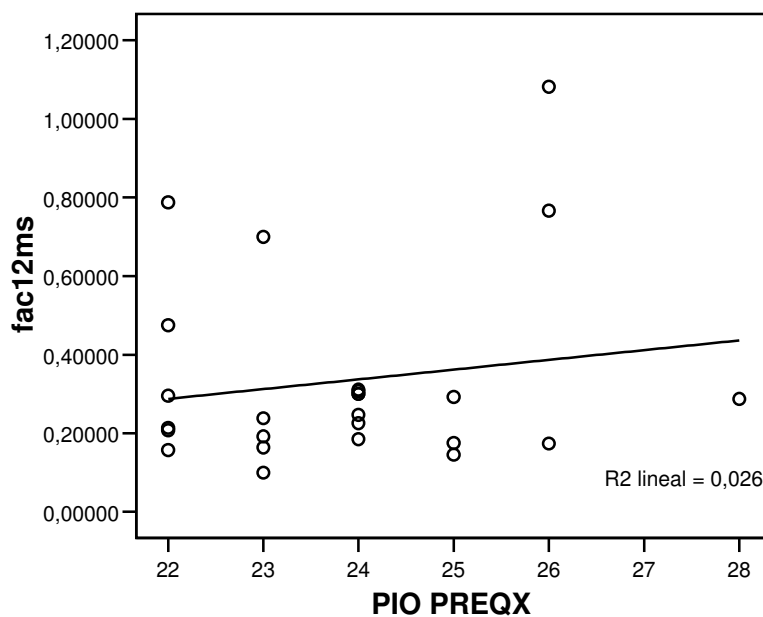


Figura 69. Distribución de los valores de PIO en relación a Ct, muestra una relación positiva.

ANÁLISIS POR PATOLOGÍA GLAUCOMATOSA

Para la realización de este estudio, se reagrupó a los pacientes de los dos grupos en tres niveles de patología glaucomatosa según el grado de daño de glaucomatoso. Los niveles se enumeran a continuación:

- **NIVEL 1:** patología glaucomatosa ausente, incipiente y/o inicial:
 - HTO
 - GCAA incipiente
 - GCAA inicial

- **NIVEL 2:** patología glaucomatosa moderada:
 - GCAA moderado

- **NIVEL 3:** patología glaucomatosa avanzada:
 - GCAA avanzado
 - GCAA severo

ESTUDIO DEL DESCENSO TENSIONAL POR NIVELES

NIVEL 1

En la siguiente tabla se muestran los valores medios de PIO a lo largo del seguimiento en el nivel 1 de patología glaucomatosa (HTO, GCAA incipiente y GCAA inicial).

PIO media (mm Hg): HTO y GCAA incipiente						
	N	AMBOS GRUPOS	GRUPO 1 N = 9	TRATAMIENTO HIPOTENSOR	GRUPO 2 N = 12	TRATAMIENTO HIPOTENSOR
Preoperatorio	21	24,3 ± 2,6	25,3 ± 3,5	1,11 ± 0,6	23,5 ± 1,4	1,33 ± 0,65
24 horas	21	24,8 ± 7,2	25,2 ± 7,5	-	24,5 ± 7,2	-
1-2 semanas	21	16,7 ± 3,7	15,3 ± 3,6	-	17,8 ± 3,6	-
1 mes	21	18,2 ± 2,5	17,2 ± 3,2	0	19,0 ± 1,5	0,1 ± 0,3
3 meses	21	17,2 ± 2,2	16,0 ± 1,9	0	18,1 ± 2	0,25 ± 0,4
6 meses	21	17,9 ± 4,05	16,1 ± 3,3	0	19,2 ± 4,1	0,42 ± 0,7
1 año	18	19,6 ± 2,45	18,5 ± 2,8	0	20,2 ± 2,1	0,45 ± 0,7

Tabla 53. Valores de PIO medio en los pacientes con patología incipiente.

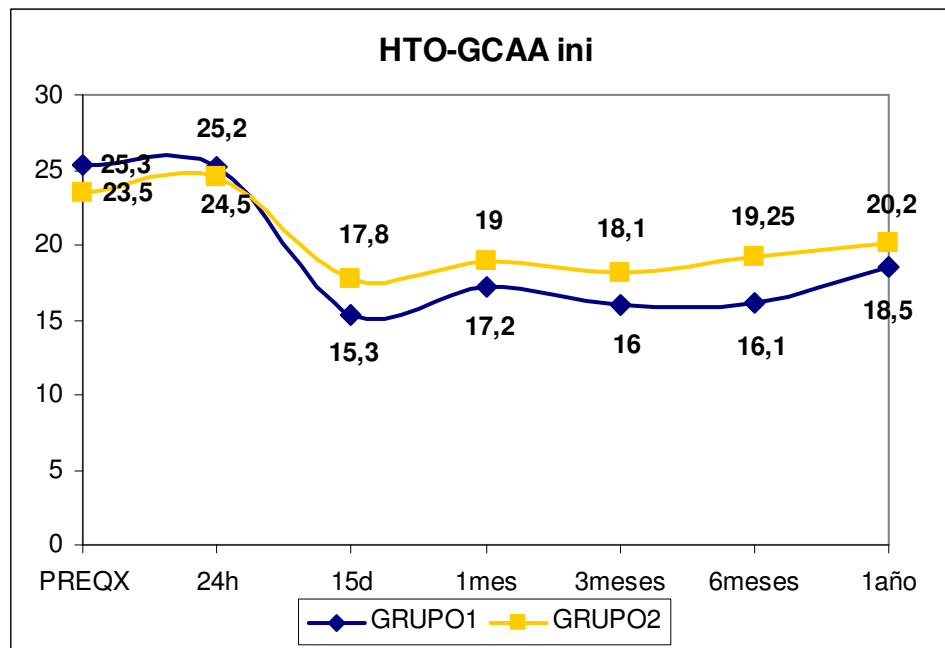


Figura 70.- Descenso tensional medio a lo largo del seguimiento en los pacientes con patología incipiente.

El descenso tensional medio en los pacientes HTO, GCAA incipiente y GCAA inicial fue aproximadamente 2 mm Hg mayor en el grupo 1, manteniéndose esta diferencia a lo largo del seguimiento. Ninguno de los pacientes del grupo 1 requirió medicación hipotensora; mientras que los pacientes del grupo 2; al mes: un paciente requirió medicación, a los tres meses: tres pacientes, a los seis meses: cuatro pacientes, y al año: cinco pacientes requirieron medicación hipotensora (se considera también al paciente en tratamiento hipotensor a los seis meses de seguimiento que no acudió a la visita del año).

NIVEL 2

PIO media (mm Hg): GCAA moderado						
	N	AMBOS GRUPOS	GRUPO 1 N = 4	TRATAMIENTO HIPOTENSOR	GRUPO 2 N = 3	TRATAMIENTO HIPOTENSOR
Preoperatorio	7	24,57 ± 1,51	24,5 ± 1,0	1 ± 0,0	24,7 ± 2,3	0,7 ± 0,6
24 horas	7	20,29 ± 10,36	13,0 ± 6,2	-	30,0 ± 4,0	-
1-2 semanas	7	20,57 ± 4,96	19,0 ± 4,9	-	22,7 ± 5,03	-
1 mes	7	17,57 ± 3,05	15,7 ± 2,3	0	20,0 ± 2,0	0,3 ± 0,6
3 meses	7	17,57 ± 5,59	14,2 ± 3,1	0	22,00 ± 5,3	0,7 ± 0,6
6 meses	7	16,86 ± 4,34	15,7 ± 3,1	0	18,3 ± 6,03	1 ± 1
1 año	7	17,83 ± 3,06	16,7 ± 3,3	0	20,0 ± 0,0	1,5 ± 2,1

Tabla 54. Valores de PIO medio en los pacientes con daño glaucomatoso moderado.

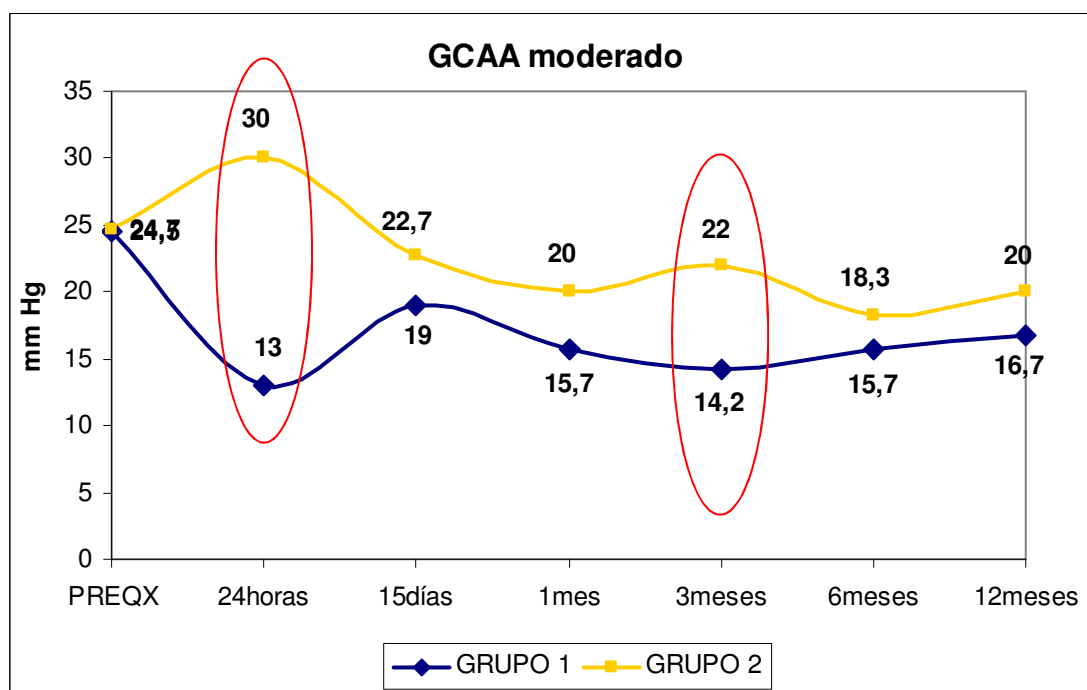


Figura 71.- Descenso tensional medio a lo largo del seguimiento en los pacientes con patología moderada.

Los descensos tensionales medios son de aproximadamente 3 mm Hg mayores en el grupo 1 versus grupo 2 a lo largo del seguimiento. Además, encontramos una PIO media a las 24 horas de la cirugía de 13 mm Hg en el grupo 1 versus 30 mm Hg en el grupo 2. Por otra parte la diferencia de PIO máxima entre los dos grupos es de aproximadamente 6 mm Hg a los 3 meses de la cirugía.

Ninguno de los cuatro pacientes con GCAA moderado del grupo 1 requirió medicación a lo largo del seguimiento. De los tres pacientes con GCAA moderado pertenecientes al grupo 2 requirieron medicación hipotensora al mes de la cirugía: 1 paciente; a los tres meses: 2 pacientes; a los seis meses, 2 pacientes; y al año: 2 pacientes (se considera también al paciente en tratamiento hipotensor que no acudió a la visita del año).

NIVEL 3

PIO media (mm Hg): GCAA avanzado y severo						
	N	AMBOS GRUPOS	GRUPO 1 N = 4	TRATAMIENTO HIPOTENSOR	GRUPO 2 N = 1	TRATAMIENTO HIPOTENSOR
Preoperatorio	5	24,0 ± 1,6	24,25 ± 1,7	1,25 ± 0,5	23,00	1,00
24 horas	5	24,4 ± 13,8	20,0 ± 11,2	-	42,00	-
1-2 semanas	5	17,6 ± 4,8	17,75 ± 5,6	-	17,00	-
1 mes	5	17,6 ± 3,05	16,8 ± 2,8	0,25 ± 0,5	19,00	0,00
3 meses	5	17,6 ± 2,6	16,0 ± 2,8	0,25 ± 0,5	14,00	0,00
6 meses	5	15,2 ± 2,8	14,25 ± 2,1	0,5 ± 1	19,00	0,00
1 año	5	16,2 ± 2,1	16,6 ± 2,3	0,00	15,00	2,00

Tabla 55. Valores de PIO medios en pacientes con patología avanzada.

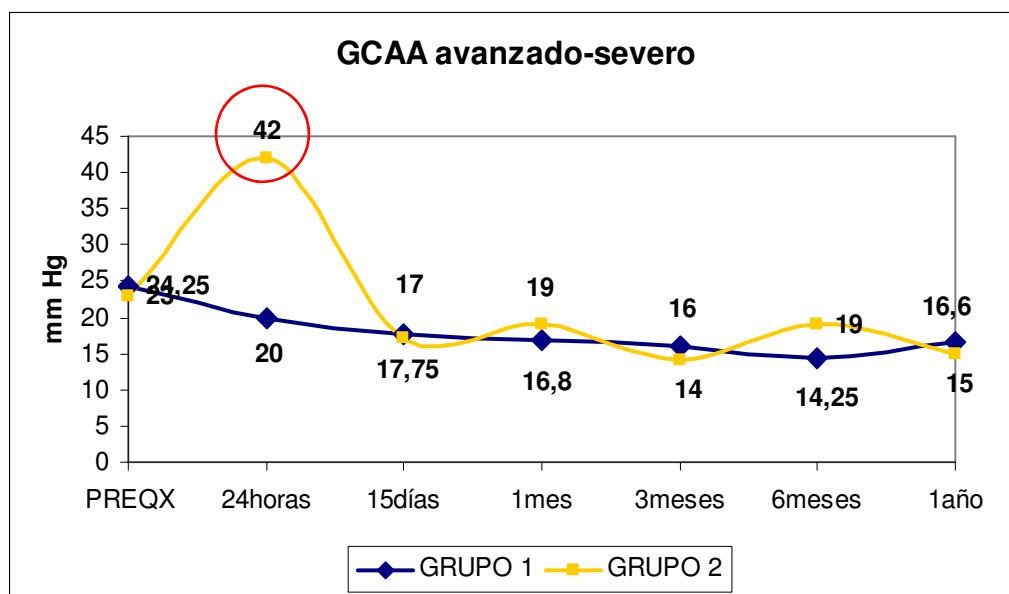


Figura 72.- Descenso tensional medio a lo largo del seguimiento en los pacientes con patología incipiente.

La PIO media en los pacientes con GCAA avanzado y/o moderado del grupo 1 se lograron mantener PIO medias por debajo de 18 mm Hg durante el seguimiento, y la PIO media a las 24 hora fue sólo de 20 mm Hg. Por otro lado, el valor máximo de PIO media a las 24 horas de la cirugía, fue en un paciente con GCAA avanzado perteneciente al grupo 2: 42 mm Hg.

De los cuatro pacientes del grupo 1 con GCAA avanzado y/o severo, sólo un paciente del grupo 1 requirió medicación durante el seguimiento. En el grupo 2, sólo hubo un único paciente con GCAA avanzado y ningún paciente con GCAA severo, éste paciente únicamente requirió medicación hipotensora al año del seguimiento.

En general se han encontrado PIO medias menores en el grupo 1, logrando medias por debajo de 18 mm Hg a lo largo del seguimiento en los todos los niveles de patología glaucomatosa, con sólo un paciente de diecisiete en tratamiento hipotensor.

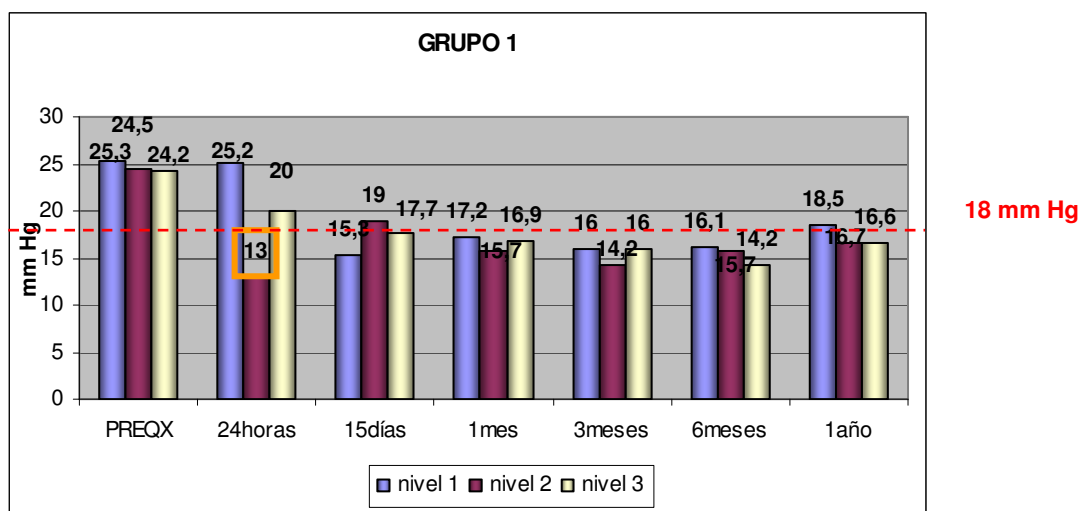


Figura 73.- Distribución de la PIO media de los tres grupos a lo largo del seguimiento.

Las PIO medias mínimas de nuestra muestra a estudio durante el seguimiento fueron de 13 mm Hg a las 24 horas, 14,2 mm Hg a los 3 meses, y 15,7 mm Hg al mes y a los 6 meses de seguimiento en el grupo1 con nivel 2 de patología glaucomatosa (GCAA moderado).

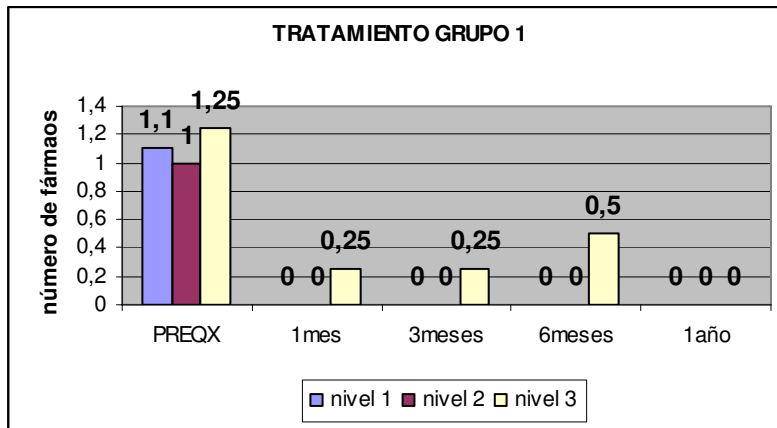


Figura 74.- Comparación de la medicación hipotensora entre los tres grupos.

Sólo una paciente con nivel 3 de patología glaucomatosa (GCAA severo) requirió medicación hipotensora.

A continuación se muestran los resultados del grupo 2, las PIO medias se mantuvieron por encima de 18 mm Hg en casi todo el seguimiento, excepto en el nivel 3 de patología glaucomatosa (GCAA avanzado), aunque este paciente requirió dos fármacos hipotensores al año del seguimiento.

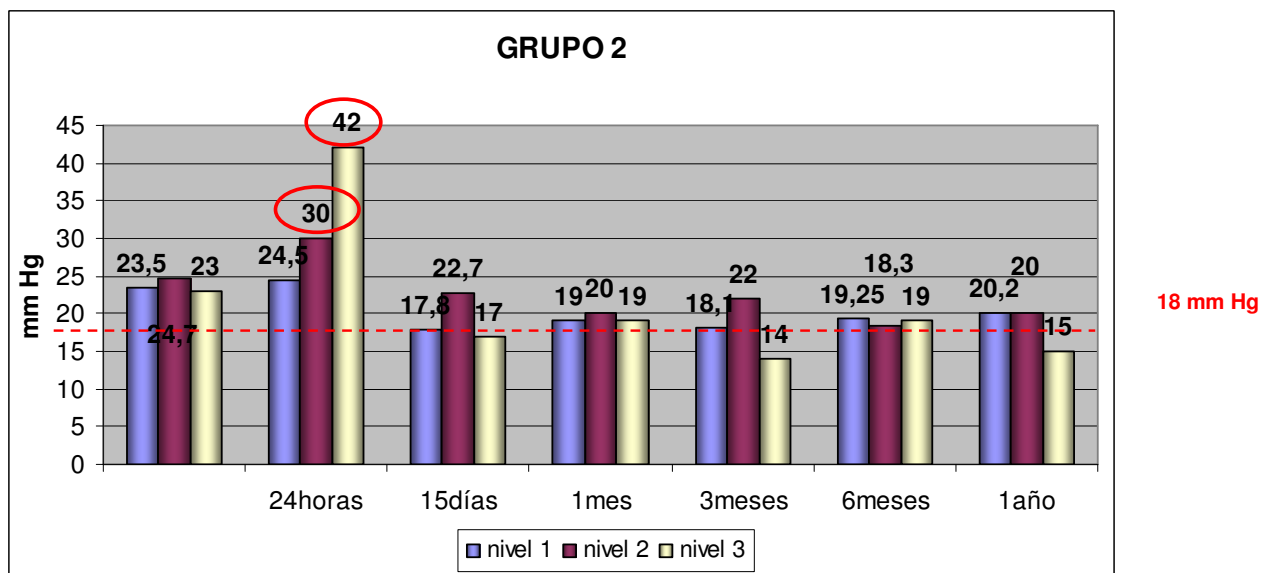


Figura 75.- Distribución de la PIO media de los tres grupos a lo largo del seguimiento

La PIO media máxima durante el seguimiento en la muestra a estudio, se observó en el único paciente con un nivel 3 de patología glaucomatosa (GCAA avanzado) del grupo 2: 42 mm Hg. Además en el grupo con nivel 2 de patología glaucomatosa (GCAA moderado) se observa una PIO media de 30 mm Hg a las 24 horas del seguimiento.

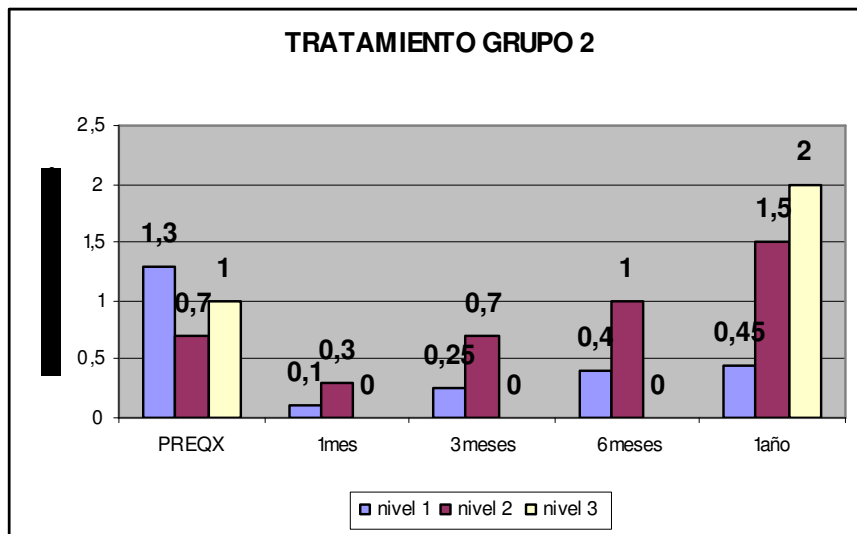


Figura 76.- Comparación del número de fármacos hipotensores entre los tres grupos.

La medicación hipotensora media en el grupo 2, se incrementa en los niveles más altos de patología glaucomatosa al año de la cirugía de catarata.

ESTUDIO DE LA DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO POR NIVELES

Los valores de Ct medios en los diferentes niveles de patología glaucomatosa se describen a continuación:

Ct medio ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)			
GRUPO 1	NIVEL 1 N = 9	NIVEL 2 N = 4	NIVEL 3 N = 3
Preoperatorio	$0,13 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,02$
1 mes	$1,13 \pm 1,1$	$0,75 \pm 0,2$	$0,33 \pm 0,1$
6 meses	$0,93 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,4$	$0,91 \pm 0,2$
1 año	$0,42 \pm 0,2$	$0,49 \pm 0,3$	$0,44 \pm 0,2$

Tabla 56.- Valores de Ct medios según el grado de afectación glaucomatosa.

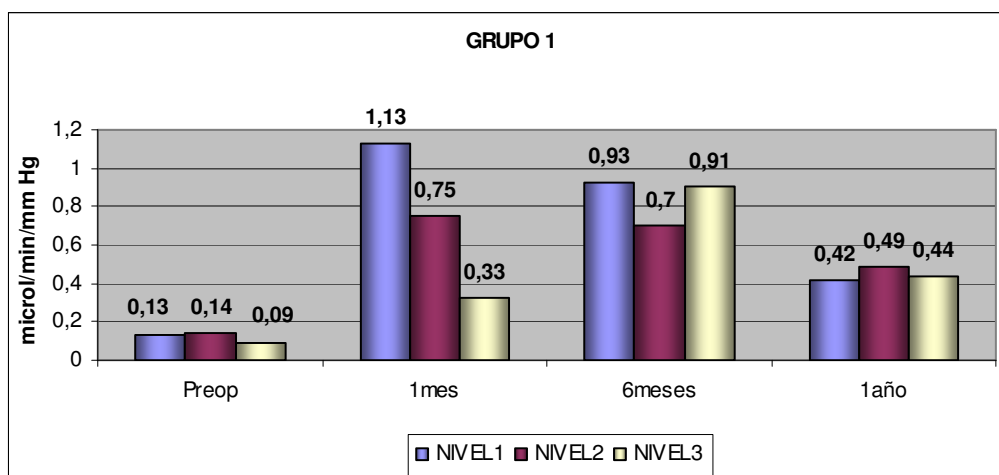


Figura 78.- Comparación de los valores de Ct medios por niveles.

Los incrementos en la facilidad de salida al año son muy similares en los tres niveles de patología glaucomatosa en el grupo 1. Los valores de Ct medios tras la cirugía en el grupo 1, fueron superiores a los valores normales de Ct para un individuo sano de más de 60 años ($0,25 \pm 0,1 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$).³⁷

Ct medio ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$)		
GRUPO 2	NIVEL 1 N = 11	NIVEL 3 N = 1
Preoperatorio	0,13 \pm 0,07	0,1
1 mes	0,41 \pm 0,2	0,4
6 meses	0,39 \pm 0,4	0,25
1 año	0,19 \pm 0,05	0,1

Tabla 57.- Valores de Ct medios según el grado de afectación glaucomatosa.

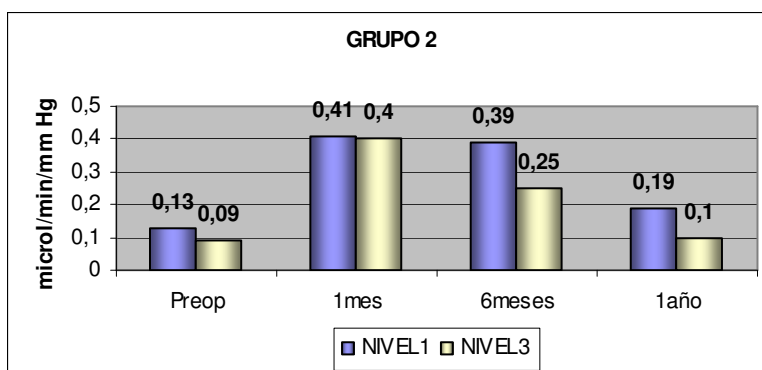


Figura 79.- Comparación de los valores de Ct medios por niveles.

En el grupo 2, ninguno de los pacientes incluidos en el estudio florofotométrico presentó un nivel 2 de patología glaucomatosa (GCAA moderado), y sólo hubo un paciente con nivel 3 de patología (GCAA avanzado). Los valores de Ct medios al mes de la cirugía de catarata, en el grupo 2 fueron mayores de lo normal para un individuo sano de edad media similar³⁷; normalizándose a los seis meses y al año del seguimiento.

Los valores de F medios en los diferentes grupos según el nivel de patología glaucomatosa se detallan a continuación:

GRUPO 1

F medio ($\mu\text{l}/\text{min}$)			
GRUPO 1	NIVEL 1 N = 9	NIVEL 2 N = 4	NIVEL 3 N = 3
Preoperatorio	1,9 \pm 0,36	2,1 \pm 0,15	1,22 \pm 0,24
1 mes	4,9 \pm 2,03	3,8 \pm 0,73	2,2 \pm 0,7
6 meses	4,5 \pm 2,24	3,1 \pm 0,91	3,01 \pm 0,95
1 año	3,3 \pm 2,06	2,6 \pm 0,75	2,5 \pm 0,6

Tabla 58.- Valores de F medios según el grado de afectación glaucomatosa.

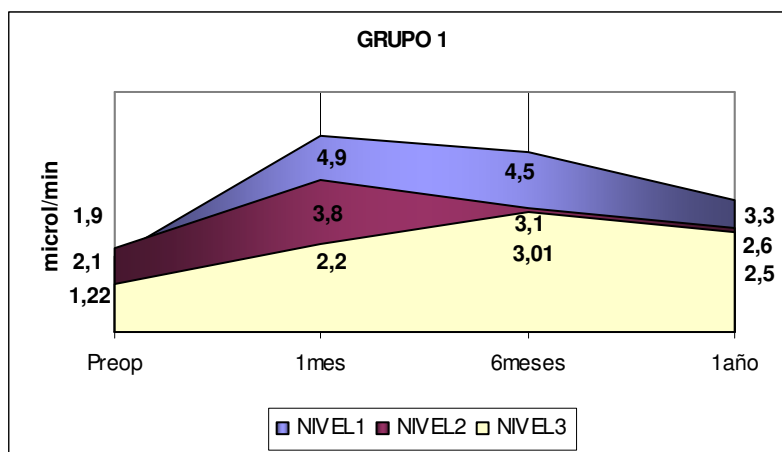


Figura 80.- Comparación de los valores de F medios por niveles

Los valores de F medios mayores los encontramos en los pacientes HTO y con GCAA inicial al mes y a los seis meses de la cirugía, normalizándose al año de seguimiento.

GRUPO 2

F medio ($\mu\text{l}/\text{min}$)		
GRUPO 2	NIVEL 1 N = 11	NIVEL 3 N = 1
Preoperatorio	1,8 \pm 0,84	1,2
1 mes	3,5 \pm 2,07	3,6
6 meses	2,8 \pm 1,2	2,2
1 año	2,1 \pm 0,5	1,1

Tabla 59.- Valores de F medios según el grado de afectación glaucomatosa.

Los valores de F en los diferentes niveles de patología glaucomatosa en el grupo 2 fueron máximos al mes de la cirugía, normalizándose al los seis meses del seguimiento.

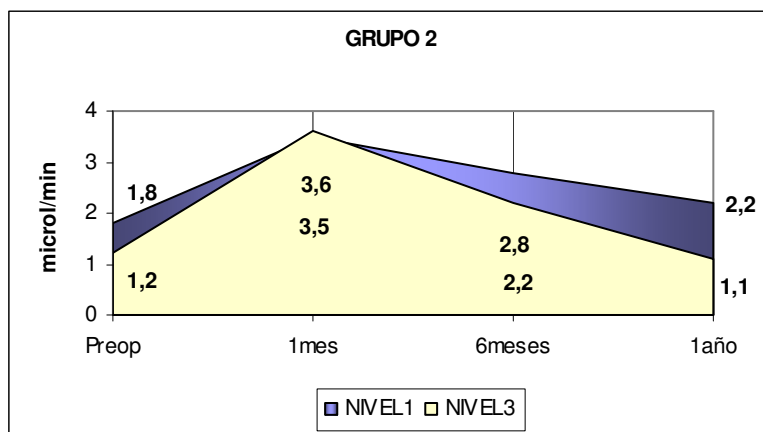


Figura 81.- Comparación de los valores de F medios por niveles.

ESTUDIO DE LA CÁMARA ANTERIOR

En el estudio de la cámara anterior se estudiaron el volumen (ACV), la profundidad (ACD) y la apertura del ángulo iridocorneal (ACA).

A continuación se describen los resultados de la muestra:

Volumen de Cámara Anterior (mm³)			
	Media	Desviación Típica	Valor de p
Preoperatorio	151	28,6	
1 mes	201,4	24,9	<0,001*
6 meses	198,2	30,6	0,5†

Tabla 60.- Valores medios del volumen de la cámara anterior.

* Incremento entre la medición del mes y del preoperatorio significativo.

† No encuentra diferencias entre el incremento del mes y de los seis meses.

Profundidad de Cámara Anterior (mm)			
	Media	Desviación Típica	Valor de p
Preoperatorio	2,9	0,3	
1 mes	3,6	0,6	0,002*
6 meses	3,4	0,5	0,2†

Tabla 61.- Valores medios de la profundidad de la cámara anterior.

* Incremento entre la medición del mes y del preoperatorio significativo.

† No encuentra diferencias entre el incremento del mes y de los seis meses.

Ángulo de Cámara Anterior (grados)			
	Media	Desviación Típica	Valor de p
Preoperatorio	34,8	3,1	
1 mes	47,5	4,02	<0,001*
6 meses	49,5	4,7	0,2†

Tabla 62.- Valores medios del ángulo de la cámara anterior.

* Incremento entre la medición del mes y del preoperatorio significativo.

† No encuentra diferencias entre el incremento del mes y de los seis meses.

El incremento de la apertura del ángulo iridocorneal fue de $12,71 \pm 3,34^\circ$, con un incremento de volumen de cámara anterior de $50,4 \pm 22,97 \text{ mm}^3$ y una profundización de la cámara anterior de $0,66 \pm 0,17 \text{ mm}$ (figuras 82,83 y 84).

En el estudio de ACV, ACD y ACA no se encontraron diferencias entre los dos grupos ($p > 0,05$).

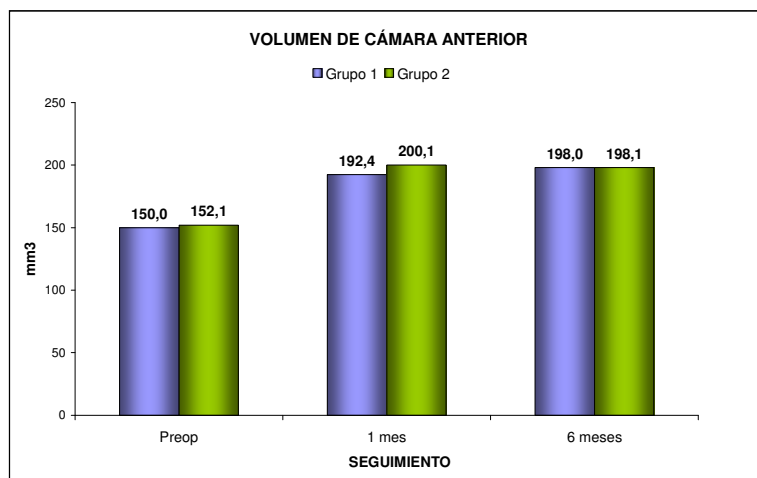


Figura 82.- Comparativa del volumen de la cámara anterior entre grupos a lo largo del seguimiento.

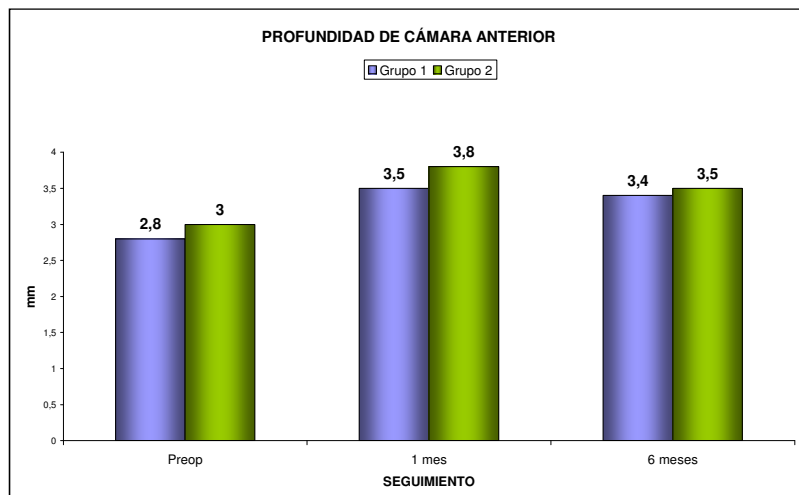


Figura 83.- Comparativa de la profundidad de cámara anterior a lo largo del seguimiento.

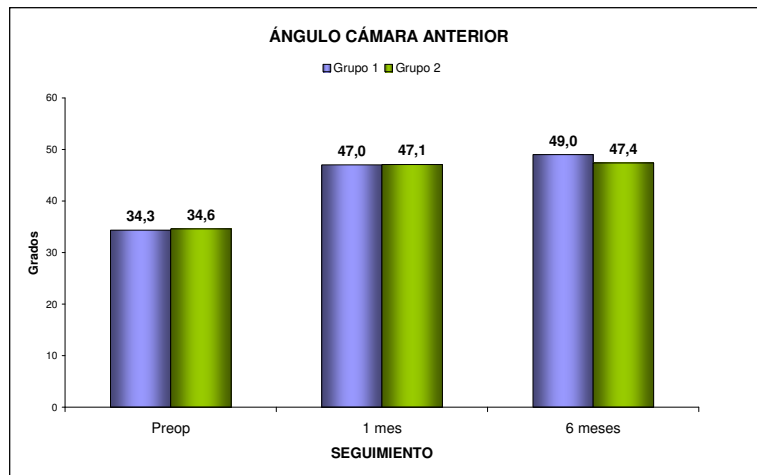


Figura 84.- Comparativa del ángulo de la cámara anterior entre los grupos a lo largo del seguimiento.

ESTUDIO DEL ENDOTELIO CORNEAL

El estudio del endotelio corneal nos muestra los cambios observados tras la cirugía en cada grupo, en los siguientes parámetros: densidad celular (expresada en cell/mm²), tamaño celular medio (micras) y coeficiente de variación del tamaño celular (micras).

Se realizó un análisis de la varianza para medidas repetidas (MLGMR) que permite establecer comparaciones entre los valores de cada visita (prequirúrgica, al mes, a los 6 y 12 meses) para las variables densidad celular endotelial, tamaño medio celular y coeficiente de variación del tamaño celular. Analizamos cada variable tanto para toda la muestra globalmente como por subgrupos de tratamiento (tabla 63).

Densidad Celular (cell/mm²)				
GRUPO	PREQX	1 MES	6 MESES	12 MESES
1 MEDIA	2721,32	2312,69	2194,95	2447,74
(DT)	(206,10)	(336,98)	(312,47)	(362,07)
2 MEDIA	2626,99	2221,12	2145,43	2141,47
(DT)	(253,90)	(298,83)	(316,95)	(179,09)

Tabla 63.- Densidad celular media a lo largo del seguimiento.

Al analizar los valores de densidad celular endotelial de nuestra muestra de forma global, observamos diferencias estadísticamente significativas en esta variable a lo largo del seguimiento ($p < 0,001$). Al comparar los datos de los dos

grupos terapéuticos entre sí no encontramos, en cambio, una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,1$).

Hay un descenso significativo de la densidad endotelial tras la cirugía en ambos grupos, pero la inserción del micro-stent trabecular no aumenta la pérdida de celularidad endotelial (figura 85).

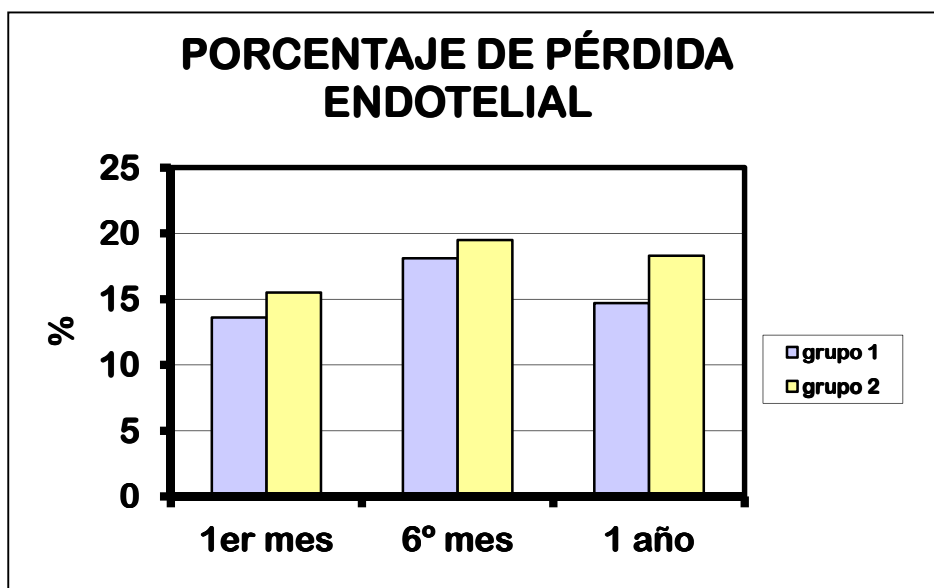


Figura 85.- Comparativa en el porcentaje de pérdida endotelial tras la cirugía entre los grupos.

En la figura 85 se muestran los intervalos de confianza al 95% de las medias de densidad celular endotelial de la muestra completa. Las figuras 86 y 87 muestran estos mismos intervalos de confianza para los grupos terapéuticos 1 y 2 respectivamente.

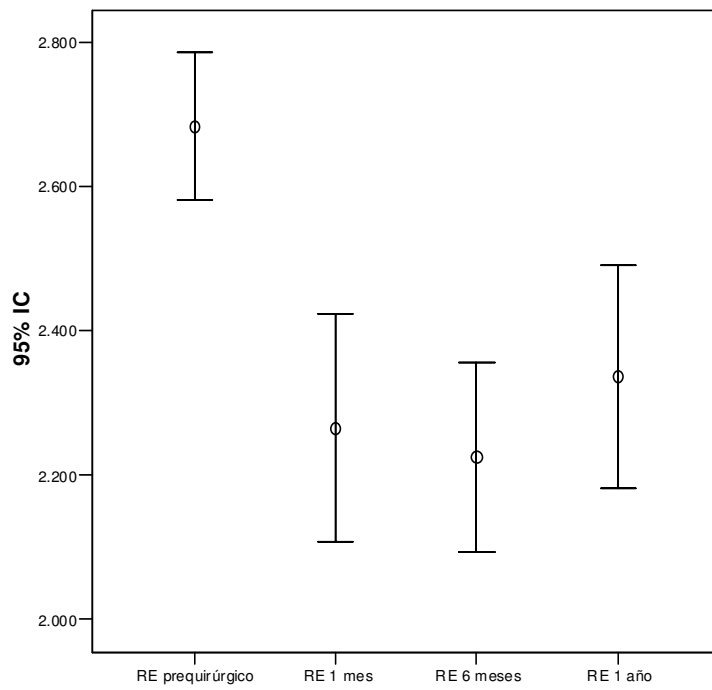


Figura 85

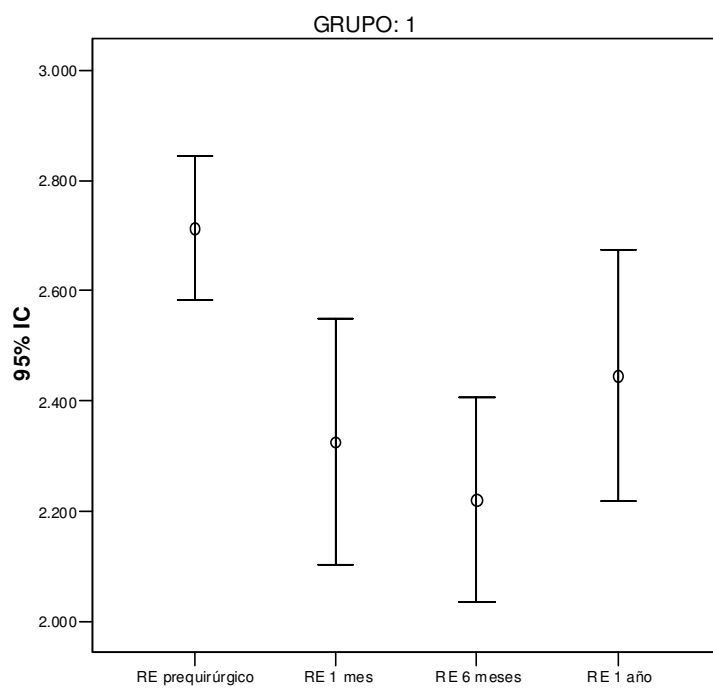


Figura 86

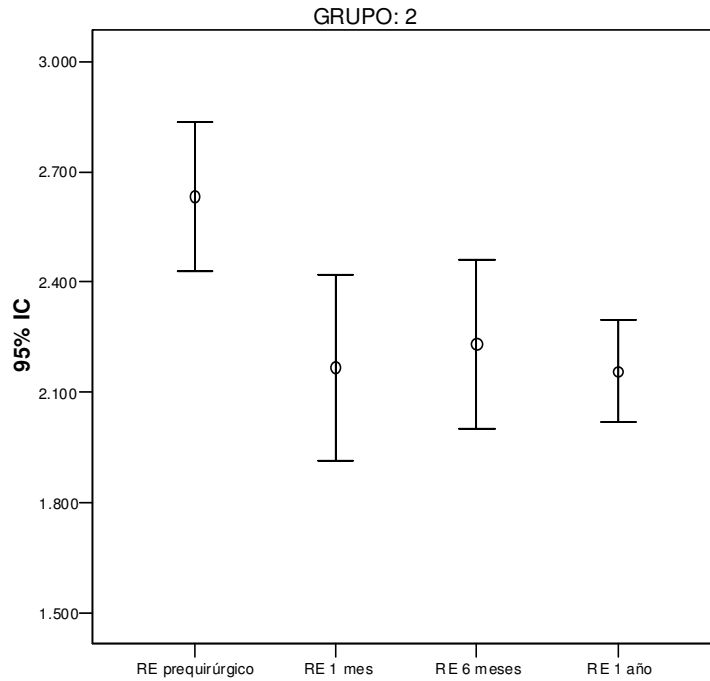


Figura 87

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el tamaño celular medio en los dos grupos terapéuticos tras la cirugía ($p < 0,001$). No se observan en cambio diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p = 0,1$). La tabla 64, muestra los valores medios por grupo.

Tamaño Celular Medio (micras)				
GRUPO	PREQX	1 MES	6 MESES	12 MESES
1 MEDIA	368,95	439,19	479,46	416,51
(DT)	(28,39)	(75,24)	(71,70)	(59,32)
2 MEDIA	383,87	457,35	476	469,93
(DT)	(37,57)	(58,85)	(73,80)	(40,52)

Tabla 64.- Valor del tamaño celular medio a lo largo del seguimiento.

Tras la cirugía de catarata o combinada, existe un incremento significativo en el tamaño de las células endoteliales, siendo similar en los dos procedimientos quirúrgicos.

Las figuras 88, 89 y 90 muestran los intervalos de confianza al 95% de las medias del tamaño celular medio de la muestra completa, del grupo 1 y del grupo 2 respectivamente.

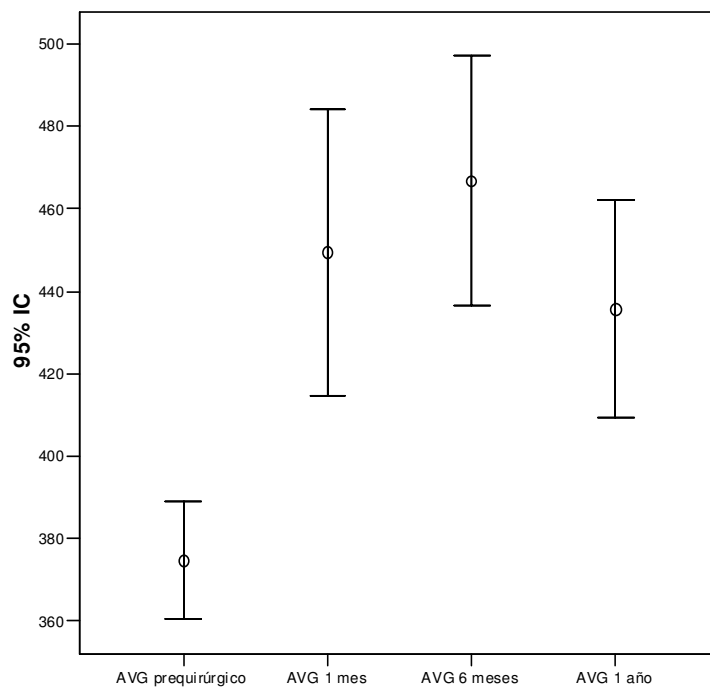


Figura 88

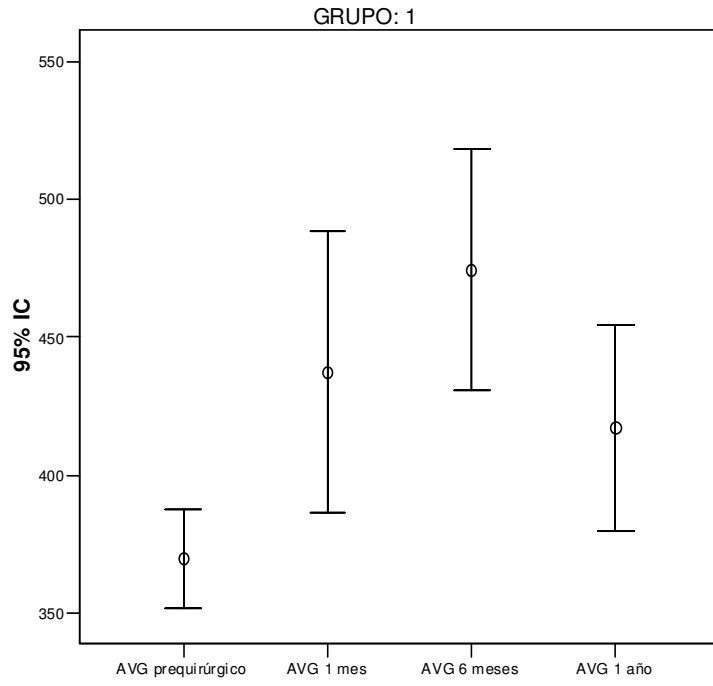


Figura 89

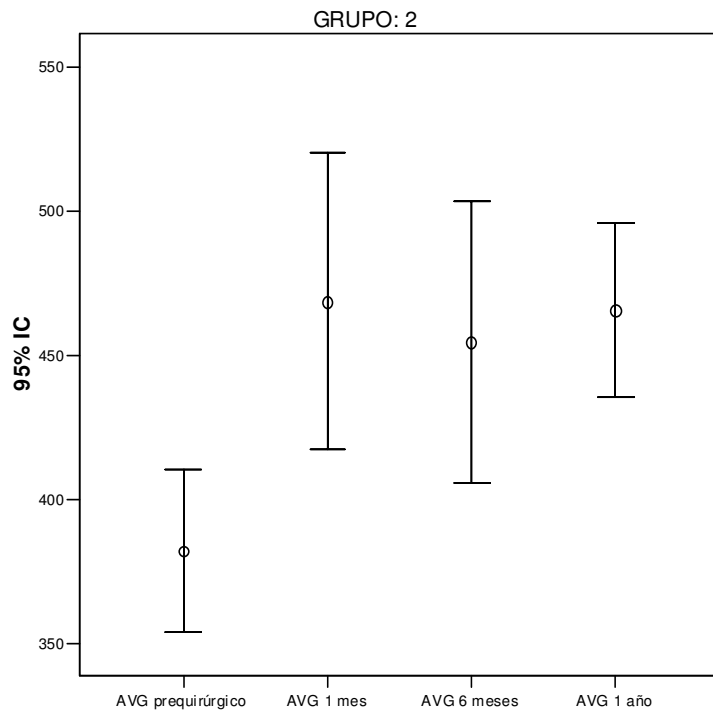


Figura 90

En el análisis del coeficiente de variación del tamaño celular no encontramos diferencias estadísticamente significativas al considerar la muestra de forma global ($p=0,6$) ni tampoco en el análisis por grupos de tratamiento ($p=0,242$). La tabla 62 muestra los valores medios por grupo.

Coeficiente de Variación del tamaño celular (micras)				
GRUPO	PREQX	1 MES	6 MESES	12 MESES
1 MEDIA	28,38	29,85	29,55	26,43
(DT)	(7,82)	(3,82)	(8,62)	(7,80)
2 MEDIA	31,34	31,24	32,29	35,25
(DT)	(5,54)	(4,74)	(7,30)	(9,05)

Tabla 65.- Coeficiente de variación celular medio a lo largo del seguimiento.

La cirugía de catarata y/o combinada no provoca un incremento en el polimegetismo celular.

Los intervalos de confianza al 95% de las medias del coeficiente de variación del tamaño celular para la muestra completa y para los grupos 1 y 2 de tratamiento se muestran en las figuras 90,91 y 92 respectivamente.

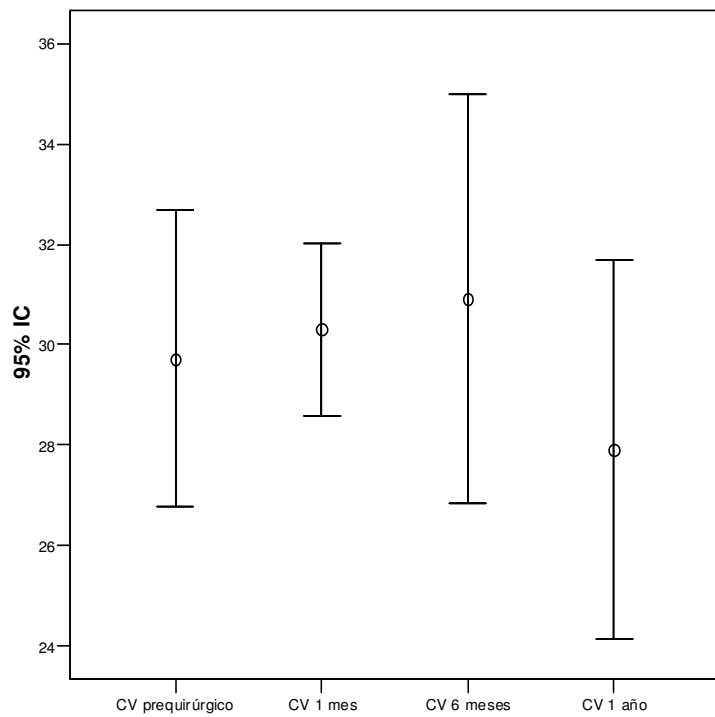


Figura 90

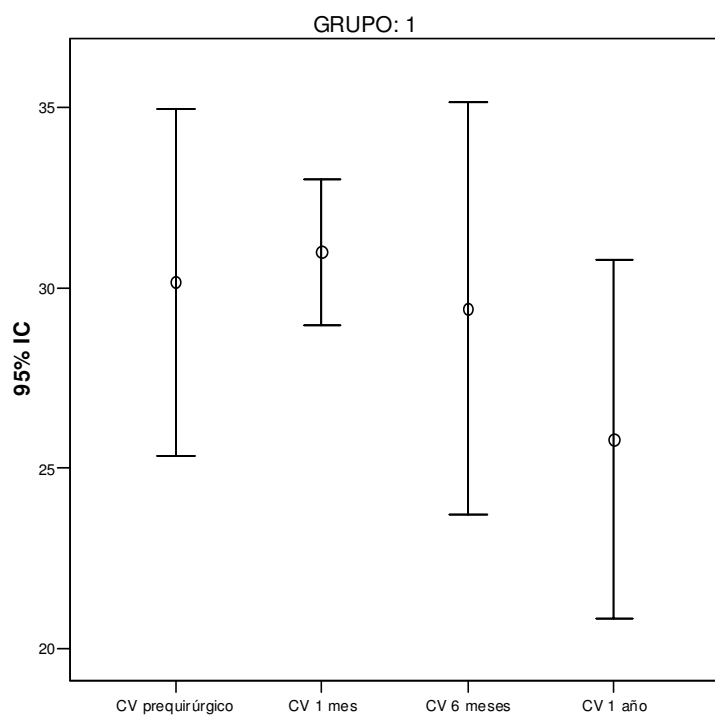


Figura 91

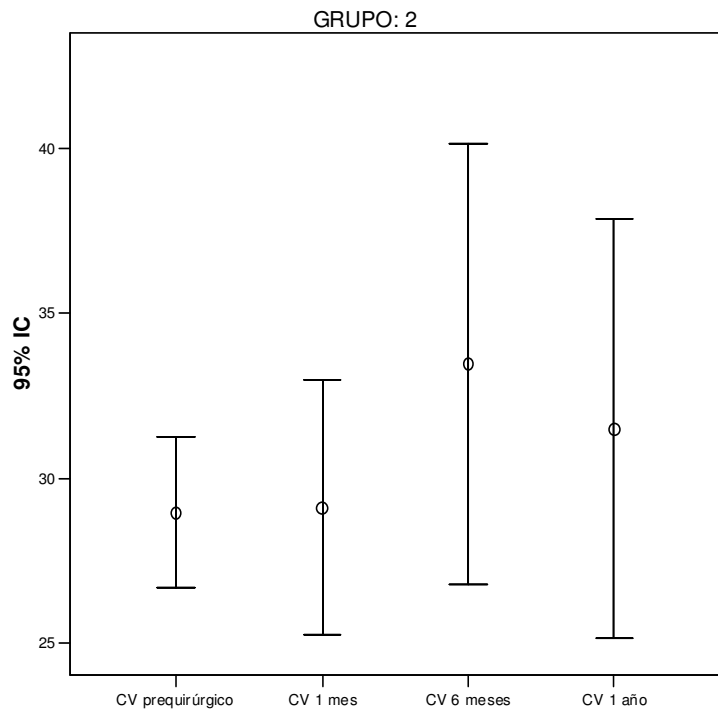


Figura 92

OTROS VALORES DE INTERÉS

AGUDEZA VISUAL

Tras la cirugía la tendencia en ambos grupos fue hacia la ganancia de la máxima agudeza visual corregida (MAVC), los valores medios se muestran en la tabla 66.

ESTUDIO DE LA AGUDEZA VISUAL					
	Media ± DT				Valor de p
	Preoperatorio N = 33	1 mes N = 33	6 meses N = 33	1 año N = 28	
AMBOS GRUPOS	0,5 ± 0,2	1 ± 0,2	1 ± 0,2	1 ± 0,2	<0,001
GRUPO 1	0,45 ± 0,2	1 ± 0,2	1 ± 0,2	1 ± 0,2	<0,001
GRUPO 2	0,5 ± 0,2	1 ± 0,15	1 ± 0,2	1 ± 0,2	<0,001
Valor de p	0,3	0,5	0,4	1	

Tabla 66.- Valores medios de MAVC escala decimal de Snellen.

Existe un incremento significativo de la AV tras la cirugía en los dos grupos ($p < 0,001$). La MAVC entre ambos grupos fue similar en los diferentes momentos del seguimiento ($p > 0,05$).

PAPILA ÓPTICA

ESTUDIO DE PAPILA ÓPTICA			
	Media ± DT		Valor de p
	Preoperatorio N = 33	1 año N = 28	
AMBOS GRUPOS	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	1
GRUPO 1	0,54 ± 0,23	0,54 ± 0,23	1
GRUPO 2	0,56 ± 0,23	0,56 ± 0,23	1
Valor de p	0,4	0,4	

Tabla 67.- Valores medios de la excavación de la papila óptica.

No se encontraron diferencias entre los grupos en el valor de la excavación papilar ($p = 0,4$) ni en el preoperatorio, ni al año del

seguimiento. Por otra parte, tampoco se observaron cambios tras la cirugía en la excavación de la papila óptica (P = 1).

PAQUIMETRÍA

El estudio del grosor corneal fue necesario para la realización de la fluorofotometría. Los valores medios (tabla 68) se dan en micras.

PAQUIMETRÍA (micras)			
Media	Desviación Típica	Máximo	Mínimo
545	47,02	430	640

Tabla 68.- Valores del grosor corneal de los pacientes de la muestra.

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA Y SUS COMPLICACIONES

Los implantes micro-stent trabeculares fueron insertados en el ángulo iridocorneal con éxito en los pacientes del grupo 1 tras la cirugía de cataratas.

Correcto posicionamiento de los dos micro-stents trabeculares. Imágenes realizadas durante el seguimiento postoperatorio.

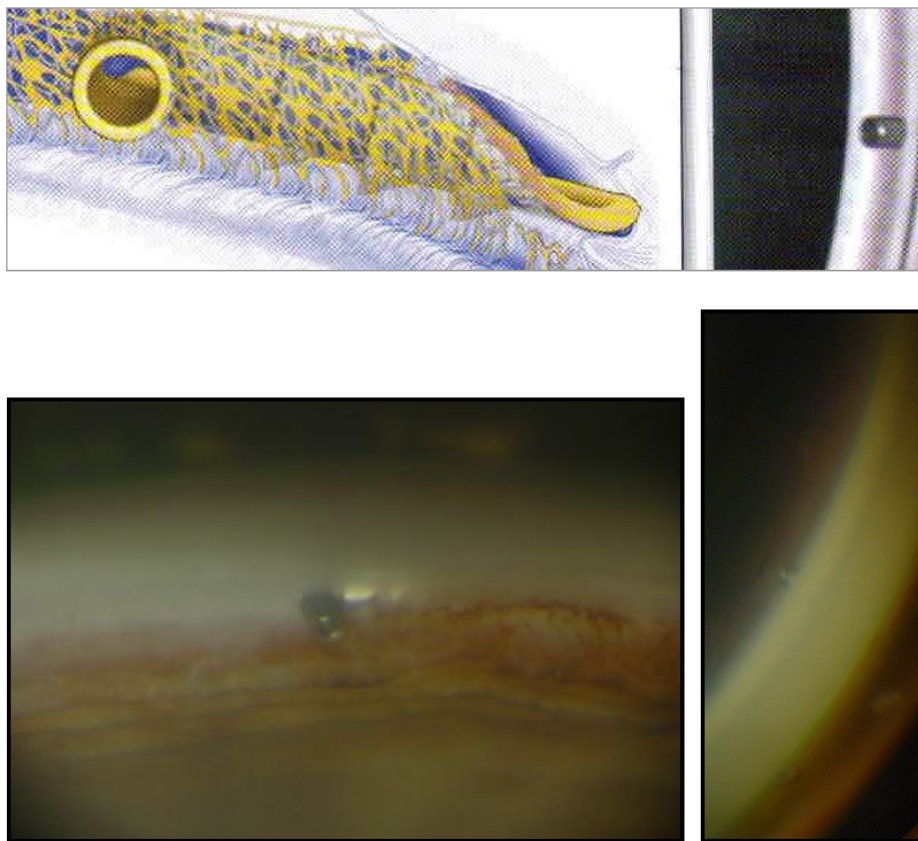


Figura 93.- Correcto posicionamiento en el canal de Schlemm, en la parte inferior se muestran las fotografías del implante en un paciente del grupo de cirugía combinada.

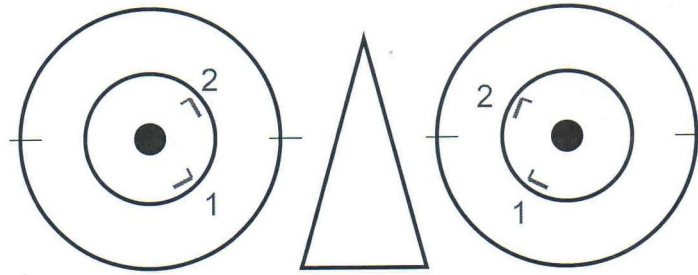
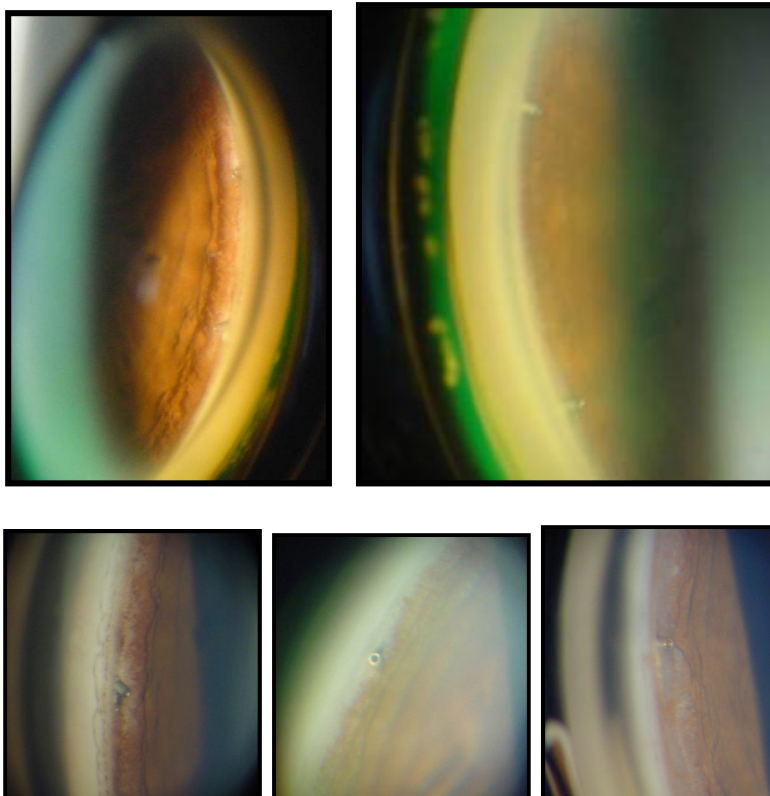
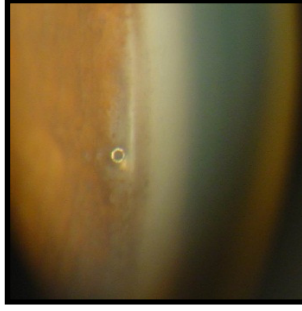
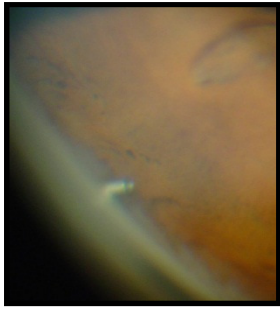


Figura 94.- Correcto posicionamiento de los micro-stents en la region nasal del canal de Schlemm. Las imágenes inferiores nos muestran el posicionamiento en los pacientes del grupo de cirugía combinada.



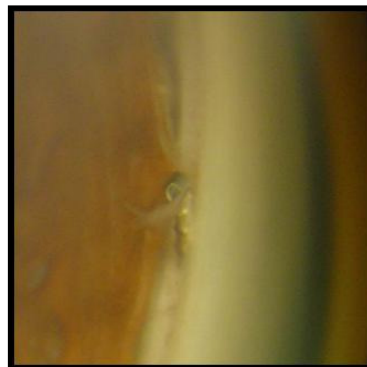
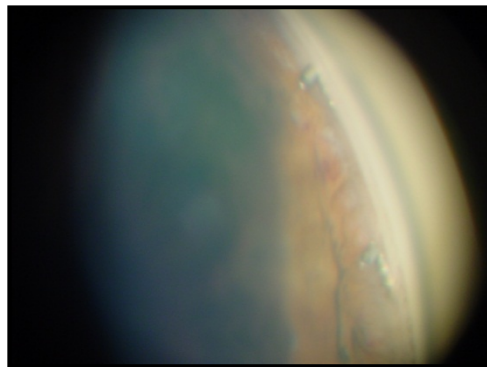
En el 60% de las ocasiones el micro-stent trabecular fue implantado en el primer intento, el 33,3% de las ocasiones fue requerido un segundo intento para el correcto implante del micro-stent trabecular y en el 6,7% de las ocasiones fue implantado en un tercer intento.



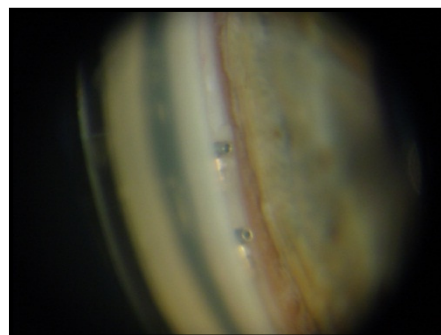
En el implante de los micro-stents trabeculares, el 53,3% de las cirugías fueron valoradas por los cirujanos como fáciles, el 40% como dificultad normal y el 6,7% como dificultad regular.

La complicación más frecuente fue la malposición del micro-stent trabecular: un 15,65% de los micro-stents trabeculares (6 implantes de un total de 17 insertados). El sangrado en cámara anterior tras la colocación del primer implante dificultó la visualización del implante del segundo micro-stent trabecular:

- ✓ Malposición del segundo micro-stent

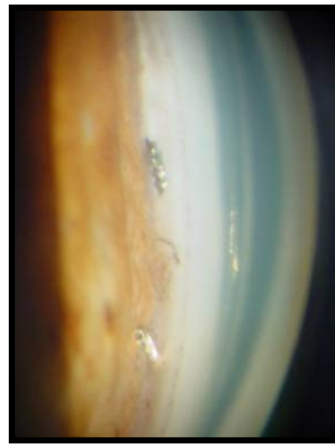
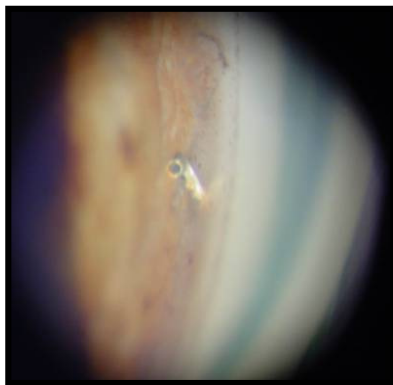


- ✓ Inserción muy próxima de los dos micro-stents trabeculares



El único y más importante efecto adverso encontrado fue la desinserción de un micro-stent mal posicionado a cámara anterior, que se sinequió a la raíz del iris, manteniéndose estable sin modificar su posición y sin causar inflamación en cámara anterior o/y pérdida de celularidad endotelial durante el seguimiento.

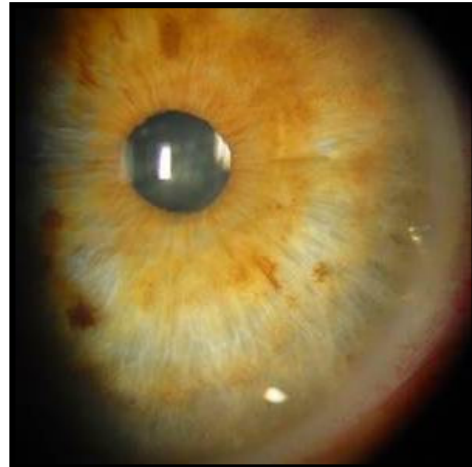
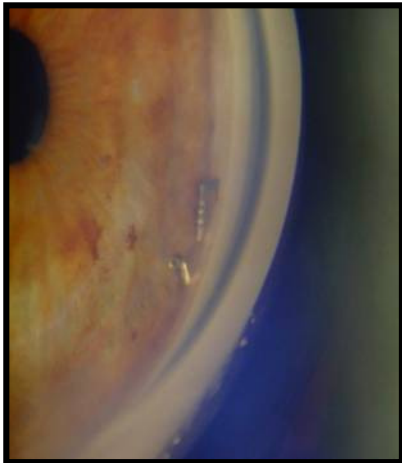
Estado de los micro-stents al mes de la cirugía: la paciente no refería molestias, la exploración de cámara anterior mediante biomicroscopía no evidenció hiperemia conjuntival, ni inflamación en cámara anterior y la córnea estaba transparente. El recuento endotelial era de 1846,6 células/mm². Las imágenes obtenidas mediante gonioscopia se muestran a continuación.



A los tres meses de la cirugía la paciente continuaba sin molestias, la exploración de la cámara anterior mediante biomicroscopía no mostró cambios. En la gonioscopia del ángulo iridocorneal se pudo visualizar la desinserción del segundo micro-stent situado a las 2:30.



Al año del seguimiento la paciente continuó sin molestias subjetivas, el ojo estaba blanco y tranquilo, y la córnea era transparente. El recuento endotelial no mostró pérdida de celularidad endotelial: 2090,9 células/mm².



DISCUSSION

DISCUSIÓN

DISEÑO DEL ESTUDIO

Los estudios de evaluación clínica, presentan la ventaja de que el investigador manipula la variable predictora (implante micro-stent trabecular tras la cirugía de catarata) y observa su efecto sobre la variable desenlace (Ct, F y PIO). Por otro lado el diseño del estudio presenta un control sobre la recogida de datos al aleatorizar la variable predictora y desarrollar un estudio de casos y controles, minimizando así los errores sistemáticos.

Este estudio experimental tiene una serie de ventajas, representa una prueba firme de la relación causa-efecto, tiene una menor susceptibilidad a sesgos y es el diseño que nos proporciona la respuesta más rápida del efecto del micro-stent trabecular Glaukos[®] asociado a cirugía de catarata. Por otra parte sus desventajas son que requiere mucho tiempo y dinero, ha de cumplir unos requisitos éticos y únicamente es representativo de los individuos con los criterios de selección de este estudio, pero no al total de la población glaucomatosa.

La fuerza de este estudio está en la asignación de los sujetos en cada grupo al azar, una mejor eficiencia estadística al ser un diseño de estudio de casos y controles, además todos los pacientes fueron tratados con intención de tratar y las características de la muestra de los grupos a estudio presentan las

mismas características. Las debilidades de nuestro estudio fueron el pequeño tamaño muestral, que incrementa el valor del error β y disminuye la potencia del estudio, esto supone que la capacidad de las pruebas estadísticas para detectar las diferencias entre los grupos cuando estas existen realmente es más débil, por lo que la probabilidad de que no se rechace la hipótesis nula cuando realmente es falsa es mayor, además la pérdida de sujetos durante el seguimiento fue mayor de un 5%, lo que debilita el estudio, y finalmente no fue un estudio a doble ciego, el observador sabía a qué grupo de tratamiento pertenecía cada sujeto a pesar de la aleatorización del efecto.

La consistencia científica de los ensayos clínicos se evalúa según el nivel de evidencia científica, existen diversas escalas, la escala británica de medicina basada en la evidencia tiene tres niveles de evidencia científica:

1. Nivel I: ensayos clínicos con buen nivel de diseño y aleatorización.
2. Nivel II: ensayos clínicos de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos con menor calidad en la aleatorización.
3. Nivel III: estudios de series de casos, casos clínicos y estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad.

Este estudio tiene un nivel de evidencia científica grado III, puesto que a pesar de ser un estudio aleatorizado y prospectivo, de casos y controles, con criterios de inclusión y exclusión bien definidos, y un alto porcentaje de seguimiento, el tamaño muestral es pequeño y el tiempo de seguimiento es limitado.

Por otra parte los ensayos clínicos se clasifican en fase I, II, III y IV, en función del objetivo a estudio del ensayo, estas fases han sido definidas por la entidad de la FDA (Food and Drug Administration) que regula el uso de nuevas estrategias terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas.

1. Fase I: ensayos clínicos en los que el investigador estudia un nuevo fármaco o tratamiento en un pequeño grupo de personas (20-80 pacientes) por primera vez para evaluar la seguridad, el rango de dosis seguro, e identificar los efectos adversos.
2. Fase II: ensayos clínicos que investigan una medicina o tratamiento en un grupo mayor de personas (100-300) para evaluar su efectividad y su seguridad.
3. Fase III: ensayos clínicos de evaluación en los que el tratamiento se realiza en grandes grupos de población (1000-3000 pacientes) para confirmar la efectividad, monitorizar los efectos adversos, compararlos con los tratamientos habituales, y recopilar información que permitirá mejorar la seguridad de la fármaco o el tratamiento.
4. Fase IV: ensayos clínicos, que delimitan información adicional incluyendo el riesgo del fármaco, los beneficios y su uso óptimo.

Este ensayo clínico pertenece a un estudio multicéntrico en fase IV, titulado “Estudio de la micro-válvula de desviación trabecular Glaukos en combinación con cirugía de catarata en pacientes recientemente diagnosticados de Glaucoma de Ángulo Abierto y pacientes diagnosticados de

HTO" (Cod: GCF-007), llevado a cabo en diferentes centros a nivel europeo. En España únicamente participaron dos centros, el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid siendo el investigador principal el Prof J García Sánchez y el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza siendo el investigador principal el Prof FM Honrubia López. El comité ético consideró que:

- ✓ Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- ✓ La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- ✓ Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- ✓ El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario San Carlos aceptó la realización de este ensayo el 13 de Julio del 2005.

APARATOS DE EXPLORACIÓN CLÍNICA

Exploración fluorofotométrica: el estudio de la dinámica del humor acuoso in vivo se realiza únicamente en estudios de investigación pues no aporta información adicional en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del glaucoma y la HTO, y su costo en tiempo y dinero es muy elevado. Existen dos métodos para la medición in vivo de la formación de humor acuoso y su facilidad de salida, la fluorofotometría y la tonografía. La tonografía es una técnica dinámica que analiza los cambios de volumen en el ojo tras la elevación de la PIO inducida por la indentación del polo anterior para calcular la facilidad de salida C, esta técnica asume el error sistemático de que el valor de Ct y F no se ven influenciados por el incremento de PIO. Por ello la fluorofotometría versus la tonografía obtiene valores más reales al no influenciar en los tres parámetros de la ecuación de Goldman: PIO, F y Ct.

Este estudio fluorofotométrico presenta las siguientes limitaciones:

1.- La fluorofotometría del polo anterior requiere la presencia de un diafragma iridolenticular intacto, que en este estudio se ve alterado por la cirugía de catarata, por tanto puede existir una pérdida de fluoresceína al espacio vítreo que es asumida como un incremento en F. El incremento tan elevado observado en ambos grupos de F al mes y a los seis meses podría estar influenciado por el error sistemático que induce la pseudofaquia en los ojos estudiados mediante fluorofotometría, que tiende a normalizarse al año del seguimiento. Por tanto podríamos afirmar que la fluorofotometrías en ojos

pseudofáquicos no se ve influenciada por este error sistemático en cápsulas intactas a partir del año de la cirugía.

2.-Por otro lado en este estudio se asume que el valor del flujo uveoescleral es despreciable³⁶ y se asume que no variará tras la cirugía, sin embargo la cirugía de cataratas altera la BHA³³⁴ y por tanto el flujo de drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral durante los primeros meses del postoperatorio.

Estos errores sistemáticos podrían explicar la gran variabilidad de los datos observados en los primeros meses del seguimiento, que dificulta el hallazgo de diferencias significativas en el incremento de Ct al mes entre los grupos, pues si que se aprecian diferencias en el valor de Ct medio entre los grupos.

Estudio de la cámara anterior mediante Pentacam: El valor obtenido mediante Pentacam, puede compararse con el obtenido mediante una topografía láser de hendidura (Orbscan), la variabilidad intra-observador e inter-observador es menor que la que tenemos al medir la ACD con la biometría ultrasónica de contacto, en la que los resultados son más dependientes del operador³³⁵.

Estudio endotelial mediante microscopia especular: existen varios métodos de medición del recuento endotelial, en este estudio se ha utilizado el método del centro, en el área seleccionada a estudio, el observador ha de

realizar el marcado del centro celular para estimar la densidad celular por mm^2 y el tamaño celular. La precisión de este método reside en definir una celda correcta para la medición y estudio endotelial, la colocación del punto descentrado repercute sobre la estimación del área celular pero no sobre la densidad celular por mm^2 . La repetibilidad de las mediciones mejora con la elección de un solo técnico, en este estudio el recuento celular fue realizado por dos observadores, lo que podría justificar la variabilidad de las mediciones durante el postoperatorio, con un solo técnico se puede observar una variabilidad en las mediciones de hasta un 5%, mientras que cuando son varios ésta cifra puede aumentar hasta un 10%³³⁶. Por ello se calcularon los Intervalos de Confianza del 95% para poder evitar errores tipo I y II en el estudio de los diferentes valores de las variables a estudio a lo largo del seguimiento.

Paquimetría: la medición del espesor corneal central fue necesaria para el cálculo de los coeficientes de transferencia fluorofotométricos en el estudio de la dinámica del humor acuoso. El espesor corneal es un indicador indirecto del funcionamiento endotelial, si no disponemos de un microscopio especular es útil la realización de la paquimetría preoperatoria y postoperatoria en cirugía de catarata de córneas guttatas, como medida indirecta del funcionamiento endotelial y la presencia de edema estromal subclínico.

Estudio de la papila óptica: se realiza una descripción de la papila óptica al año de la cirugía mediante oftalmoscopia indirecta y se compara con el estudio preoperatorio, el objetivo es meramente descriptivo en tan corto

periodo de seguimiento, las técnicas de imagen son más sensibles en la detección de la progresión del daño glaucomatoso³³⁷.

MÉTODO ESTADÍSTICO

En el estudio estadístico se han empleado test no paramétricos, estas pruebas se utilizan cuando estudiamos el comportamiento de diferentes variables en muestras pequeñas en las que los parámetros a estudio no cumplen la hipótesis de normalidad. Los test no paramétricos son menos potentes, menos sensibles a la hora de encontrar diferencias, y más complejos.

Por otro lado, la existencia de medidas repetidas realizadas a lo largo del seguimiento en los mismos sujetos, nos permite utilizar pruebas estadísticas más potentes que las usadas para el estudio de datos independientes. El Modelo General Lineal Multivariable de Medidas Repetidas, permite ajustar modelos de análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas. La limitación de los modelos de medidas repetidas es que asumen que las varianzas entre los diferentes niveles son iguales, por ello se realiza una prueba de asfericidad de Mauchly (estadístico W) que ha de tener una significación mayor de 0,05, para no rechazar la hipótesis de esfericidad.

ESTUDIO DE LA DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

Nuestro estudio determina que la presencia del micro-stent trabecular iStent de Glaukos® en el trabéculum, modifica la dinámica del flujo del humor acuoso.

En el ojo humano, el 75% de la resistencia a la salida del flujo del humor acuoso se localiza a nivel de la malla trabecular³³⁸. En los ojos con glaucoma, se observa un aumento de la matriz extracelular por debajo de la pared interna del canal de Schlemm y en la región cribiforme de la malla trabecular, así como un engrosamiento de las laminillas trabeculares, en comparación con ojos sanos de la misma edad¹²³. En casos avanzados de GPAA se observa una pérdida adicional de células trabeculares superior a la existente en el envejecimiento normal, además de observarse una mayor adhesión entre las laminillas internas irido-uveales y corneoesclerales, aumentando la resistencia a la salida del humor acuoso¹²⁵. Todos estos cambios histológicos aumentan la resistencia a la salida del humor acuoso a través del trabéculum hacia el canal de Schlemm. Por otro lado, los tratamientos crónicos antiglaucomatosos contribuyen a los cambios histológicos a nivel de la malla trabecular, y pueden inducir cambios en la biología de las células trabeculares¹²⁶.

Rosenquist et al³³⁹, basándose en estudios sobre ojos enucleados humanos, sometidos a una presión de perfusión fisiológica de 7mmHg, estiman que la resistencia a la salida de humor acuoso a nivel de la malla trabecular es igual a un 50% de la resistencia total al flujo de salida del humor acuoso. Grant et al³⁴⁰, encuentran resistencias a la salida de humor acuoso del ojo de un 75%, bajo una presión de perfusión de 25 mmHg.

Si tenemos en cuenta todo lo anterior, una trabeculotomía completa eliminaría la resistencia de toda la malla trabecular y expondría todos los canales colectores a la cámara anterior, lo que resultaría en una mayor reducción de la PIO, manteniendo la tasa de flujo convencional. Sin embargo, el proceso de cicatrización secundario limita su uso únicamente al glaucoma congénito. Rosenquist et al³³⁹, realizan en ojos enucleados normales una trabeculotomía interna mediante un cistitomo de 1 hora de reloj (30º), y observan un descenso en la resistencia al flujo de salida de un 30%, frente a la realización de 4 trabeculotomías de 1 hora de reloj, dispuestas entre sí a 90º una de la otra, que reducen un 44% la resistencia al flujo de salida del humor acuoso (figura 95). Grant³⁴⁰ reportó en ojos enucleados con GPAA un incremento de Ct de 0,13 µl/min/mmHg a 0,31 µl/min/mmHg tras la realización de una trabeculotomía de 1 hora de reloj. La eficacia a largo plazo de las trabeculectomías es desalentadora, y fracasan debido a los procesos de cicatrización.

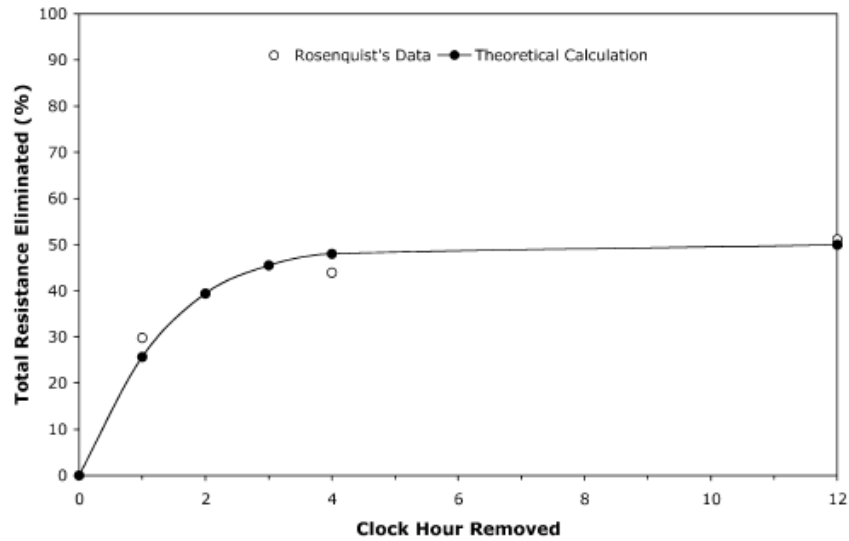


Figura 95.- La gráfica muestra la resistencia total a la salida del humor acuoso (eje y), y como se reduce al eliminar la malla trabecular representada en trabeculotomias de 1 hora de reloj en ojos normales. Los círculos abiertos, muestran los resultados de Rosenquist et al³³⁹, y los círculos sólidos los resultados de Zhou y Smedley²⁸⁵.

En un intento por restablecer la vía de drenaje trabecular, reduciendo la resistencia a nivel de la malla trabecular de una forma conservadora, segura, atraumática, y lo más fisiológica posible, se ha diseñado el micro-stent trabecular Glaukos[®] (Glaukos[®] Corporation, Laguna Hills, CA). Busca puentear la resistencia trabecular y permitir así que el humor acuoso fluya directamente en el canal de Schlemm. El micro-stent trabecular mantiene abierta una comunicación directa entre la cámara anterior y el conducto de Schlemm a través de la malla trabecular, minimizando los procesos de cicatrización, permitiendo una reducción de la presión intraocular a largo plazo gracias a un aumento de Ct que hemos evidenciado en este estudio.

Podríamos formular dos hipótesis para describir la dinámica del humor acuoso en el canal de Schlemm tras el implante del micro-stent trabecular Glaukos®:

- la primera hipótesis sería que todo el flujo de humor acuoso es desviado a través de los stents y se establece un flujo circunferencial dentro del canal de Schlemm hacia los canales colectores.

- la segunda posibilidad, es que el flujo de humor acuoso se produzca a través de los stents y de la malla trabecular y la pared interna del canal de Schlemm; con la consiguiente limitación del flujo de humor acuoso a través del canal.

En ambas situaciones, la modificación de la estructura en la pared interna del canal de Schlemm, y el cambio en la ruta de drenaje del flujo del humor acuoso, podrían provocar cambios en los tejidos de las estructuras de drenaje del humor acuoso.

Tras el implante de dos micro-stents trabeculares asociados a la cirugía de catarata, la facilidad de salida del humor acuoso a través del trabeculum, Ct, se incrementa de forma significativa durante el primer año postoperatorio de la cirugía, observándose los máximos incrementos en los primeros seis meses del postoperatorio: $0,75\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$; manteniéndose aumentado de forma significativa al año de la cirugía: $0,32\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$. Los incrementos en Ct observado en el grupo 1, fueron significativamente mayores frente los

observados en el grupo 2, a partir del sexto mes. Por otro lado los valores de F, en el postoperatorio, se incrementan de forma similar en los dos grupos, no encontrándose diferencias significativas. Los mayores incrementos en F, se observan en los seis primeros meses, al año el valor de F parece normalizarse en el grupo 2 (grupo 2, $p=0,55$ vs grupo 1, $p=0,04$).

Podemos estimar de forma indirecta, el efecto en Ct por la presencia de los dos micro-stents trabeculares; si consideramos el incremento observado en el grupo 1 y le quitamos el observado en el grupo 2, que es debido a los cambios ocasionados por la cirugía de catarata. Teniendo en cuenta lo anterior, podemos deducir que el implante de los dos micro-stents trabeculares induce un incremento significativo en el drenaje del flujo del humor acuoso de 0,27 ul/min/mmHg, que supone un incremento porcentual de un 157% a los doce meses del seguimiento.

Nuestros resultados coinciden con el modelo teórico descrito por Zhou y Smedley²⁸⁵, cuya estimación teórica tras el implante de un único micro-stent trabecular bidireccional, partiendo de una PIO basal media de 25 mmHg, y una Ct media de 0,15 ul/min/mmHg (modelo teórico comparable a nuestra muestra), fue un incremento de Ct de 0,22 ul/min/mmHg, que en este modelo supone un incremento en la facilidad de salida del humor acuoso del 146%. Las diferencias de nuestro estudio frente a los resultados obtenidos por Zhou y Smedley, podrían ser debidas a que su modelo es teórico, las resistencias del canal de Schlemm y de los canales colectores son teóricas, frente a ojos humanos glaucomatosos, además el modelo está calculado para un único

micro-stent trabecular. Bahler et al³⁴¹, encuentran un incremento en la facilidad de salida del humor acuoso de un 84%, tras el implante de un único micro-stent trabecular en ojos normales enucleados. Las diferencias encontradas con nuestro estudio, podría explicarse por la existencia de una diferencia de método, nosotros estudiamos in-vivo ojos con glaucoma. El efecto del micro-stent trabecular en ojos glaucomatosos, con mayor alteración de la malla trabecular y mayor resistencia al flujo del humor acuoso, podría justificar el mayor beneficio observado tras el implante de dos micro-stents que vencen la resistencia de la malla y la porción yuxtacanalicular o capa cribiforme.

El descenso en Ct que se observa en el tiempo en el grupo del micro-stent trabecular, también puede deberse hipotéticamente, a los cambios en la resistencia a la salida del humor acuoso a nivel del canal de Schlemm y los canales colectores, debido a los cambios histológicos y en la dinámica de fluidos que podrían producirse en el tiempo, así como la obstrucción parcial de la luz de estas estructuras debido al depósito de material inflamatorio o precipitados de pigmento. En el caso de que parte del humor acuoso fluyera a través de la malla trabecular, la reducción en Ct podría deberse a la progresión de la enfermedad glaucomatosa.

Hemos encontrado una posible relación positiva entre la PIO preoperatoria y el incremento de la facilidad de salida de humor acuoso al año de la cirugía del micro-stent trabecular, estos resultados podrían ser significativos si dispusiéramos de una muestra con mayor tamaño muestral. El

modelo teórico de Zhou y Smedley²⁸⁵, coincide con nuestros resultados, es decir a mayor PIO preoperatoria, mayor incremento en Ct.

El efecto que sobre la facilidad de salida del acuoso tiene la cirugía de cataratas ya ha sido documentado por diversos autores. Meyer et al³⁴²., encontraron mediante tonografía un incremento del 71% en pacientes normales que fueron intervenidos de cirugía de catarata mediante facoemulsificación. Nuestro incremento en el grupo 2 (pacientes solo intervenidos de catarata) fue del 46% con respecto a los valores basales. De nuevo las distintas características de las poblaciones de estudio (normales versus glaucomas) podrían explicar las diferencias encontradas, siendo de esperar un menor incremento en la facilidad de salida en los pacientes con glaucoma por la menor funcionalidad y los cambios estructurales en la malla trabecular. El efecto de la cirugía de catarata y su repercusión sobre la PIO se discuten en profundidad más adelante.

Los valores fluorofotométricos de Ct y F, descienden en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Tras la cirugía, el incremento de la pérdida de fluoresceína a vítreo por la alteración del complejo irido-lenticular, los cambios en la barrera hematoacuosa tras la cirugía de catarata y el implante del microstent trabecular, podrían sesgar nuestros valores en los primeros meses de seguimiento³⁴³. Por lo que los valores fluorofotométricos más objetivos corresponderían con los registros más alejados del momento de la cirugía, esto explicaría los valores tan elevados observados en los primeros meses postoperatorios. El valor de F al año en ambos grupos se incrementa respecto

del preoperatorio que podría justificarse por la influencia de los cambios anatómicos en la ACD sobre los valores fluorofotométricos de F, estos cambios anatómicos suponen también una limitación en nuestro estudio fluorofotométrico. Por eso la comparación de los datos con el grupo control aumenta la objetividad de los resultados.

El incremento en la facilidad de salida, se refleja en los descensos tensionales. El micro-stent trabecular, consigue desde el primer mes postoperatorio un descenso tensional significativo, su eficacia es máxima entre el tercer y el sexto mes postoperatorio, coincidiendo con los periodos de mayor incremento en Ct se objetivaron mediante fluorofotometria; por otra parte el descenso se obtiene y se mantiene en el tiempo sin la necesidad de un tratamiento hipotensor, sólo un paciente en el grupo 1 con un GPAA severo, requirió medicación hipotensora ($0,12 \pm 0,5$) frente al 50% de los pacientes del grupo 2 que requirieron medicación hipotensora ($0,7 \pm 1$ fármacos hipotensores), probablemente hemos sido muy conservadores en el grupo 2, pues la PIO media era al año de 20 mm Hg.

ESTUDIO DE LA EFICACIA HIPOTENSORA

Bahler et³⁴³ al encuentran resultados similares a nuestro estudio al implantar un micro-stent trabecular en segmentos anteriores de ojos normales humanos cultivados. Observan descensos de 9 mmHg, lo que supone un descenso porcentual de la PIO inicial de un 45%. En el examen histológico del lugar de emplazamiento del micro-stent encuentran: distorsiones en la forma de

la luz del Schlemm, un abombamiento de la cara interna y la suave indentación de los extremos del stent en la cara externa del canal; los cortes seriados de la región del micro-stent muestran la disrupción de la malla trabecular en la zona de entrada del mismo. La máxima eficacia hipotensora se observa con la inserción de un micro-stent trabecular, no observando descensos relevantes tras la inserción de entre 2 y 4 micro-stents, además los resultados observados en los micro-stents malposicionados son similares a los correctamente emplazados. Los autores comentan la limitación de los resultados, pues son modelos de cultivo y tejidos vivos, luego el efecto de la cicatrización está ausente.

Spiegel D y García-Feijó J et al^{344,345}, publican los primeros resultados de un estudio multicéntrico europeo de 48 pacientes, 77 años de edad media, afectados de GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma pigmentario, con una PIO media preoperatoria de 22 ± 4 mmHg, en tratamiento con $1,6 \pm 1$ fármacos hipotensores, intervenidos de catarata y la inserción al final del procedimiento quirúrgico de 1 micro-stent trabecular. A los 12 meses de seguimiento, observan un descenso tensional de $4,4 \pm 4,54$ mmHg, que supone un descenso porcentual de un 18%, con una PIO media de $17,4 \pm 3$ mmHg, con $0,4 \pm 0,62$ fármacos hipotensores. El 62% de los pacientes presentaban PIO < 19 mmHg con medicación hipotensora, y el 70% de los pacientes la PIO se mantenía < 22 mmHg sin tratamiento hipotensor. Nichamin et al³⁴⁶, obtiene los mismos resultados.

Fea et al³⁴⁷, llevan a cabo un estudio aleatorizado de casos y controles, con un total de 36 pacientes afectados de glaucoma para estudiar la eficacia hipotensora de la cirugía de catarata (n=24 pacientes, PIO media $18 \pm 2,6$ mmHg, con $1,9 \pm 2$ fármacos hipotensores) y el implante de un micro-stent trabecular, frente a la cirugía de catarata (n=12 pacientes, PIO media 17 ± 3 mm Hg, con $2 \pm 0,9$ fármacos hipotensores). Tras 15 meses de seguimiento, encuentran en el grupo de cirugía combinada, un descenso de 3 mm Hg, que supone un descenso porcentual PIO de un 17%, con un descenso en la medicación de 1,5 fármacos hipotensores (PIO media postoperatoria igual a 15 ± 1 con $0,4 \pm 0,7$ fármacos hipotensores), frente al grupo control (sólo cumplen los 15 meses de seguimiento 9 pacientes), el descenso de PIO fue de 1,6 mm Hg, con una reducción en la medicación de 0,7 fármacos hipotensores (PIO media postoperatoria de $16 \pm 1,1$ mmHg, con $1,3 \pm 1$ fármaco hipotensor). A los 15 meses el 67% de los pacientes que se les implantó el micro-stent trabecular, no requerían medicación hipotensora, frente a un 24% de los pacientes intervenidos de únicamente de cirugía de catarata. A pesar de las limitaciones de este estudio, por el bajo número de casos estudiados y la falta de datos descriptivos de las características de la muestra, parece que la eficacia hipotensora de un micro-stent tras la cirugía de catarata, y la reducción en el número de fármacos hipotensores necesarios, se mantiene a los 15 meses de seguimiento.

SamuelsonTW et al³⁴⁸, realizan el estudio aleatorizado de casos y controles con la serie más larga hasta ahora publicada a 12 meses de seguimiento, comparan la cirugía de catarata combinada con 1 micro-stent

(n=106 pacientes completan el estudio) frente a la cirugía de catarata (n=112 pacientes completan el estudio), la edad media fue de 73 años, y el estadio del GPAA era moderado (incluyen glaucomas pseudoexfoliativos y pigmentarios). La PIO media tras el período de lavado fue de $25,4 \pm 3,6$ mmHg, con una media de $1,5 \pm 6$ fármacos hipotensores. Al año de seguimiento, se observa un mayor control tensional en el grupo de cirugía combinada frente al grupo de catarata, el 72% de los pacientes en el grupo de cirugía combinada mantenían PIO por debajo de 21 mmHg sin medicación hipotensora frente al 50% en el grupo de catarata ($p < 0,0001$), por otro lado el 66% de los pacientes del grupo de cirugía combinada muestran un descenso tensional de un 20% respecto de la PIO basal, mientras que únicamente se observó este descenso en el 48% de los pacientes del grupo de cirugía de catarata ($p < 0,001$). En ambos grupos se observa un descenso en la medicación hipotensora necesaria para el control tensional a los 12 meses del seguimiento (15% en el grupo de cirugía combinada frente a un 35% en el grupo de catarata), pero el inicio de la necesidad de la misma es más temprano, desde el primer mes postoperatorio, en el grupo de la catarata. Los autores concluyen que la inserción de un micro-bypass trabecular en el ángulo iridocorneal al final de la catarata, es un método eficaz en el control tensional y libera al paciente de la medicación hipotensora ocular.

Buznejo y Tratter (ISRS 2007 poster 101052) estudian 42 pacientes con glaucoma y catarata durante 12 meses de seguimiento, la PIO media preoperatoria fue de $21,7 \pm 4$ mm Hg, con $1,6 \pm 0,8$ fármacos hipotensores, tras la cirugía combinada de catarata y la inserción de un micro-stent trabecular al

final de la misma, se observó un descenso de PIO de 4,3 mmHg, un descenso porcentual de un 20% y una PIO media de $17,2 \pm 2,99$ mmHg con $0,4 \pm 0,62$ fármacos hipotensores. El 50% de los pacientes presentaban PIO < 19mmHg sin la necesidad de un tratamiento hipotensor.

Nagi et al, estudia 25 pacientes con GPAA (PIO basal de 20,5mmHg con 2,9 fármacos hipotensores), intervenidos de cirugía de catarata y el implante de dos micro-stents trabeculares (n=14) y tres micro-stents trabeculares (n=11), encuentra un descenso porcentual de PIO de 36% y una reducción en 1,4 fármacos. Los pacientes con tres micro-stents requirieron menor medicación hipotensora (Nagi A, Tam DY, Ahmed IK. Multiple iStent implantation in Schlemm canal combined with phacoemulsification. Presented at ASCRS Annual Meeting, San Francisco, CA, USA 3-8 April 2009).

La inserción de dos micro-stents trabeculares podría explicar el mayor descenso tensional observado en nuestro estudio, por otra parte los resultados descritos por Samuelson et al³⁴⁸ que también obtienen resultados por encima de la media podría deberse a que su muestra incluye glaucomas en un estadio incipiente y moderado, y únicamente un 6% son glaucomas pseudoexfoliativos y un 3% pigmentarios. Los resultados de los diferentes estudios publicados hasta la fecha acerca de la eficacia hipotensora del micro-stent trabecular Glaukos[®] son difícilmente comparables por las diferencias en las características de la muestras.

El objetivo del tratamiento del glaucoma es preservar la función visual, existe una relación directa entre la PIO y el daño glaucomatoso por lo que es fundamental mantener PIO medias por debajo de unos niveles para evitar la evolución de la enfermedad glaucomatosa, los resultados de este estudio muestran en el grupo 1 menores picos tensionales a las 24 horas de la cirugía evitando el daño (mecánico e isquémico) postoperatorio sobre el nervio óptico, aunque los valores obtenidos no son significativos, probablemente por el escaso tamaño muestral. Por otro lado, se observa al estratificar la muestra por nivel de afectación glaucomatosa que en los grupos de mayor riesgo, GPAA moderados y avanzados en presencia de dos micro-stents trabeculares no se observan picos tensionales elevados en las 24 horas del postoperatorio. Spiegel D y García-Feijó et al³⁴⁴ describen una PIO media postoperatorias a las 24 horas de la cirugía con 0,3 fármacos hipotensores de 18 mm Hg.

La importancia de mantener PIO por debajo de 18 mmHg es relevante para evitar la progresión de la enfermedad glaucomatosa³⁴⁹. El micro-stent trabecular, incrementa Ct y consigue PIO medias por debajo de 18 mm Hg durante el año de seguimiento, consiguiendo un efecto protector frente a la progresión de la enfermedad glaucomatosa, o el daño glaucomatoso inicial en pacientes con HTO, sin la necesidad de tratamiento médico hipotensor en la mayoría de los pacientes. Los resultados al año de la inserción de un único micro-stent trabecular tras la cirugía de catarata, consigue el control de la tensión intraocular igual ó menor a 21 mm Hg en más del 50% de los pacientes, sin la necesidad de medicación hipotensora^{344,347,348}.

CIRUGÍA DE CATARATA, ANÁLISIS DE SU EFECTO HIPOTENSOR

La cirugía de la catarata causa un descenso en la presión intraocular, el estudio de los datos publicados muestra la existencia de una evidencia consistente pero débil (grado C) en este descenso tensional postoperatorio, de entre 2 y 4 mm Hg³⁵⁰. En la siguiente tabla se muestran los descensos tensionales tras cirugía de catarata en pacientes con GPAA, descritos en la literatura.

DESCENSOS TENSIONALES TRAS CIRUGÍA DE CATARATA EN PACIENTES CON GPAA				
ESTUDIOS	1 mes	6 meses	1 año	> 1 año
Hayashi K et al ³⁵¹ N = 68 ojos	23,2% 4,8 mm Hg	21,7% 4,5 mm Hg	20,8% 4,3 mm Hg	2 años: 25,6% 5,3 mm Hg
Tong JT & Miller KM ³⁵² N = 19 ojos	20% 3,6 mm Hg	-	12,8% 2,3 mm Hg	-
Merkur A et al ³⁵³ N = 23 ojos	-	13,5% 2,32 mm Hg	10,9% 1,9 mm Hg	-
Mathalone N et al ³⁵⁴ N = 34	-	-	9,2% 1,5 mm Hg	2 años: 11,2% 1,9 mm Hg
Pohjalainen T et al ³⁵⁵				3 años: 3,3 mm Hg
Shingleton BJ et al ³⁵⁶ N = 55 ojos	13,8% 2,3 mm Hg	11,7% 1,9 mm Hg	6,5% 1,1 mm Hg	3 años: 7,6% 5 años: 9,8%
Suzuki R et al ³⁵⁷	-	-	-	10 años: 18 % 3 mm Hg

Tabla 69.- Comparativa de los diferentes estudios del efecto hipotensor de la cirugía de catarata.

La mayoría de los estudios que evalúan el efecto hipotensor de la cirugía de catarata a corto plazo: 1 ó 2 años, excepto el estudio de Suzuki R et al³⁵⁷, a diez años de seguimiento y el de Shingleton BJ et al³⁵⁶, a 5 años de seguimiento.

La gran disparidad entre los resultados de los diferentes estudios es debida probablemente, a la diferencia en el grado de GPAA de los pacientes incluidos en los distintos estudios, sólo Merkur A et al³⁵³ especifican el grado de GPAA de sus pacientes es inicial o moderado, muy similar a las características de nuestra muestra, en el que el 85% de los pacientes del grupo 2 fueron GPAA con estadios menores del grado 3.

Por otra parte, las tensiones que se reportan en la literatura son con medicación, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. La siguiente tabla muestra nuestros resultados tensionales postoperatorios, con medicación hipotensora (n = 17 pacientes) y sin medicación hipotensora tras el periodo de lavado previo a la fluorofotometría (n = 12 pacientes).

DESCENSO TENSIONAL TRAS LA CIRUGÍA DE CATARATA EN NUESTRO ESTUDIO				
PIO	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Tras periodo de lavado Media ± DS N = 12	18,6 ± 8,1% 4,5 ± 2,1 mm Hg		14,9 ± 14,9% 3,5 ± 3,6 mm Hg	9,8 ± 10,5% 2,3 ± 2,5 mm Hg
Con tratamiento hipotensor Media ± DS N = 17	18,7 ± 7,6% 4,5 ± 2 mm Hg	21,6 ± 12,3% 4,5 ± 2 mm Hg	19,1 ± 18,4% 4,2 ± 4,3 mm Hg	16,03 ± 11,2% 3,9 ± 2,7 mm Hg
TRATAMIENTO HIPOTENSOR	0,13 ± 0,34	0,31 ± 0,5	0,5 ± 0,73	0,71 ± 0,99
PORCENTAJE DE PACIENTES CON TRATAMIENTO	12,5%	25%	37,5%	37,5%

Tabla 70.- Efecto hipotensor de la cirugía de catarata en el grupo 2.

La PIO media preoperatoria es basal, por ello la medición del efecto hipotensor de la cirugía de catarata es más objetivo si es calculado con PIO medias postoperatorias basales, tras un periodo de lavado necesario para la realización de la fluorofotometría.

En el presente estudio encontramos un descenso tensional sobre la PIO basal preoperatoria, al año de la cirugía de catarata de 3,85 mm Hg (descenso porcentual de IOP: 16,3%), debido a un incremento en Ct de un 46%. La apertura del ángulo iridocorneal y el aumento del volumen de la cámara anterior tras la cirugía de catarata, podrían justificar en parte este incremento en Ct, probablemente transitorio, en pacientes con GPAA y HTO³⁵⁸. La apertura del ángulo iridocorneal tras la cirugía fue de $12,71 \pm 3,34^\circ$, con un incremento de volumen de cámara anterior de $50,4 \pm 22,97 \text{ mm}^3$ y una profundización de la cámara anterior de $0,66 \pm 0,17 \text{ mm}$, resultados similares a los encontrados por otros autores^{359,360}.

El descenso medio observado en el número de fármacos es de 0,6 fármacos al año de la cirugía de catarata, resultados similares a este estudio: descenso medio de $0,5 \pm 1,2$ fármacos al año; aunque, al estratificar la muestra por afectación glaucomatosa, en el grupo de GPAA moderado y severo, hubo un incremento en el número de fármacos al año de la cirugía. En este estudio, el porcentaje de pacientes con GPAA que no requirieron medicación tras la cirugía de catarata fue de aproximadamente un 50% al año, resultados similares a los descritos por otros autores^{351,354}.

Posibles mecanismos hipotensores en la cirugía de catarata

Múltiples mecanismos en la reducción de PIO observada tras la cirugía de catarata han sido hipotetizados.

- Cambios en la cámara anterior: tras la cirugía de catarata se producen cambios visiblemente notables en el ángulo irido-corneal, el volumen y la profundización de la cámara anterior. Nemeth G et al³⁶¹ encuentran valores de ACD de $2,9 \pm 0,4$ mm en fágucos y de $3,4 \pm 0,3$ mm tras la cirugía (incremento de ACD aproximado de 0,5 mm); y Hayashi K et al,³⁵¹ incrementos de aproximadamente 10° en pacientes con GPAA al año de la cirugía de catarata. En nuestro estudio, la apertura del ángulo iridocorneal fue de $12,71 \pm 3,34^\circ$, una profundización de la cámara anterior de $0,66 \pm 0,17$ mm y un incremento de volumen de cámara anterior de $50,4 \pm 22,97$ mm³. En el glaucoma crónico por cierre angular se han descrito descensos tensionales tras la cirugía de catarata, en este caso la apertura del ángulo iridocorneal repercute en el funcionamiento del drenaje del humor acuoso ocasionando un incremento en Ct y secundariamente el descenso de PIO.

- Incremento en la facilidad de salida del humor acuoso de la cámara anterior, aunque escaso, se observa un incremento de $0,13$ µl/min/mmHg a $0,19$ µl/min/mmHg al año de la cirugía, que supone un incremento porcentual de Ct de un 46%.

- La contracción del saco capsular en la pseudofaquia provoca una tracción sobre el cuerpo ciliar a través de la zónula, disminuyendo la producción de humor acuoso. Teóricamente la realización de una capsulotomía con láser Neodymium: YAG podría descender la tracción capsular/zonular sobre el cuerpo ciliar incrementando la producción de humor acuoso y por tanto la PIO. Algunos autores, encuentran incrementos de 2 mm Hg en la PIO tras la realización de las capsulotomías^{356,362}. A menor tamaño de la capsulorrexis mayores descensos tensionales.
- La alteración en la BHA tras la cirugía secundaria al incremento de los niveles de prostaglandinas F2 podrían incrementar el flujo uveoescleral, descendiendo la PIO postoperatoria^{363,364}.

La perfusión de la cámara anterior con suero en ojos cadáver no logra desobstruir la malla trabecular previamente alterada por la perfusión de suero.

SEGURIDAD DE LA CIRUGÍA

La cirugía del micro- stent trabecular en comparación con la cirugía clásica de glaucoma, es una cirugía más segura y con un periodo de recuperación más rápido.

La técnica quirúrgica es sencilla, el implante consigue enclavarse correctamente en la mayoría de los casos con sólo dos únicos intentos. Estos resultados coinciden con los publicados por Spiegel D et al³⁴⁴, el 50% de los micro-stents fueron insertados en el primer intento, y un 34% de los micro-stents trabeculares fueron insertados al segundo intento.

Las complicaciones más frecuentes observadas fueron el mal posicionamiento del segundo micro-stent trabecular. El correcto posicionamiento del micro-stent trabecular en el canal de Schlemm, ocasiona un pequeño reflujo de sangre a través de la luz del micro-stent, el manejo adecuado rellenando de viscoelástico la cámara anterior, actúa como agente tamponador y facilita la visualización del segundo implante. Samuelson et al³⁴⁸ describe únicamente un 2% de casos de malposicionamiento del micro-stent. Fea et al³⁴⁷ reportan un 4% de micro-stens obstruídos.

Los agentes mióticos intracamerulares pueden ser de utilidad en algunos casos con grandes midriasis que imposibiliten el implante del micro-stent trabecular en el ángulo, o que incrementen el riesgo de la pérdida del mismo a cámara posterior.

La técnica quirúrgica es menos invasiva, por lo que se evitan las complicaciones perioperatorias de la cirugía clásica. Así el implante del micro-stent trabecular, ofrece como ventajas una menor incidencia de maculopatía hipotónica gracias a menores fluctuaciones de la presión intraocular tanto

durante la cirugía como en el postoperatorio; ausencia de complicaciones relacionadas con las ampollas de filtración (blebitis y endoftalmitis); y un restablecimiento más precoz de la función visual si lo comparamos con las técnicas quirúrgicas convencionales para el glaucoma.

En nuestro estudio se observó un incremento significativo en la agudez visual de lejos con y sin corrección, y ningún paciente mostró pérdidas en líneas de visión en el postoperatorio.

En caso de necesitar posteriormente una cirugía filtrante de glaucoma los tejidos se encuentran en óptimas condiciones, no interfiriendo en su eficacia hipotensora. Por otro lado, la reducción en los fármacos hipotensores, y por tanto la exposición de la conjuntiva a los conservantes, mejora la integridad de la superficie ocular de los pacientes, en los que la cronicidad de los tratamientos puede ocasionar inflamación corneal, limbar y conjuntival, además de reducir la eficacia de filtración de la ampolla subconjuntival de la cirugía filtrante.

Por tanto, el implante del micro-stent trabecular, resulta especialmente ventajoso en pacientes en las siguientes condiciones:

- ✓ Intolerancia a fármacos antiglaucomatosos o dificultades para su administración.
- ✓ Interacciones farmacológicas o efectos adversos significativos.

- ✓ Calidad de vida limitada por el tratamiento médico hipotensor.
- ✓ Necesidad de laserterapia (ALT, SLT).

Se obtiene el efecto máximo en aquellos pacientes a quienes la enfermedad o bien tratamientos previos no hayan dañado el canal de Schlemm o los canales colectores.

ESTUDIO DE LA REPERCUSIÓN EN EL ENDOTELIO CORNEAL

Nuestros resultados muestran una disminución de la celularidad endotelial significativa en ambos grupos de tratamiento ($p < 0,001$), pero no al compararlos entre sí ($p = 0,131$). Algo similar ocurre con el tamaño celular medio ($p < 0,001$ para la muestra globalmente; $p = 0,1$ para el análisis por subgrupos). No encontramos sin embargo diferencias en el coeficiente de variación del área celular en el análisis global de la muestra ni tampoco en el análisis por subgrupos ($p = 0,651$ y $p = 0,242$ respectivamente). Estos datos son consistentes con los estudios publicados por otros autores, que encuentran también una disminución de la celularidad endotelial tras la cirugía de la catarata.

El hecho de no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento hace pensar que la implantación del micro-stent trabecular no supone un daño adicional para el endotelio corneal. El tamaño celular medio se comporta de la misma manera, si bien el coeficiente de variación del área

celular no parece modificarse en la muestra globalmente ni tampoco en el análisis por subgrupos.

Hemos estudiado la densidad corneal central, si bien el dispositivo se sitúa en el trabeculum. Cabe pensar que los doce meses de seguimiento a los que sometimos a nuestros pacientes no sean suficientes para que un posible daño endotelial periférico sea evidente en la córnea central. Sin embargo, al ser pacientes afectos de glaucoma de ángulo abierto o bien hipertensos oculares con amplitud angular suficiente, no se produce un contacto directo entre el dispositivo y el endotelio corneal y el daño endotelial estaría producido por las maniobras quirúrgicas. De cualquier manera, varios trabajos proponen que la córnea central y la periférica son comparables y sostienen que las medidas efectuadas en la córnea central son representativas del estado de todo el endotelio corneal en cuanto a densidad celular, pleomorfismo y polimegetismo^{365,366}

VALORACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS ANTIGLAUCOMATOSOS

El objetivo del tratamiento del glaucoma es preservar la función visual de los pacientes así como mantener la calidad de vida de los mismos, intentando minimizar los efectos indeseables, el coste del tratamiento terapéutico. El coste del tratamiento debe concebirse en términos de inconveniencias y efectos secundarios, haciendo referencia a la tolerancia, la dosificación, la constante preocupación por la pérdida visual (ceguera) o la farmaco-economía, aspectos íntimamente ligados con la calidad de vida del paciente. En la actualidad la única opción para conseguir este objetivo es disminuir o reducir la presión intraocular, otras alternativas terapéuticas en desarrollo son la neuroprotección³⁶⁷ y el aumento del flujo ocular³⁶⁸.

Una vez demostrado el papel beneficioso de la reducción de PIO en la progresión del glaucoma, se plantean las diferentes opciones terapéuticas, disponemos de dos opciones, por un lado el tratamiento médico, y por otro lado, tratamiento láser y el tratamiento quirúrgico. La decisión de elegir la opción terapéutica se obtiene tras un análisis individualizado del paciente. Tradicionalmente, la terapia médica más conservadora, ha constituido el punto de partida más frecuente, quedando la trabeculoplastia láser y los procedimientos quirúrgicos como alternativas de segunda línea. En la actualidad los diferentes ensayos clínicos desarrollados en los últimos años, han supuesto una mejora en la toma de decisiones en relación a la eficacia de

las diferentes opciones terapéuticas en las diferentes formas y estadios del glaucoma³⁶⁹.

La cirugía mínimamente invasiva, surge con el objetivo de mantener la eficacia hipotensora farmacológica y/o de la cirugía clásica, aumentar la seguridad, reducir los efectos secundarios locales y sistémicos, incrementar el cumplimiento del tratamiento, y reducir costes sanitarios a largo plazo. Entre ellos el micro-stent trabecular iStent de Glaukos[®], objeto de este estudio.

TRATAMIENTO MÉDICO

Beta-bloqueantes: El mecanismo de acción de los beta-bloqueantes consiste en la disminución de la producción de humor acuoso, al bloquear los receptores beta localizados en el cuerpo ciliar, se desconoce en profundidad el mecanismo que desencadena este bloqueo^{370,371}. La posología es una aplicación local del fármaco cada 12 horas, dos veces al día, con excepción del levobunolol que puede ser administrado una vez al día y el maleato de timolol en gel, que puede utilizarse con esa misma pauta. La eficacia hipotensora es máxima dos horas después de la instilación, manteniendo su eficacia durante unas doce horas. El carteolol, que tiene un efecto beta2-agonista, tiene un efecto máximo a las cuatro horas tras la instilación. El descenso de la PIO que se obtiene con los fármacos beta-bloqueantes es de entre el 20% y el 25% de la PIO basal inicial. El betaxolol, tiene un efecto beta1-selectivo, y su eficacia hipotensora es menor del 20%, en la reducción de la PIO.

Simpaticomiméticos: los más utilizados son la apraclonidina y la brimonidina ya que son menos lipofílicas y sus efectos adversos son menores. La apraclonidina obtiene un descenso tensional de un 20% respecto de la PIO basal. Desciende la PIO al incrementar la salida del humor acuoso por la malla trabecular, reduce la producción del mismo en el cuerpo ciliar y disminuye la presión venosa episcleral. La brimonidina, es el agonista alfa2 con mayor selectividad por los receptores alfa2. Su efecto hipotensor se debe a la reducción en la producción de humor acuoso y al incremento del drenaje del mismo por la vía úveoescleral³⁷². La brimonidina al 0,2%, obtiene descensos tensionales de un 20%. El efecto máximo se alcanza a las dos horas tras su instilación, pudiendo lograr descensos de hasta un 25-27%³⁷³. A las seis horas de su instilación la eficacia del fármaco disminuye con descensos tensionales de 14-16%. A lo largo del día, el maleato de timolol mantiene descensos tensionales más estables en las PIO basal. Por otro lado, la brimonidina tiene un papel neuroprotector por su acción sobre los receptores alfa2, aumentando la supervivencia y la funcionalidad de las células ganglionares de la retina, y aumentando la liberación de factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF)³⁷⁴.

Fármacos colinérgicos: el fármaco más representativo es la pilocarpina, que obtiene descensos medios de un 20% en la PIO, al aumentar el flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular. Su efecto máximo es a las dos horas de la instilación, y su efecto desaparece a las seis horas, por lo que requiere una pauta de cuatro gotas al día^{375,376}. Este fármaco está en

desuso en el tratamiento crónico del GPAA, y se utiliza en cuadros agudos de glaucoma de ángulo estrecho.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: la acetazolamida oral es uno de los fármacos hipotensores más potentes, aunque no está exento de efectos secundarios sistémicos graves, por lo que su uso deberá ser en casos determinados. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, tópicos: la dorzolamida y la brinzolamida, disminuyen la producción de humor acuoso, al inhibir la enzima anhidrasa carbónica. Provocan un descenso tensional de hasta un 19% durante el día, y un 16% durante la noche³⁷⁷. La brinzolamida, es más lipofílica, por lo que se requieren menores dosis del fármaco para conseguir un efecto hipotensor. La posología es: brinzolamida: dos veces al día, en monoterapia o en asociación con otros fármacos hipotensores oculares, y la dorzolamida: tres veces al día en monoterapia y dos veces al día en asociación con otros fármacos hipotensores oculares.

Análogos de las prostaglandinas: incremento de la salida de humor acuoso por la vía uveoescleral.

1.- Bimatoprost: descensos tensionales de un 30%³⁷⁸.

2.- Latanoprost: Es la prodroga, la concentración máxima se alcanza a las dos horas tras la instilación. Obtiene descensos tensionales de un 31%³⁷⁹, siendo su efecto máximo a las 12 horas tras la instilación

3.- Travoprost: Descenso tensional entre un 27% y un 35%^{380, 381}

4.- Unoprostone: No está comercializado en España. Su eficacia hipotensora es entre un 11 y un 23%. Su posología es una gota aplicada cada doce horas, a diferencia del resto de las prostaglandinas. Su afinidad por los receptores de prostaglandinas es 100 veces menor que el resto de las prostaglandinas.

5.- Tafluprost: Es un análogo de las prostaglandinas, que se presenta en un excipiente libre de conservantes, reduciendo los efectos adversos de los conservantes a largo plazo. Tiene un efecto similar al latanoprost.

Agentes osmóticos: estos fármacos, obtienen un descenso de la tensión intraocular a expensas de aumentar el gradiente entre la sangre y los fluidos oculares. Los más conocidos son el manitol (intravenoso), la urea (intravenosa) y el glicerol (oral). Tras la administración de estas sustancias, incrementan la osmolaridad sanguínea, lo que provoca la salida del agua desde el ojo al plasma hiperosmolar³⁸², obteniendo secundariamente un descenso del volumen vítreo. No hay una modificación en el flujo, ni en la facilidad de salida del humor acuoso. Tienen importantes efectos adversos, por lo que no se usan prácticamente en la actualidad, únicamente se utilizan si queremos conseguir descensos bruscos de la PIO, así por ejemplo en el preoperatorio de cirugías con presiones de base elevadas³⁸³. Los efectos adversos son peligrosos, alteraciones severas electrolíticas, insuficiencia renal, fallo cardiaco, insuficiencia respiratoria, deshidratación e hiperglucemia. A nivel local se puede

observar un efecto rebote sino se resolvió la causa que originó el cuadro cuando empiezan a disminuir las concentraciones séricas del fármaco utilizado.

Las asociaciones fijas aumentan la eficacia hipotensora de las moléculas asociadas y reducen los efectos adversos locales, debidos a los conservantes. En Méjico se ha comercializado una triple asociación en monoterapia (Krytantek olteno®, Laboratorios Sophia SA de CV Zapopan, Méjico).

Los fármacos hipotensores mantienen su eficacia hipotensora si su instilación es adecuada y persistente en el tiempo, el no cumplimiento es la mayor causa de fracaso del tratamiento médico hipotensor (disconfort, efectos adversos locales, coste,...)^{384,385,386}. El control tensional con medicación tópica puede ocasionar fluctuaciones tensionales a lo largo del día, mayor si no hay un buen cumplimiento, a diferencia de un tratamiento intervencionista donde el control tensional es estable, estas flutuaciones de tensión incrementan el riesgo de un mayor daño neuronal y la pérdida de función visual³⁸⁷.

TRABECULOPLASTIA LÁSER

La trabreculoplastia láser obtiene descensos tensionales de un 20-30%, su eficacia a largo plazo disminuye y reduce el control tensional^{388,389, 390}. La trabeculoplastia selectiva, obtiene mejor control tensional a las 24horas y mayor eficacia en los retratamientos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL GLAUCOMA

La cirugía de glaucoma ha evolucionado en los últimos años, surgen variantes de la cirugía clásica, a continuación vamos a comparar la eficacia de la cirugía clásica frente a las nuevas tendencias.

La Trabeculectomía: es la técnica quirúrgica de elección por la mayoría de los cirujanos oftalmólogos, es el tratamiento “gold standart” del glaucoma. Al revisar la literatura, nos encontramos con múltiples estudios sobre la efectividad de esta cirugía, Honrrubia et al³⁹¹, publica uno de los que tiene una mayor serie de casos estudiados, y mayor seguimiento a largo plazo, es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, en pacientes intervenidos de trabeculectomía entre los años 1995-2000, se estudiaron 965 ojos de 638 pacientes; de los cuales 671 ojos padecían GPAA, 156 ojos GPSX y 138 ojos GCAE. Los autores consideran éxito absoluto si la PIO postoperatoria es menor ó igual a 21mmHg, y éxito relativo cuando la PIO se mantiene igual o por debajo de 21mmHg con 1 ó 2 fármacos. La siguiente tabla muestra los resultados:

Tiempo de seguimiento	Éxito absoluto	Éxito relativo
1 año	98,3%	99,3%
5 años	82%	91%
10 años	54%	77%
15 años	40%	70%
20 años	16%	46%

Tabla 71.- Éxito de la eficacia hipotensora a largo plazo.

* Los pacientes con PIO < de 21mmHg que consiguen su control tensional postoperatorio con la ayuda de más de dos fármacos, no se incluyen como éxito relativo.

La trabeculectomía a los cinco años tras la cirugía, es igual de eficaz en todos los tipos de glaucoma. A los diez años tras la cirugía, la eficacia es mayor en los GPAA y en el GPSX. Conforme nos alejamos más de la cirugía, el control tensional en el GCAE desciende significativamente respecto de los otros dos tipos de glaucoma. Por otro lado los autores, concluyen que los pacientes con 1 ó 2 colirios en el preoperatorio, la trabeculectomía era más eficaz a largo plazo.

Zaidi et al³⁹², obtiene un control de la PIO postrabeculectomía a los cinco años del seguimiento, de un 80% con tratamiento y un 70% sin tratamiento.

Mills et al³⁹³, estudian una serie de 444 ojos, entre 1 y 7 años de seguimiento, observan un control de la PIO en un 80% de los casos con tratamiento médico hipotensor, y un 70% en pacientes sin tratamiento.

Ehrnrooth et al³⁹⁴, en 138 ojos, obtienen tras cinco años de seguimiento un éxito absoluto del 40% y un éxito relativo de un 42%. El 57% de los ojos estudiados presentaba glaucoma pseudoexfoliativo.

Nouri-Mahdavi K et al³⁹⁵, obtienen controles de PIO a los 10 años de un 75%.

Tornqvist³⁹⁶, estudia 277 ojos, y tras 10 años de seguimiento obtiene un control tensional de un 77% de los casos, y en un 42% en pacientes con tratamiento.

Molteni et al³⁹⁷, publican un estudio de 289 ojos, la mayoría de los cuales (70%) eran GPAA, a los 15 años de seguimiento el 85% de los casos presentaban un buen control tensional.

Parc et al³⁹⁸, publican resultados a 20 años de seguimiento, logran un control tensional de un 60% de los casos.

Todos los autores coinciden que el GCAE que requiere trabeculectomía, es el más complejo de controlar a largo plazo.

La causa más frecuente de fracaso de la trabeculectomía es la cicatrización de la ampolla de filtración, por ello el uso de antimetabolitos incrementa la tasa de éxito quirúrgico a corto y largo plazo, aunque su uso no está exento de complicaciones a largo plazo. Reibadis et al³⁹⁹, estudian efecto adicional hipotensor de los antimetabolitos en la trabeculectomía. Estudian 114 pacientes, con GPAA, 67 pacientes fueron intervenidos de trabeculectomía con MMC (0,02% durante 2 minutos), y 47 pacientes, tras la cirugía se aplicó BSS sobre el tapete escleral. Los autores, logran mayores descensos tensionales en el grupo de trabeculectomía y MMC: 13 ± 3 mmHg versus 15 ± 2 mmHg en el grupo de trabeculectomía y BSS. Los resultados observados a los 9 años de seguimiento se detallan a continuación en la siguiente tabla:

Descenso PIO tras 9 años de seguimiento	Trabeculectomía más MMC 0,02%	Trabeculectomía más BSS
PIO < 19 mmHg	73%	51%
PIO < 15mmHg	57%	32%

Tabla 72.- Efecto de la MMC en la eficacia hipotensora de la trabeculectomía.

Macrotrabeculectomía: Eficacia hipotensora y seguridad.

En 1978, el Profesor García Sánchez J, junto con Vinuesa MJ y Baldizón T, publica un estudio de las modificaciones de la tensión en el postoperatorio de la macrotrabeculectomía⁴⁰⁰ realizada en 95 ojos con glaucoma primario de ángulo abierto (en todas las cirugías se suturó minuciosamente el tapete escleral). Se encontraron unos valores mayores de 20 mmHg en el 100% de los ojos tras un período de seguimiento entre 4-18 meses.

Posteriormente en 1985 el Prof. García Sánchez⁴⁰¹ publicó un estudio de la eficacia de la macrotrabeculectomía en 263 ojos, con un tiempo medio de seguimiento de 7 años. Los criterios para determinar el control del glaucoma fueron una presión intraocular menor de 21 mmHg y la no de progresión del campo visual en 3 revisiones sucesivas. La cirugía permitió el control del 65% de los casos, que asciende al 80,2% si se añaden los que recibieron tratamiento médico.

También se analizó la evolución del campo visual tras la macrotrabeculectomía⁴⁰², este trabajo se realizó en 83 ojos con glaucoma terminal (se considera terminal cuando la isóptera I4 del campímetro de

Goldman está por dentro de los 10° centrales, independientemente de la existencia de un resto temporal). Se observó que tras la cirugía se mantiene el 80,77% de los campos visuales centrales y el 71,11% de los campos residuales temporales. En el mismo año el mismo grupo publicó otro estudio⁴⁰³ sobre su efectividad en diferentes tipos de glaucomas (37 con glaucoma afáquico, 25 pigmentarios, 16 neovasculares y 11 traumáticos). Los criterios para definir el control de la enfermedad fueron una presión intraocular menor de 21 mmHg y la ausencia de deterioro del campo visual en 3 revisiones sucesivas. Los ojos controlados fueron un 32,43% de los afáquicos, cifra que ascendía a un 94,6% cuando se incluían los controlados con tratamiento médico; 76% de los pigmentarios (100% sin y con tratamiento médico); 12,5% de los neovasculares (37,7% sin y con tratamiento médico); 50% de los traumáticos (70% sin y con tratamiento médico).

Lázaro-García C, realizó una serie de estudios^{404,405,406,407}, sobre la eficacia y seguridad de la técnica. En su tesis doctoral⁴⁰⁸, analiza 287 ojos de 187 pacientes con un tiempo mediano de seguimiento de 60 meses. Los resultados de la cirugía se analizaron considerando el control de la presión intraocular (PIO < 21 sin tratamiento o descenso > 30% sobre la presión inicial) y utilizando diversos puntos de corte de la presión. En los pacientes diagnosticados de GPAA el control de PIO al año de seguimiento es del 99% y a los 5 años es del 91%. Además, en este grupo de pacientes el control de la enfermedad a los cinco años alcanza el 85% (no progresión del defecto perimétrico ni de la excavación papilar), el 65% de los pacientes no requirieron tratamiento hipotensor (el 18% de los pacientes precisaron un fármaco

hipotensor, el 17% de los pacientes 2 fármacos hipotensores y el 0, 5% de los pacientes 3 fármacos hipotensores). Al analizar los resultados por grupos de glaucoma (GPAA, GCAE, y GNT), encuentra controles de PIO similares al año en todos los grupos, a los cinco años el 92% de los pacientes con GPAA y GCAE tenían un buen control tensional, en el GNT sólo el 80% de los pacientes presentaba un buen control de la enfermedad, respecto a la medicación hipotensora a los cinco años el 65% de los GCAA, el 42% de los GCAE , y el 85% de los GNT se mantenían sin tratamiento.

En este estudio la complicación más frecuente observada fue el sangrado en la cámara anterior (15,23%). Es notable destacar que complicaciones frecuentes con otro tipo de cirugía son infrecuentes, así el porcentaje de ampollas encapsuladas (3%), desprendimientos coroideos (1%) y de atalámias fue mínimo (dos roturas conjuntivales que pasaron inadvertidas al cirujano y un glaucoma maligno en un paciente con glaucoma de ángulo estrecho). Igualmente sólo un paciente presentó una hipotonía severa con presiones por debajo de 6 mm Hg. Por otra parte si bien se produce una disminución progresiva de la transparencia cristalina⁸⁰, la repercusión de la técnica sobre el endotelio corneal es mínima⁷⁹ por lo que la técnica es segura a largo plazo⁴⁰⁹.

Por lo tanto la macrotrabeculectomía, con una mayor superficie de filtración, consigue un control de la PIO y de la enfermedad a medio y largo plazo sin necesidad de emplear antimetabolitos.

Esclerectomía Profunda No Perforante (EPNP)

La EPNP es una variante de la trabeculectomía, la cirugía no perforante reduce el número de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, pero la eficacia a largo plazo es menor y la mayoría de los pacientes requieren goniopunción. A continuación se muestran los resultados de varios autores:

Zimmerman⁴¹⁰ publica resultados de EPNP en glaucoma del afáquico. El tamaño muestral era de 28 ojos, la PIO media al año, fue de 17,5mmHg y el 35% de los pacientes se mantenían sin medicación. El mismo autor, publica los resultados de la eficacia hipotensora de un estudio retrospectivo⁴¹¹, de 61 ojos con EPNP, comparados con 86 ojos intervenidos de trabeculectomía. Al año de seguimiento, la PIO era inferior a 24 mmHg en el 84% de los pacientes sometidos a EPNP, con medicación tópica; frente al 71% de los pacientes intervenidos de trabeculectomía.

Massy⁴¹² en 50 ojos, con un tiempo de seguimiento de 18 meses, encuentra descensos de PIO por debajo de 21 mmHg en el 81% de los ojos, y por debajo de 15 mmHg, en el 50% de los casos.

Mermoud⁴¹³; analiza la EPNP con implante de colágeno en 44 ojos, un período de seguimiento de 25 meses (3 a 25 meses), la PIO fue menor de 21 mmHg sin medicación en el 69% de los pacientes.

El Sayyad⁴¹⁴, estudio prospectivo, randomizado de 68 ojos de 39 pacientes. Compara la EPNP versus la Trabeculectomía en el ojo contralateral del mismo paciente. El tiempo de seguimiento, fue de 12 meses, observando una PIO media de 12 ± 4 mm Hg en la EPNP, y $14,1 \pm 6,4$ mm Hg en ojos con trabeculectomía. Obtuvo descensos tensionales por debajo de 21 mm Hg en el 46% de los ojos en el grupo de EPNP, y el 47,5% de los ojos en el grupo de trabeculectomía. Las complicaciones observadas fueron en el grupo de EPNP; tres ojos en atalamia, y una hipotonía; y en el grupo de trabeculectomía, dos incarceraciones de iris.

Chiselida⁴¹⁵, estudio retrospectivo a 18 meses de seguimiento, en 34 ojos con glaucoma no controlado mediante medicación. El porcentaje de reducción de PIO en los pacientes con EPNP fue de un 25,1%, frente a un 35,7% en los pacientes intervenidos mediante trabeculectomía. En el grupo EPNP 9 ojos necesitaron medicación, frente a 6 ojos del grupo de trabeculectomía. La supervivencia acumulativa, fue de un 92,6% en el grupo de la trabeculectomía frente a un 45% en el grupo de la EPNP.

Kozobolis⁴¹⁶, presenta los resultados de un estudio prospectivo, randomizado, a 36 meses de seguimiento. Los pacientes fueron intervenidos de EPNP aplicando MMC 0,2% durante 2,5 minutos, antes de la disección, frente a EPNP sin MMC. Observa una reducción de PIO de 7,13 mm Hg (un 27,6% de descenso tensional) en el grupo sin MMC, frente a 11,7 mmHg (un 42,25% de descenso tensional) en el grupo con MMC. La PIO estaba por debajo de 21mmHg sin tratamiento hipotensor añadido en un 42% en el grupo

sin MMC, y un 72,5% en el grupo con MMC; la PIO por debajo de 22 mmHg con tratamiento hipotensor en el grupo sin MMC en un 50% de los pacientes, y en el grupo con MMC de un 95%.

Los estudios del funcionamiento de la EPNP mediante biomicroscopia ultrasónica, muestran que a los 6 meses del tratamiento quirúrgico, en un 30% de los pacientes, el espacio intraescleral es sustituido por tejido fibroso, y en un 10% de los pacientes, desaparece completamente. Por ello el uso de implantes intraesclerales de colágeno⁴¹⁷ (se reabsorben entre los 6 y 9 meses) o acrílicos, mejora el porcentaje de éxito de la cirugía a corto y largo plazo.

De la Cámara J, presenta un estudio del funcionamiento de los implantes intraesclerales en la EPNP, mediante biomicroscopía ultrasónica, estudia 3 pacientes con GPAA intervenidos de cirugía de catarata y EPNP con implante acrílico, no reabsorbible (Esponer®, AJL Ophthalmics S.A., Miñano, Álava, España). Los tres casos mostraron PIO por debajo de 16 mm Hg al año de la cirugía sin tratamiento médico adicional, obteniendo descensos tensionales porcentuales promedio de PIO de un 45%. Por otro lado los autores estudian mediante biomicroscopía el mecanismo hipotensor de la EPNP; primeramente la vía clásica de drenaje del humor acuoso desde el espacio intraescleral a la ampolla de filtración subconjuntival; una segunda vía de filtración de humor acuoso a través de la fina capa de esclera que cubre el cuerpo ciliar y la coroides, al espacio supracoroideo; y finalmente una tercera vía, de reabsorción del humor acuoso, por la formación de nuevos vasos de drenaje o

ser drenado directamente por los orificios del canal de Schlemm a las venas episclerales ⁴¹⁸.

Dispositivo Ex – PRESS: Los primeros resultados fueron publicados por Wamsley et al⁴¹⁹, se implantó el dispositivo subconjuntival, en una serie de 11 ojos, con GPAA con PIO mal controlada, y/o cicatrización conjuntival y/o adelgazamiento escleral, con una PIO basal de 30 ± 8 mmHg y una media de $2,2 \pm 1,5$ fármacos hipotensores, el tiempo medio de seguimiento fue de 35 ± 12 semanas. Los resultados no fueron muy favorables, la PIO media al final del seguimiento era de 35 mmHg y el porcentaje de fracaso en el control tensional muy elevado; un 36% fracasaron desde el inicio y un 57% de aquellos que funcionaron en un primer momento, necesitaron ser reintervenidos.

Traverso et al⁴²⁰ presentan una serie de 26 ojos de 25 pacientes con GPAA y catarata, el estudio fue prospectivo, no comparativo, y multicéntrico durante cuatro años de seguimiento, la PIO media inicial fue de $21 \pm 0,5$ mmHg, no especifica número de fármacos. Tras realizar la cirugía de catarata y el implante del Ex – PRESS, obtienen una tasa de éxito del 77% a los 4 años, considerando éxito un valor de PIO ≤ 21 mm Hg con o sin medicación, el implante se realiza tras un tallado de un tapete escleral, y no utiliza MMC intraoperatoria. Su tasa de complicaciones es baja tanto a corto como a largo plazo, con un solo caso de retirada y otro de recolocación del implante.

Rivier et al⁴²¹, implantan el Ex -PRESS subconjuntival tras la cirugía de catarata, el estudio prospectivo, no comparativo, a 4 años, incluyó 38 ojos de

38 pacientes con GPAA (incluyen pacientes con buen control tensional médico), y una PIO basal de 19 ± 6 mmHg, con $2,1 \pm 1,1$ fármacos. A los cuatro años, el 40% de los pacientes presentaron PIO <22 mm Hg con o sin medicación hipotensora, ninguno necesitó reintervención, y el número de medicación media hipotensora requerida fue de 1 fármaco.

Por otro lado Carmaichael y Dahan, utilizan Mitomicina C, describen una serie de 58 ojos con GPAA a 2 años de seguimiento, con descensos tensionales al año (n=58 ojos) de 16 mm Hg (descenso porcentual de PIO al año de 46%) y a los dos años (n=41 ojos) de 15 mm Hg (descenso porcentual de PIO a los 2 años de 48%), la tasa de éxito al año (PIO < 19 mmHg) fue de un 91% de los dos años de un 85%, la media en el número de medicaciones hipotensoras por paciente descendió de 2,5 preoperatorias (58 ojos) a 0,02 al año (58 ojos) y 0,1 a los dos años (41 ojos). A los dos años el 85% de los pacientes presentaron ampollas de drenaje conjuntival de un tamaño menor a 2 mm (Carmaichael TR, Dahan E. Presentación en panel, congreso anual ARVO Mayo 2007, Fort Lauderdale, Florida).

Maris et al⁴²², realizan un estudio en el que comparan retrospectivamente los resultados de la trabeculectomía y el Ex –PRESS, y en ambos casos se aplicó MMC a 15 meses de seguimiento, incluyen 50 ojos con GPAA (no controlado médicamente o controlado con medicación máxima) por grupo. En porcentaje de pacientes con PIO < 21 mm Hg en el grupo de la trabeculectomía fue de un 85,6%, frente al grupo del Ex –PRESS, un 84%. Las PIO medias fueron muy similares en ambos grupos, $13,6 \pm 5$ mm Hg con $0,4 \pm$

0,1 fármacos, en el grupo de la trabeculectomía, y 12 ± 3 mm Hg con $0,7 \pm 1,2$ fármacos en el grupo del Ex -PRESS.

Las complicaciones descritas en los diferentes estudios fueron: hipema 0,1%, hipotonía 0,04%, reposición de cámara anterior 0,02% , contacto con el iris 0,1%, malposición del implante 0,1%, rotación del implante 0,1%, retirada del implante subescleral, 0,02-0,04%, y subconjuntival 0,3%, efusión coroidea 0,1%, necesidad de realizar un needling 0,3%, inyección de antimetabolitos 0,23%, obstrucción del tubo implantado subconjuntival 0,11%, blebitis cuando el dispositivo es intraescleral 0,02% , y erosión de la conjuntiva cuando el dispositivo es subconjuntival 0,11%. Las complicaciones mayores se reducen respecto de la trabeculectomía, pero aparecen nuevas relacionadas con la presencia del dispositivo.

El Ex -PRESS está indicado en pacientes con alto riesgo de sangrado, cuando queremos evitar la realización de una iridectomía, en pacientes con uveítis donde necesitamos reducir y/o evitar la inflamación postoperatoria, y en aquellos pacientes con una hemorragia expulsiva en el ojo contralateral, para evitar la tensión excesiva durante la cirugía. La cirugía es perforante y por lo tanto más agresiva que la cirugía del canal de Schlemm, no estaría indicada en GPAA iniciales, sino en casos más complejos. Los resultados hipotensores a corto plazo son comparables con la trabeculectomía, cuando se usa la MMC, implante intraescleral y se socia a cirugía de catarata. En el momento actual, debemos de ser críticos y cautos con los múltiples estudios publicados que en algunos de ellos los resultados superan a la trabeculectomía.

Viscocanalostomía

Stegmann, describe una serie de 214 ojos, en pacientes de raza africana, con un período de seguimiento a 35 meses. La PIO media al final del estudio fue de $16,9 \pm 8$ mm Hg, lo que supone un 64% de reducción media, y obtiene una presión igual o menor a 22 mmHg, en el 83% de los ojos sin medicación. Sólo observa ampolla conjuntival en el 5% de los pacientes⁴²³.

Drüsedau, presenta un estudio más completo, de 56 ojos con GPAA, intervenidos de viscocanalostomía, presenta resultados a un año de seguimiento. La PIO media observada fue de $17,8 \pm 4$ mm Hg. El 36% de los pacientes, presentó una PIO media por debajo de 21 mmHg, sin tratamientos, y este porcentaje ascendía a un 78% de los pacientes con tratamiento⁴²⁴.

Steinkogler FJ y Hommer A⁴²⁵, muestran los resultados en 55 ojos de 43 pacientes con GPAA, con un tiempo de seguimiento máximo de 31 meses, la PIO observada por debajo de 21 mmHg en el 27% de los ojos sin tratamiento hipotensor, y en un 58% con la adición de terapia hipotensora.

Carassa RG, publica los resultados preliminares en una muestra de 33 pacientes a 10 meses de seguimiento, 4 ojos fueron reconvertidos a trabeculectomía por el fracaso de la técnica. Obtienen una PIO por debajo de 22 mm Hg en el 86% de los pacientes, y por debajo de 16 mmHg en el 79%. En el 20% de las cirugías se produjo una ruptura en la membrana de Descemet, y

en 2 ojos una incarceration del iris en la ventana trabeculo-descemética perforada⁴²⁶.

Janescu-Cuypers, presenta un estudio prospectivo y randomizado, a 8 meses de seguimiento, con un tamaño muestral de 20 ojos. Observa, que en el grupo de la viscocanalostomía, ningún paciente presentaba PIO media por debajo de 21 mmHg sin medicación. En el grupo de la trabeculectomía, el 50% de los pacientes presentaban PIO medias por debajo de 21 mm Hg sin medicación. Por otra parte, los pacientes con tratamiento hipotensor, presentaban PIO por debajo de 21 mmHg en el grupo de viscocanalostomía, un 40%, frente a un 80% en el grupo de trabeculectomía⁴²⁷.

Lüke, realiza un estudio prospectivo, randomizado a un año de seguimiento, en 60 ojos con GPAA. La PIO por debajo de 22 mmHg, sin tratamiento médico hipotensor, se observó en un 30% de los pacientes del grupo de viscocanalostomía y un 57% de los pacientes, en el grupo de trabeculectomía. En los pacientes en tratamiento hipotensor, la PIO por debajo de 22 mmHg se observó en el 57% de los pacientes con viscocanalostomía (tratamiento médico hipotensor medio 1,1 fármacos), frente al 88% de los pacientes, del grupo trabeculectomía (tratamiento médico hipotensor medio de 0,57 fármacos)⁴²⁸. Posteriormente el autor publica los resultados de un estudio prospectivo, randomizado en 49 ojos, con GPAA, sometidos a viscocanalostomía con el posterior implante de SKGEL. En ambos grupos el porcentaje de pacientes con una PIO media por debajo de 22 mmHg, fue similar en los dos grupos con o sin implante reabsorbibles, con y sin

tratamiento hipotensor. La formación de una ampolla de filtración se observó en un 65% de los pacientes con implante, mientras que sólo el 55% por ciento de los pacientes sin implante presentaron ampolla de filtración⁴²⁹.

Los estudios de BMU realizados por Negri-Aranguren, sobre 23 ojos de 19 pacientes controlados mediante viscocanalostomía, muestran la ampolla de filtración en un caso y un área hiporreflectiva supraciliar en dos casos. El éxito se mantiene si el humor acuoso llega al espacio escleral, y logra mantener una cámara escleral⁴³⁰. Roters, estudia 15 ojos operados mediante BMU, con un seguimiento al año de la cirugía. El éxito quirúrgico se obtiene en 6 de los 15 ojos. No observan relación entre el tamaño del lago escleral y la tasa de éxito, pero los ojos con una ruta viable bajo el colgajo escleral o una perforación accidental de la membrana trabeculo-corneal, se asocian con un mayor descenso a largo plazo de la PIO. Se observa la formación de un espacio intraescleral en 13 ojos, 6 de los cuales se mantuvieron sin tratamiento médico hipotensor; ampolla de filtración en 14 ojos; y un área hipoecóica en 6 ojos, de los cuales 3 se mantuvieron sin tratamiento hipotensor⁴³¹.

La viscocanalostomía es una cirugía con una lenta curva de aprendizaje, la obtención de un descenso tensional depende de la formación y funcionamiento de un espacio intraescleral, para lograr la filtración al espacio supracoroideo y subconjuntival. La mayoría de los pacientes requerirán un tratamiento hipotensor y la manipulación conjuntival puede favorecer el fracaso de una trabeculectomía posterior.

Canaloplastia

Ésta técnica quirúrgica surge como una modificación y mejora de la viscocanalostomía, su objetivo no es la formación de una ampolla de filtración, sino evitar el colapso del canal de Schlemm observado en los pacientes afectados de glaucoma. Lewis R.A et⁴³² publica los resultados de un estudio multicéntrico, no randomizado, prospectivo a tres años de seguimiento, con 157 pacientes afectados de GPAA, glaucoma pigmentario, glaucoma pseudoexfoliativo y otros glaucomas, excluyendo aquellos casos con GCAE ó glaucomas tratados con más de dos trabeculoplastias láser. Los resultados se analizan en tres grupos, grupo 1 (n= 157) todos los pacientes, grupo 2 pacientes tratados mediante canaloplastia (n=104, PIO basal $23,5 \pm 5$ mmHg, medicación media de $1,9 \pm 0,8$ fármacos hipotensores), y grupo 3 pacientes tratados de canaloplastia en combinación con cirugía de catarata (n=53, PIO basal $23,5 \pm 5,2$ mm Hg, mediación media de $1,5 \pm 1$ fármaco hipotensor). A los 36 meses de seguimiento, en el grupo 2, encuentran descensos de 8 mm Hg, un descenso porcentual de PIO de 34%, y una reducción en el número de fármacos de 1, frente al grupo 3, que muestra descensos en la PIO algo mayores, de 9,9 mm Hg , lo que supone un descenso porcentual de PIO de un 42%, con una reducción en el número de fármacos hipotensores de 1,2. El éxito de la cirugía fue de un 40% en el grupo 2 y un 78% en el grupo 3, y con 1 ó 2 fármacos, observamos fue de un 95% en el grupo 2, y del 100%, en el grupo 3. Por lo tanto la cirugía de catarata, tiene un efecto positivo en el efecto hipotensor de la canaloplastia. A pesar de que la cirugía tiene una cierta complejidad en la tutorización del canal, el éxito del implante de la sutura

intacanalicular es de un 70% coincidiendo con los resultados de Shingleton B⁴³³. Las complicaciones observadas en el postoperatorio temprano fueron hipema (20%), elevación transitoria de la PIO > 30 mm Hg (6,4%), y sólo 1% de los pacientes presentó hipotonía. En el postoperatorio tardío un 13% de los pacientes desarrollan catarata, un 6,4% presenta PIO > 30 mm Hg, un 2,5% desarrollan una ampolla de filtración y un 0,6% la extrusión de la sutura a través de la malla trabecular.

Griehaber MC et al⁴³⁴, estudian 60 pacientes de raza negra, a los que se les realiza una canaloplastia y tras 36 meses de seguimiento el 77% de los pacientes mantenían PIO media por debajo de 22 mm Hg sin medicación hipotensora, y el 80% con medicación hipotensora.

Klint T et al⁴³⁵, estudian la relación entre la formación de una ampolla de filtración y el éxito quirúrgico de la canaloplastia. Estudian 20 pacientes, no se utilizaron antimetabolitos durante la cirugía ni en el postoperatorio. No encuentran ampollas de filtración en ninguno de los pacientes, excepto un paciente que presentó una ampolla de filtración al ser estudiado mediante biomicroscopía ultrasónica y tomografía óptica computerizada del segmento anterior. Concluyen que la eficacia de la canaloplastia es independiente de la formación de una ampolla de filtración.

Ayyala RS et al⁴³⁶ publican los resultados de un estudio retrospectivo randomizado entre la canaloplastia y la trabeculectomía con MMC, a 12 meses de seguimiento. Encuentran una reducción porcentual de PIO postoperatoria de

un 32% en el grupo de la canaloplastia (n=33 ojos) frente a un 43% en el grupo de la trabeculectomía (n=46 ojos), la reducción media de fármacos hipotensores fue mayor en el grupo de la trabeculectomía.

Koerber NJ et al⁴³⁷, comparan la visconalostomía versus la canaloplastia, en los ojos de 15 pacientes afectados de GPAA. Observan un descenso de PIO a los 18 meses de seguimiento de 12 mm Hg, descenso porcentual de PIO de un 45% en el ojo intervenido de canaloplastia; frente a 8 mm Hg, descenso porcentual de PIO de un 33% en el ojo intervenido de viscocanalostomía. El descenso medio en la medicación fue similar en ambos ojos 1,8 frente a 1,5 fármacos hipotensores respectivamente.

La canaloplastia es una técnica quirúrgica cuya finalidad es el tratamiento del canal de Schlemm, existe una relación positiva entre el grado de distensión de la luz del canal y la eficacia hipotensora⁴³², por otro lado cuando se forma ampolla ésta es más pequeña que en una trabeculectomía convencional. La técnica quirúrgica tiene menos riesgos que la cirugía clásica, no obstante existe una manipulación conjuntival que puede ocasionar el fracaso de una trabeculectomía posterior, que puede ser necesaria especialmente en el postoperatorio temprano de la canaloplastia en el que un 6% de los pacientes pueden presentar picos tensionales por encima de 30 mmHg. Por otro lado son necesarios estudios a largo plazo con un mayor número de casos, para conocer los efectos secundarios de un material extraño en el canal de Schlemm. Por todo lo anterior, estaría indicada en pacientes con mayor riesgo

de endoftalmitis, hemorragia, y alteraciones conjuntivales y/o fracaso de la trabeculectomía en el ojo contralateral.

Los modelos de shunts del canal de Schlemm precursores del micro-stent trabecular iStent de Glaukos[®], el micro-stent trabecular de Spiegel y el Eye-Pass, emplean un tubo de silicona para canalizar el canal de Schlemm. Ambos dispositivos no han logrado obtener descensos tensionales suficientemente eficaces, por lo que no se plantean como una alternativa terapéutica en el momento actual.

El trabectomo

La primera serie de casos publicada fue en México en 2005 por Minckler et al⁴³⁸, posteriormente publica el seguimiento de la serie de casos a 30 meses⁴³⁹, y a 60 meses⁴⁴⁰, el descenso porcentual de PIO sobre la PIO preoperatoria fue de un 40% a los 24 meses (n=46), un 41% a los 36 meses (n=35), y un 35% a los 60 meses (n=2); el descenso porcentual de medicación postoperatoria fue de un 39% (en el preoperatorio, $2,9 \pm 1,30$, que se reduce tras la cirugía a $1,8 \pm 1,4$ fármacos hipotensores). A los 24 meses de seguimiento, el 45% de los pacientes logran una PIO <22 mm Hg y una reducción porcentual de PIO > 20%. Este estudio tiene la limitación que se pierden un gran número de pacientes durante el seguimiento.

Francis et al⁴⁴¹, estudian una serie de casos en 304 pacientes afectados de GPAA, la PIO media preoperatoria fue de $20 \pm 6,3$ mm Hg, con $2,7 \pm 1,1$ fármacos hipotensores, tras la trabeculotomía ab interno mediante trabectomo, encuentran un descenso tensional medio de 3 mm Hg, y un descenso porcentual de PIO del 20% en un 64% de los pacientes al año de seguimiento (n=34 pacientes), la medicación hipotensora se redujo en 1,3 fármacos hipotensores, un descenso porcentual de un 16,5%. Posteriormente, el mismo autor⁴⁴² compara la eficacia de la cirugía de catarata asociada a la trabeculotomía ab interno mediante trabectomo (n=114 pacientes afectados de GPAA y catarata, PIO preoperatoria de 20 ± 6.3 mm Hg), frente a la cirugía de catarata (n=145 pacientes afectados de catarata, PIO preoperatoria de 16 ± 4 mm Hg) a 2 años de seguimiento. Encuentra el grupo de cirugía combinada un descenso de 5 mm Hg, un descenso porcentual de PIO de un 28% , con un descenso de un 40% en el número de fármacos (preoperatorio $2,65 \pm 1,1$ fármacos hipotensores, versus $1,44 \pm 1,29$ fármacos hipotensores). El éxito quirúrgico en el grupo de cirugía combinada fue de un 80%, frente a 46%. El autor no especifica si el grupo control padecía GPAA y el número de fármacos hipotensores, por lo que se deduce que son pacientes sanos.

Jea y et al⁴⁴³, estudian la eficacia de la trabeculectomía en los pacientes intervenidos de trabeculotomía ab-interno, frente a pacientes intervenidos de trabeculectomía sin cirugía de glaucoma previa. Encuentran una tasa de éxito quirúrgico similar en los dos grupos a los 2 años de seguimiento, de un 60% y un 55% respectivamente.

La cirugía filtrante o una trabeculoplastia láser fracasadas, no interfieren en la eficacia hipotensora de la trabeculotomía ab-interno mediante trabectomo. (Datos no publicados de NeoMedix Inc).

Jordan JF et al⁴⁴⁴, encuentran resultados similares al resto de los autores tras la realización de la trabeculotomía ab-interno mediante el trabectomo, entre 30-35% de descenso porcentual de PIO con una reducción del 50% en la medicación hipotensora.

Las complicaciones descritas han sido de menor riesgo que la trabeculectomía, la más frecuente presente en un 80% de las cirugías es el reflujo de sangre a través del canal de Schlemm, que se resuelve en varios días, la ciclodíalisis inadvertida que ocurre en un 0,2% de los pacientes, y el cirujano deberá ser cuidadoso en la manipulación del terminal para evitar tocar el iris, el cristalino y la membrana de Descemet.

Parece que el trabectomo, ofrece avances en la cirugía del ángulo tanto en niños como en adultos, pues incluye la eliminación de la pared interna del canal de Schlemm y la aspiración de los detritus de tejido que se generan, reduciendo el estímulo inflamatorio y el proceso de cicatrización del tejido coagulado⁴⁴⁵.

Trabeculectomía ab interno mediante láser excímer

La trabeculotomía mediante láser excímer en los pacientes con GPAA y catarata, obtiene los mismos descensos tensionales que la cirugía de catarata⁴⁴⁶. Babighian et al⁴⁴⁷, comparan el efecto hipotensor de la trabeculotomía mediante láser excímer y la trabeculoplastia selectiva, observando un descenso tensional similar en ambos grupos a 24 meses de seguimiento.

Implante intracanalicular Hydrus[®]

Tezt M (Comunicación científica, ESCRS 2011, Viena) presentó los primeros resultados del estudio HYDRUS I en el que han participado seis centros, este estudio analiza la eficacia hipotensora en pacientes con glaucoma, el estudio prospectivo y aleatorizado, incluye 98 pacientes diagnosticados de glaucoma moderado, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, el primer grupo los pacientes fueron únicamente intervenidos con el implante intracanalicular (n=44 ojos) con una PIO basal de $21,8 \pm 4,5$ mm Hg con 1,4 fármacos hipotensores, y el segundo grupo realizó una cirugía combinada a la extracción de la catarata (n= 54 ojos), en el que se inserta el implante intracanalicular al final de la cirugía, PIO basal de $21,4 \pm 4,8$ mm Hg con 2,4 fármacos hipotensores. Los resultados a 3 meses de seguimiento muestran un descenso tensional de 5,8 mmHg en el grupo del implante intracanalicular y de 6 mmHg en el grupo de cirugía combinada, por otro lado el descenso en el número de fármacos hipotensores fue de 1 fármaco en el grupo

del implante intracanalicular y 2,2 fármacos en el grupo de la cirugía combinada, además el 85% de los pacientes en el grupo del implante intracanalicular y el 70% en el grupo de la cirugía combinada se mantuvieron sin medicación hipotensora. Las complicaciones descritas en el postoperatorio fueron iritis en un 4,2% de los pacientes y hipema en el 15,5% de los pacientes. Los primeros resultados son prometedores pero un mayor tiempo de seguimiento es necesario para conocer la eficacia a largo plazo del implante intracanalicular. Actualmente se está desarrollando el estudio multicéntrico HYDRUS II, el primer implante se ha realizado en Madrid.

Camras L et al estudian el efecto en Ct del implante intracanalicular Hydrus en segmentos anteriores de ojos humanos cadáver sanos de donantes entre 47 y 80 años, realizan una medición durante 40 minutos a diferentes presiones 10, 20, 30 y 40 mmHg, y encuentran un incremento de Ct de 0,22 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmg}$ en el grupo con un implante intracanalicular (n=9 ojos, Ct media basal 0,24 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmg}$) lo que supone un incremento en Ct de un 95%, frente a una ausencia de cambio sobre la medición inicial o basal en Ct en los segmentos anteriores control (n=6 ojos, Ct media basal 0,24 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmg}$)(Camras L et al. IOVS 2011; 249: ARVO E-Abstract 2069).

SOLX-Gold Shunt

Su mecanismo de acción nada tiene que ver con los tratamientos anteriores, sin embargo a diferencia de los anteriores apuesta por incrementar la vía uveoescleral, siendo único en este aspecto, otra novedad es la

posibilidad de regular el flujo a través del dispositivo en el postoperatorio mediante láser. Hay muy poca bibliografía publicada, Melaned et al⁴⁴⁸, publican un estudio comparativo de una serie de 38 casos, a 12 meses de seguimiento, se incluyeron pacientes con GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo, glaucoma pigmentario, y glaucoma secundario a uveitis, la PIO media basal inicial fue de $27,6 \pm 5$ mmHg con 2 ± 1 medicación hipotensora, tras el implante en el bolsillo escleral, se observan descensos de 9,4 mm Hg, lo que supone un descenso porcentual de un 34%, y el 78% de los pacientes presentaban PIO entre 5 y 22 mmHg. El fracaso del dispositivo es debido a una reacción fibrótica, que encapsula el dispositivo en el espacio supracoroideo, impidiendo el flujo a través del mismo. Parece que el dispositivo es eficaz, pero se necesitan realizar más estudios para conocer mejor la eficacia hipotensora, y realizar mejoras en el dispositivo para mejorar su rendimiento.

Implante CyPass[®] micro-stent, su eficacia en humanos está siendo evaluada mediante ensayos clínicos controlados en pacientes con glaucoma, así el ensayo clínico multicéntrico COMPASS que se inició en 2010, estudia la eficacia del micro-stent supracoroideo asociado a cirugía de cataratas.

Finalmente, cuando el resto de las alternativas terapéuticas ha fracasado los dispositivos de drenaje, son una opción para preservar la visión y mantener un control tensional óptimo. Revisando la literatura encontramos que los DDG obtienen descensos de PIO menores de 21 mm Hg en un 60-70% de los pacientes, con un periodo de seguimiento de entre 12-44 meses. El riesgo de complicaciones es elevado aunque la severidad de la patología glaucomatosa y

la situación ocular de base de un paciente al que se implanta un DDG es más grave que los pacientes sometidos a trabeculectomía. Tras implantar un DDG nos podemos encontrar con atalamia (presente en un 3-27% de los casos), desprendimiento coroideo (presente en un 7-33% de los casos), hipema (presente en un 0-11% de los casos), alteración de la motilidad ocular extrínseca (presente en un 0,5-3% de los casos), extrusión del DDG (presente en un 0,5-4,3% de los casos), descompensación endoteliales (presente en un 3,5-14% de los casos), ampolla encapsulada (presente en un 1,3-3,5% de los casos), y ptisis bulbi (presente en un 0-4% de los casos)⁴⁴⁹. Entre los factores que conducen al fracaso del implante destacan la formación de una ampolla encapsulada en fases precoces del postoperatorio y la fibrosis de la ampolla a medio o largo plazo. Esta última constituye en realidad una respuesta fisiológica a la introducción de un material extraño y parece ser la causa fundamental del fracaso a largo plazo de estos implantes⁴⁵⁰. Las principales limitaciones de los implantes de drenaje actuales son un diseño subóptimo, unos biomateriales no idóneos, y la falta de un método adecuado de control de la fibrosis alrededor del cuerpo del implante.

El objetivo fundamental del tratamiento del glaucoma es el descenso tensional, actualmente, existen múltiples opciones terapéuticas, por lo que es posible la personalización del tratamiento hipotensor en función de las necesidades y las demandas de cada paciente. El diagnóstico del glaucoma, se realiza en estadios cada vez más precoces, la edad del paciente es menor, especialmente en HTO con o sin antecedentes personales de glaucoma, y el

paciente aún está en edad laboral, deberemos facilitar el cumplimiento y minimizar los efectos adversos del tratamiento médico. La cirugía filtrante penetrante o no, con o sin la utilización de agentes antimetabólicos, para formar una ampolla de filtración, es la técnica de elección en los glaucomas avanzados. En los estadios iniciales y moderados, el tratamiento médico se presenta como la primera opción terapéutica, sin embargo no está exento de efectos adversos a nivel local pudiendo disminuir la eficacia hipotensora de la cirugía filtrante y existe un porcentaje elevado de pacientes no cumplidores, mayor a medida que aumenta el disconfort y los efectos locales adversos que se incrementan con el tiempo de uso, y la edad del paciente.

El uso tópico prolongado de fármacos y concretamente de antiglaucomatosos produce importantes cambios en la superficie ocular (SO), que oscilan desde molestias subjetivas leves a cuadros severos de pseudopneumatoide⁴⁵¹. Frecuentemente determinan cierto grado de inflamación conjuntival, en ocasiones subclínica, que puede dar lugar a fibrosis subconjuntival, que es la causa más frecuente de cicatrización de la ampolla y, por tanto, de fracaso de la trabeculectomía⁴⁵², por ello el uso prolongado de fármacos antiglaucomatosos tópicos es uno de los principales factores de riesgo de fracaso de la cirugía filtrante. La mayoría de los estudios han sido realizados con fármacos antiglaucomatosos con conservantes, y el papel tóxico sobre la SO de éstos últimos parece claro. El cloruro de benzalconio (BAK) por sí solo produce toxicidad acumulativa sobre la SO. Diferentes productos activos con cloruro de benzalconio BAK (timolol, dorzolamida y latanoprost) inducen un grado similar de metaplasia escamosa. El uso de combinaciones fijas

(latanoprost-timolol una vez al día, y dorzolamida-timolol dos veces día) produce un grado mayor de metaplasia escamosa, por lo que además del conservante, los principios activos pueden contribuir a la toxicidad de la SO⁴⁵³.

Por otra parte también se han encontrado alteraciones a nivel del trabeculum, que indican la presencia de una inflamación crónica en la malla trabecular. Así, Badouin refiere que en el trabeculum de pacientes trabeculectomizados aparecen un mayor número de fibroblastos en los casos que habían sido tratados de forma prolongada con antiglaucomatosos, respecto a pacientes sometidos a trabeculectomía primaria. A nivel experimental, el BAK induce estrés oxidativo, muerte celular e inhibe el crecimiento de las células de la malla trabecular, incluso a dosis muy bajas. Una gota de colirio con BAK, determina niveles medibles del mismo en conjuntiva hasta 6 días después de su instilación, por lo que algunos autores postulan que pueda tener una acción sobre tejidos más profundos y contribuir a la senescencia de la malla trabecular⁴⁵².

El fracaso de la cirugía filtrante se origina en la mayoría de los casos por una respuesta fibroblástica conjuntival a nivel de la ampolla en los primeros meses tras la cirugía. El principal factor de riesgo de fracaso de la trabeculectomía es el número de años acumulado de tratamiento antiglaucomatoso ^{454,455}. En el momento actual más del 50% de los pacientes glaucomatosos requieren dos o más fármacos para el control de su glaucoma, y que la mayoría de los disponibles llevan BAK.

Así pues la cirugía mínimamente invasiva surge como una nueva opción terapéutica en el tratamiento de estadios iniciales y moderados del glaucoma y la HTO. Los diversos estudios clínicos muestran que el micro-stent trabecular iStent de Gaukos[®] es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del glaucoma y la HTO, este trabajo demuestra los cambios observados en la dinámica del humor acuoso tras el implante de dos micro-stents trabeculares al final de la cirugía de catarata y su repercusión en la PIO y en el tratamiento hipotensor. Actualmente un nuevo dispositivo trabecular está en fase de estudio, es el modelo Glaukos[®] GTS 400 modelo G2, con un diámetro externo mayor que G1 (300µm frente a 180µm) carece del extremo distal que se aloja en el canal de Schlemm, actúa como un verdadero bypass trabecular, sin provocar distensión de la pared interna del canal de Schlemm que proporciona el modelo G1 (Figura 96).

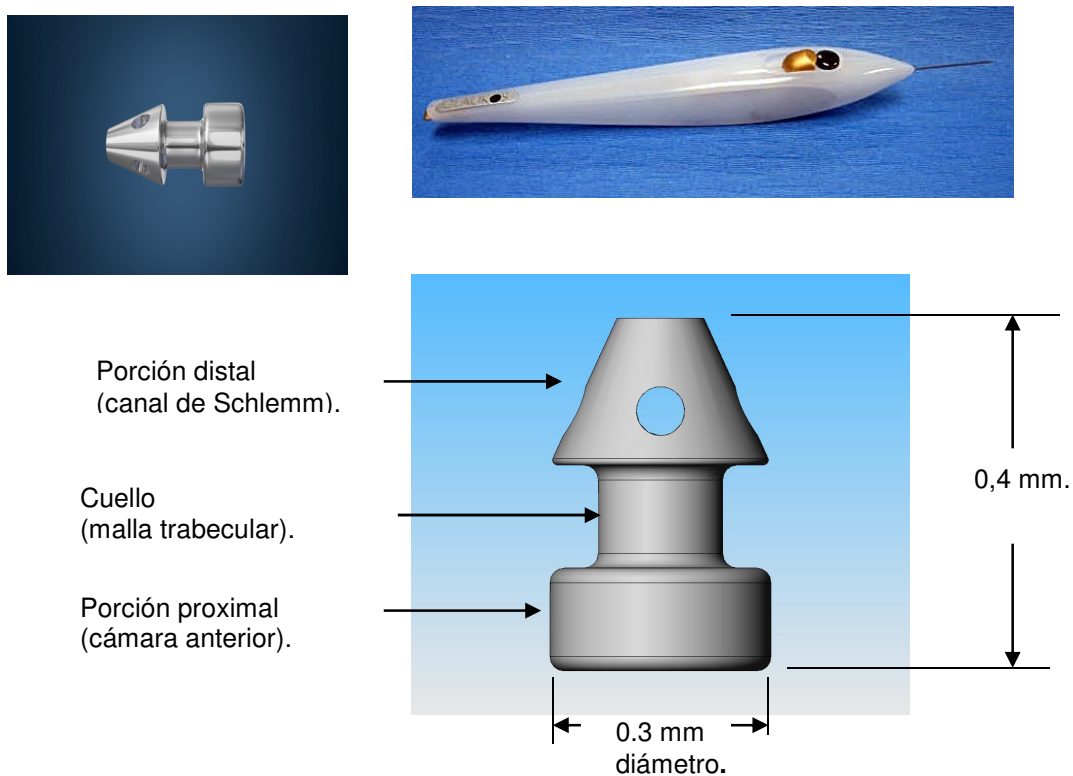


Figura 96.- El implante Glaukos GTS 400.

Los primeros resultados tras el implante de un único micro-stent trabecular al final de la cirugía de catarata a un año de seguimiento en 20 pacientes con catarata y glaucoma (GPAA, GPSX y HTO) fueron evaluados mediante un estudio de evaluación clínica, no aleatorizado, desarrollado en el Hospital Clínico de Madrid, se objetivaron descensos de $9,4 \pm 3$ mm Hg, un descenso porcentual de un 36% sobre la PIO basal preoperatoria tras someter a los pacientes a un periodo de lavado, y la reducción de $1 \pm 0,8$ fármacos hipotensores. Al final del seguimiento el 75% de los pacientes se mantenían sin medicación hipotensora. Estos primeros resultados parecen prometedores, aunque se necesitan más estudios.

Actualmente otras opciones comparables al micro-stent trabecular, que reducen la PIO sin la necesidad de la formación de una ampolla conjuntival son la trabeculoplastia láser y el trabectomo. La trabeculoplastia pierde eficacia a largo plazo, y el trabectomo tiene también un mayor riesgo de fracaso a largo plazo debido a la cicatrización. Los estudios publicados a largo plazo hasta la fecha, pierden gran cantidad de pacientes durante el seguimiento. La canaloplastia reduce el riesgo quirúrgico pero la técnica es altamente compleja, y la manipulación conjuntival a pesar de no formar ampolla, reduce el éxito de una cirugía clásica. Finalmente comentar que el Ex_PRESS simplifica la cirugía clásica, pero es más agresivo y menos seguro, que las técnicas anteriormente comentadas, supone un avance en pacientes con problemas de coagulación e inflamación, pero debemos ser objetivos y críticos con los nuevos estudios publicados, que reflejan que este dispositivo supera en

eficacia hipotensora al tratamiento “gold standart” del glaucoma, la trabeculectomía.

Se necesitan nuevos estudios para evidenciar la eficacia del micro-stent trabecular Glaukos[®] a largo plazo, además de objetivar el porcentaje de flujo a través del micro-stent y si se genera un flujo circunferencial en el canal de Schlemm. Los estudios publicados de los nuevos dispositivos o alternativas quirúrgicas a la cirugía clásica, tienen un nivel de evidencia científica grado III según la escala de la Academia Americana de Oftalmología, por lo que son necesarios nuevos estudios aleatorizados de casos y controles, con un mayor tamaño muestral y un periodo de seguimiento más largo.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de nuestro trabajo podemos afirmar:

- 1.- El micro-stent trabecular iStent de Galukos[®] en combinación con la cirugía de catarata incrementa la facilidad de salida del humor acuoso (Ct).
- 2.- La tasa de producción de humor acuoso (F) se incrementa de forma similar tras la cirugía en ambos grupos a lo largo del seguimiento.
- 3.- El micro-stent trabecular iStent de Galukos[®] en combinación con la cirugía de catarata obtiene un descenso significativo tensional en pacientes con GPAA e HTO.
- 4.- El implante de dos micro-stents trabeculares parece ser más eficaz a corto plazo en el incremento de Ct y el descenso tensional.
- 5.- El descenso en la medicación hipotensora fue significativo.
- 6.- Tras la cirugía de catarata se observa un incremento transitorio en Ct y un descenso en la PIO.
- 7.- En esta serie se observa una posible relación positiva entre la PIO media preoperatoria y los valores de Ct al año de la cirugía.

8.- En esta serie no se encuentra ninguna relación entre el grado de afectación de la enfermedad y los cambios observados en la dinámica del humor acuoso y los descensos tensionales.

9.- No se observa un descenso adicional de densidad celular endotelial en pacientes operados de catarata e implantación de micro-stent trabecular respecto a aquellos intervenidos de catarata de forma aislada.

10.- No se produce un aumento adicional del tamaño celular endotelial medio en pacientes intervenidos de catarata e implantación de micro-stent respecto a los intervenidos de catarata de forma aislada.

11.- No se produce una variación significativa en el coeficiente de variación del área celular en pacientes intervenidos de catarata e implantación de micro-stent ni tampoco en aquellos intervenidos de catarata de forma aislada.

12.-Existe un incremento en el volumen, la profundidad y el ángulo de la cámara anterior, tras la cirugía de catarata con o sin implante del micro-stent trabecular iStent de Gaukos®.

13.- En esta serie el 90% de las cirugías fueron evaluadas por los cirujanos como fáciles o dificultad normal.

14.- En esta serie no se han producido complicaciones graves: blebitis y endoftalmitis secundaria a ésta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 . – García-Feijoó J, García-Sánchez J: Glaucoma. Editores Médicos S.A. Madrid 1999; pag 5.
- 2 . – Leydhecker W. Los glaucomas en la práctica. Edit Toray S.A. 4ª Edición. Barcelona 1984; pag 7.
- 3 . - Cioff GA. Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 (suppl 3): S325-29.
- 4 . - Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8:212-219.
- 13.- Perry VH, Oehler R, Cowley A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*. 1984; 12: 1101-1123.
- 5 . - Penderson JE, Gaasterland DE, MacLellan HM. Uveoscleral aqueous outflow in the rhesus monkey: importance of uveal reabsorption. *Invest Vis Sci* 1977;16:1008.
- 6 . - Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas de Oftalmología. Madrid: Mosby /Doyma; 1993.
- 7 . - Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*, 1996;80:389-93.
- 8 . - Thyefolrs B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organization*, 1994; 72: 323-6.
- 9 . - Leske Mc. The epidemiology of open-angle glaucoma. A review. *Am J Ophthalmol*, 1983; 11: 166-91.
- 10 . - Bengston B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 1981;65:46-49.
- 11 . - Fraser SG. "Epidemilogy of open angle glaucoma". In: Hitchings R. "Glacoma".Editorial BMJ. 2000. Capítulo 2. Pág 9 – 21.
- 12 . - Gestal JJ. Minusvalías físicas, mentales y sensoriales. En Piédrola G editor.Medicina preventiva y salud pública. Barcelona Salvat, 1991: 978-1008.
- 13 . – Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: review. *Am J Epidemiol* 1983; 118:166-191.

14 . – Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-713.

15 . – Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1090-1095.

16 . – Brogliatti B, Rigault R, Palanza L, Savio E, Rolle T, Fea A, Boggio Merlo S. Intraocular pressure and progression of visual field damage. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002; 236:26-27.

17 . – Arsani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large Diurnal Fluctuations in Intraocular Pressure are an Independent Risk Factor in Patients With Glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9:134-142.

18 . – Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heder DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-720.

19 . – Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 48-56.

20 . – Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-1635.

21 . – Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-1953.

22 . – Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmology* 2005; 112: 386-390.

23 . – Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between the glaucoma and myopia: the blue mountains eye study. *Ophthalmology* 1999; 106:2010-2015.

24 . – Daubs J, Crick R. Effect of refractive error on the risk of ocular hypertension and open angle glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1981; 1011:121-126.

-
- 25 . - Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 61 – 69.
- 26 . - Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1105.
- 27 . - Millar C, Kaufman PL. Aqueous humor: secretion and dynamics. *Duane's foundations of clinical ophthalmology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2004.
- 28 . - Penderson JE, Gaasterland DE, MacLellan HM. Uveoscleral aqueous outflow in the rhesus monkey: importance of uveal reabsorption. *Invest Vis Sci* 1977;16:1008.
- 29 . - Bill A. Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res* 1966;5:45-51.
- 30 . - Gabelt BT, Kaufman PL. Uveoscleral outflow decreases in old rhesus monkeys. *IOVS* 2000, 40:ARVO S-Abstract 253.
- 31 . - Bill A. Conventional and uveo-escleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids. New York: Alan R Liss; 1989;417-427.
32. - Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Aqueous humor dynamics in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5198-5173.
- 33 . - Weinreb RN. Uveoscleral outflow: the other outflow pathway. *J Glaucoma* 2000;9:343-345.
- 34 . - Weinreb RN, Toris CBA, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002;47:S53-S64.
- 35 . - Goldmann H. Über fluorescein in der menschlichen Vorderkammer. Das Kammerwasser-Minutenvolumen des Menschen. *Ophthalmologica* 1950;119:65.
36. – Bill A, Phillips CI. Uveoscleral Drainage of Aqueous Humour in Human Eyes. *Exp Eye Res*. 1971; 12: 275-281.
- 37 . - Toris CB, Yablonski ME, Wang Yun-Liang, Camras CB: Aqueous humor dynamics in aging human eyes. *Am J Ophthalmol* 1999;127:407- 412.
- 38 . - Gabelt BT, Kaufman PL. Uveoscleral outflow decreases in old rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;40ARVO:Abstract S-253.
- 39 . – Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 1975;55:383.

-
- 40 . – Sëidel E. Weitre experimentelle untersuchungen über die quelle und den verlauf der introkulären saftsrömung:XII. Metteilung. Über den manometrischen nachweis des physiologischen druckgefalles zwishen vorderkammer und Schlemmshen kanal. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1921;107:101.
- 41 . – Bill A. The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation. Exp Eye Res 1973;16:287.
- 42 . – Moses RA, Grodzki WJ Jr, Carras PL. Pseudofacility. Arch Ophthalmol 1985;103:1653.
- 43 . - Kupfer C, Sanderson P. Determination of pseudofacility in the eye of man. Arch Ophthalmol 1968;80:194.
- 44 . - Brubaker RF. Measurement of aqueous flow by fluorophotometry. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, Eds. The glaucomas. St Louis: Mosby 1989:p-p 337.
- 45 . - Krause U, Raunio V. Proteins of the normal human aqueous humor. Ophthalmologica 1969;159:178-185.
- 46 . - Gabelt BT, Kaufman PL. Hidrodinámica del humor acuoso. Kaufman PL, Alm A. Adler, Fisiología del ojo. Madrid, Elsevier, 2004: 237-289.
- 47 . – Cioffi GA, Alm G, Alm A. Circulación ocular. Kaufman PL, Alm A. Adler, Fisiología del ojo. Madrid, Elsevier, 2004: 753-756.
- 48 . - Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Ciliary body and posterior chamber. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE, Histology of the human eye. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
49. – Raviola G. The structural basis of the blood-ocular barriers. Exp Eye Res, 1977;25: 27-63.
- 50 . – Bryson JM, Wolter JR, O´Keefe NT. Ganglion cells in the human ciliary body. Arch Ophthalmol 1966:57- 60.
- 51 . - Bill A. Effects of longstanding stepwise increments in eye pressure on the rate of aqueous humor formation in primate. Exp Eye Res,1971:184-193.
- 52 . - Bill A. The effect of ocular hypertension caused by red cells on the rate of formation of aqueous humor. Invest Ophthalmol, 1968:162-168.
- 53 . - Toris C, Pederson JE. Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987;28:477-481.
- 54 . - Kaufman PL, Crawford K, Gabelt BT. The effects of prostaglandins on aqueous humor dynamics. Kooner KS, Zimmerman TJ. New ophthalmic drugs.Philadelphia, WB Saunders, 1989.

-
- 55 . – Kaufman PL. Pressure-dependent outflow. Ritch R, Shields MB, Krupin T. The glaucomas. St Louis, Mosby, 1996.
56. – Bárány EH. The liver-like anion transport system in rabbit kidney, uvea and choroid plexus. II. Efficiency of acidic drugs and other anions as inhibitors. *Acta Physiol Scand.* 1973;88:491-504.
- 57 . - Bárány EH. The liver-like anion transport system in rabbit kidney, uvea, and choroid plexus. I. Selectivity of some inhibitors, direction of transport, possible physiological substrates. *Acta Physiol Scand* 1973;88:412-429.
- 58 . – Becker B. Iodide transport by the rabbit eye. *Am J Physiol* 1962;200:804-806.
- 59 . – Ehinger B. Distribution of adrenergic nerves in the eye and some related structures in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1966;66:123-128.
- 60 . - A comparative study of the adrenergic nerves to the anterior eye segment of some primates. *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1971;116:157-177.
- 61 . - Yamamoto R, Bredt DS, Snyder SH, Stone RA. The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia. *Neuroscience* 1993;54:189-200.
- 62 .-Flügel C, Tamm ER, Mayers B, Lutjen-Drecoll E. Species differences in choroidal vasodilative innervation: evidence for specific intrinsic nitrergic and VIP-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:592-599.
- 63 . – Bill A, Nilsson SF. Control of ocular blood flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:S96,1985.
- 64 . – Bill A. Effects of norepinephrine, isoproterenol and sympathetic stimulation on aqueous humour dynamics in vervet monkeys. *Exp Eye Res.* 1970;10:31-46.
- 65 . – Macri F, Cevario SJ. A possible vascular mechanism for the inhibition of aqueous humor formation by ouabain and acetazolamide. *Exp Eye Res.* 1975;20:563-569.
- 66 . – Wentworth WO, Brubaker RF. Aqueous humor dynamics in a series of patients with third neuron Horner's syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981 Sep;92:407-415.
- 67 . – Larson RS, Brubaker RF. Isoproterenol stimulates aqueous flow in humans with Horner's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:621-625.
- 68 . –Bonomi L, DiComite P. Outflow facility after guanethidine sulphate administration. *Arch Ophthalmol* 1967;78:337-340.

-
- 69 . – Alm A, Bill A, Young FA. The effects of pilocarpine and neostigmine on the blood flow through the anterior uvea in monkeys:a study with radioactively labelled microspheres. *Exp Eye Res* 1973;15:31-36.
- 70 . – Bill A. Autonomic control of uveal blood flow. *Acta Physiol Scand* 1962;56:70-81.
- 71 . – Wilke K. Early effects of epinephrine and pilocarpine on the intraocular pressure and yhe episcleral venous pressure in the normal human eye. *Acta Ophthalmol* 1974;52:231-241.
- 72 . - Anderson L, Wilson WS. Inhibition by indomethacin of the increased facility of outflow induced by adrenalina. *Exp Eye Res.* 1990;50:119-126.
- 73 . - Townsend DJ, Brubaker RF. Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:256-266.
- 74 . - Schenker HI, Yablonski ME, Podos SM, Linder L. Fluorophotometric study of epinephrine and timolol in human subjects. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1212-1216.
- 75 . - Allen RC, Hertzmark E, Walker AM, Epstein DL. A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*,1986;101:535-541.
- 76 . – Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32:3145-3166.
- 77 . - Wan XL, Sears J, Chen S, Sears M. Circadian aqueous flow mediated by beta-arrestin induced homologous desensitization. *Exp Eye Res*, 1997;64:1005-1011.
- 78 . - Topper JE, Brubaker RF. Effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985;26:1315-1319.
- 79 . - Rittig MG, Licht K, Funk RH. Innervation of the ciliary process vasculature and epithelium by nerve fibers containing catecholamines and neuropeptide Y. *Ophthalmic Res*, 1993;25:108-118.
- 80 . - Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH. Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. *Am J Ophthalmol.* 1990 May 15;109(5):511-517.
- 81 . - MacCumber MW, Ross CA, Glaser BM, Snyder SH. Endothelin: visualization of mRNAs by in situ hybridization provides evidence for local action. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989;86:7285-7289.

-
- 82 . - Jacob E, FitzSimon JS, Brubaker RF. Combined corticosteroid and catecholamine stimulation of aqueous humor flow. *Ophthalmology*. 1996;103:1303-1308.
- 83 . - Lee DA, Brubaker RF. Effect of phenylephrine on aqueous humor flow. *Curr Eye Res*. 1982;2:89-92.
- 84 . - Lee DA, Brubaker RF, Nagataki S. Effect of thymoxamine on aqueous humor formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:805-811.
- 85 . - Higgins RG, Brubaker RF. Acute effect of epinephrine on aqueous humor formation in the timolol-treated normal eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1980;19:420-423.
- 86 . - Thomas JV, Epstein DL. Timolol and epinephrine in primary open angle glaucoma. Transient additive effect. *Arch Ophthalmol*, 1981;99:91-95.
- 87 . - Gharagozloo NZ, Relf SJ, Brubaker RF. Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO 2145). *Ophthalmology*, 1988;95:1217-1220.
88. - Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp Eye Res*, 1984 Mar;38:239-246.
- 89 . - Jin Y, Verstappen A, Yorio T. Characterization of alpha 2-adrenoceptor binding sites in rabbit ciliary body membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:2500-2508.
90. - Liu JH, Gallar J. In vivo cAMP level in rabbit iris-ciliary body after topical epinephrine treatment. *Curr Eye Res*, 1996;15:1025-1032.
- 91 . - Maus TL, Nau C, Brubaker RF. Comparison of the early effects of brimonidine and apraclonidine as topical ocular hypotensive agents. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:586-591.
- 92.- Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology*, 1995;102:456-461.
93. - Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:1514-1517.
94. - Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:8-14.

-
95. - The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:429-440.
96. - Toris CB, Yablonski ME, Camras CB: Uveoscleral outflow and outflow facility are reduced in ocular hypertensive patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:S489.
97. - Schottenstein EM. Intraocular pressure. In Ritch R, Shields MB, Krupin T Eds. *The glaucomas*. St Louis: Mosby 1989;pp 301-17.
98. - Lütjen-Drecoll E. Functional morphology of the trabecular meshwork in primate eyes. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18:91-119.
99. - Lütjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW. Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1981;21:563-573.
100. - Ethier CR, Kamm RD, Palaszewski BA, Johnson MC, Richardson TM. Calculations of flow resistance in the juxtacanalicular meshwork. *Invest Vis Sci* 1986;27:1741-1750.
101. - Bill A, Svedbergh B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm--an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1972;50:295-320.
102. - Inomata H, Bill A. Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). An electron microscopic study. *Am J Ophthalmol*, 1972;73:760-789.
103. - Richardson TM. Distribution of glycosaminoglycans in the aqueous outflow system of the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982;22:319-329.
104. - Francois J. The importance of the mucopolysaccharides in intraocular pressure regulation. *Invest Ophthalmol*, 1975;14:173-176.
105. - Polansky JR, Wood IS, Maglio MT, Alvarado JA. Trabecular meshwork cell culture in glaucoma research: evaluation of biological activity and structural properties of human trabecular cells in vitro. *Ophthalmology*, 1984;91:580-595.
106. - Rohen JW, Futa R, Lutjen-Drecoll E. The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1981;21:574-585.
107. - Svedbergh B. Effects of artificial intraocular pressure elevation on the outflow facility and the ultrastructure of the chamber angle in the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1974;52(6):829-846.
108. - Svedbergh B. Ultrastructure of the chamber angle after a short period of high intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1974;123:15-16.

-
109. - Johnson DH. The effect of cytochalasin D on outflow facility and the trabecular meshwork of the human eye in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997;38(13):2790-2799.
110. - Johnson DH, Bahler CK. Heparitinase increases outflow facility in the human eye. *IOVS* 1999; abstract 40:ARVO S-504.
111. - Grierson I, Lee WR, Abraham S. A light microscopic study of the effects of testicular hyaluronidase on the outflow system of a baboon (*Papio cynocephalus*). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:356-360.
112. - Parc CE, Johnson DH, Brilakis HS. Giant vacuoles are found preferentially near collector channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2984-2990.
113. - Camp JJ, Hann CR, Johnson DH, Tarara JE, Robb RA. Three-dimensional reconstruction of aqueous channels in human trabecular meshwork using light microscopy and confocal microscopy. *Scanning*. 1997;19:258-263.
114. - Johnstone MA, Grant WG. Pressure-dependent changes in structures of the aqueous outflow system of human and monkey eyes. *Am J Ophthalmol*. 1973;75:365-383.
115. - Grierson I, Lee WR. Pressure effects on flow channels in the lining endothelium of Schlemm's canal. A quantitative study by transmission electron microscopy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978;56:935-952.
116. - Fink AI, Felix MD, Fletcher RC. Schlemm's canal and adjacent structures in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol*. 1972 Nov;74(5):893-906.
117. - Thipathi RC. The functional morphology of the outflow systems of ocular and cerebrospinal fluids. *Exp Eye Res*. 1977;25 Suppl:65-116.
118. - Johnson M, Shapiro A, Ethier CR, Kamm RD. Modulation of outflow resistance by the pores of the inner wall endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:1670-1675.
119. - Sit AJ, Coloma FM, Ethier CR, Johnson M. Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1517-1525.
120. - Ethier CR, Coloma FM, Sit AJ, Johnson M. Two pore types in the inner-wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39:2041-2048.
121. - Sabanay I, Gabelt BT, Tian B, Kaufman PL, Geiger B. H-7 effects on the structure and fluid conductance of monkey trabecular meshwork. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:955-962.

-
122. - Ye W, Gong H, Sit A, Johnson M, Freddo TF. Interendothelial junctions in normal human Schlemm's canal respond to changes in pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997;38:2460-2468.
123. - Lutjen-Drecoll E, Shimizu T, Rohrbach M, Rohen JW. Quantitative analysis of 'plaque material' between ciliary muscle tips in normal- and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res*. 1986;42:457-465.
124. - Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology*. 1984;91:564-579.
125. – Grierson I. The effects of age and antiglaucoma drugs on the meshwork cell population. *Res Clin Forum*, 1982; 4:69.
126. - Lutjen-Drecoll E, Kufman PL. Morphological changes in primate aqueous humor formation and drainage tissues after long-term treatment with antiglaucoma drugs. *J Glaucoma*,1993; 2:316.
127. - Lutjen E. Histometric studies on the ciliary muscle in primates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1966 1;171:121-133.
128. - Bárány EH. The immediate effect on outflow resistance of intravenous pilocarpine in the vervet monkey. *Invest Ophthalmol*,1967;6:373.
129. -Kaufman PL, Barany EH. Residual pilocarpine effects on outflow facility after ciliary muscle disinsertion in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol*,1976;15:558-561.
- 130.- Kaufman PL, Barany EH. Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol*, 1976 Oct;15:793-807.
131. - Selbach JM, Gottanka J, Wittmann M, Lütjen-Drecoll E. Efferent and afferent innervation of primate trabecular meshwork and scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:2184-2191.
132. - Tamm ER, Flugel C, Stefani FH, Lutjen-Drecoll E. Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptors in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994 Mar;35:1157-1166.
- 133.- Gupta N, Drance SM, McAllister R, Prasad S, Rootman J, Cynader MS. Localization of M3 muscarinic receptor subtype and mRNA in the human eye. *Ophthalmic Res*,1994;26:207-213.
- 134.- de Kater AW, Shahsafaei A, Epstein DL. Localization of smooth muscle and nonmuscle actin isoforms in the human aqueous outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1992;33:424-429.

-
- 135.- Coroneo MT, Korbmayer C, Flugel C, Stiemer B, Lutjen-Drecoll E, Wiederholt M. Electrical and morphological evidence for heterogeneous populations of cultured bovine trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*, 1991 Apr;52:375-388.
136. - de Kater AW, Spurr-Michaud SJ, Gipson IK. Localization of smooth muscle myosin-containing cells in the aqueous outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990;31:347-353.
- 137.- Pang IH, Shade DL, Clark AF, Steely HT, DeSantis L. Preliminary characterization of a transformed cell strain derived from human trabecular meshwork. *Curr Eye Res*, 1994;13:51-63
138. - Lepple-Wienhues A, Rauch R, Clark AF, Grassmann A, Berweck S, Wiederholt M. Electrophysiological properties of cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*, 1994 Sep;59:305-311.
139. - Lepple-Wienhues A, Stahl F, Wiederholt M. Differential smooth muscle-like contractile properties of trabecular meshwork and ciliary muscle. *Exp Eye Res*, 1991;53:33-38.
140. – Barany EH. In vitro uptake of bile acids by choroid plexus, kidney cortex and anterior uvea. I. The iodipamide-sensitive transport systems in the rabbit. *Acta Physiol Scand*, 1975;93:250-268.
141. - Wiederholt M, Schafer R, Wagner U, Lepple-Wienhues A. Contractile response of the isolated trabecular meshwork and ciliary muscle to cholinergic and adrenergic agents. *Ger J Ophthalmol*, 1996;5:146-153.
- 142.- Beneyto Martin P, Fernandez-Vila PC, Perez TM. Determination of the pseudofacility by fluorophotometry in the human eye. *Int Ophthalmol*, 1995-1996;19:219-223.
143. - Zhang X, Wang N, Schroeder A, Erickson KA. Expression of adenylate cyclase subtypes II and IV in the human outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:998-1005.
144. - Shade DL, Clark AF, Pang IH. Effects of muscarinic agents on cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*. 1996;62:201-210.
- 145.- Erickson KA, Schroeder A. Direct effects of muscarinic agents on the outflow pathways in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000 Jun;41:1743-1748.
- 146 . - Tian B, Gabelt BT, Peterson JA, Kiland JA, Kaufman PL. H-7 increases trabecular facility and facility after ciliary muscle disinsertion in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40:239-242.
147. - Grierson I, Lee WR, Abraham S. Effects of pilocarpine on the morphology of the human outflow apparatus.. *Br J Ophthalmol*, 1978;62:302-313.

-
148. - Rohen JW, Lutjen E, Barany E. The relation between the ciliary muscle and the trabecular meshwork and its importance for the effect of miotics on aqueous outflow resistance. A study in two contrasting monkey species, *Macaca irus* and *Cercopithecus aethiops*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1967;172:23-47.
149. - Kaufman PL. Anticholinesterase-induced cholinergic subsensitivity in primate accommodative mechanism. *Am J Ophthalmol*. 1978;85:622-631.
150. - Kaufman PL, Barany EH. Subsensitivity to pilocarpine of the aqueous outflow system in monkey eyes after topical anticholinesterase treatment. *Am J Ophthalmol*, 1976;82:883-891.
151. - Tornqvist G. Effect of cervical sympathetic stimulation on accommodation in monkeys. An example of a beta-adrenergic, inhibitory effect. *Acta Physiol Scand*, 1966 Jul-Aug;67:363-372.
152. - Van Alphen GW, Robinette SL, Macri FJ. Drug effects on ciliary muscle and choroid preparations in vitro. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:81-93.
153. - Kaufman PL, Barany EH. Adrenergic drug effects on aqueous outflow facility following ciliary muscle retrodisplacement in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1981;20:644-651.
154. - Kaufman PL, Rentzhog L. Effect of total iridectomy on outflow facility responses to adrenergic drugs in cynomolgus monkeys. *Exp Eye Res*, 1981 Jul;33:65-74.
155. - Langham ME. The aqueous outflow system and its response to autonomic receptor agonists. *Exp Eye Res*, 1977;25:311-322.
- 156.- Alvarado JA, Murphy CG, Franse-Carman L, Chen J, Underwood JL. Effect of beta-adrenergic agonists on paracellular width and fluid flow across outflow pathway cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1813-1822.
157. - Sears ML, Neufeld AH. Adrenergic modulation of the outflow of aqueous humor. *Invest Ophthalmol*, 1975;14:83-86.
158. - Aurbach GD, Spiegel AM, Gardner JD. Beta-adrenergic receptors, cyclic AMP, and ion transport in the avian erythrocyte. *Adv Cyclic Nucleotide Res*, 1975;5:117-132
159. - Robinson JC, Kaufman PL. Cytochalasin B potentiates epinephrine's outflow facility-increasing effect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32:1614-1618.
160. - Robinson JC, Kaufman PL. Phalloidin inhibits epinephrine's and cytochalasin B's facilitation of aqueous outflow. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:1610-1613.

161 . - Tripathi BJ, Tripathi RC. Effect of epinephrine in vitro on the morphology, phagocytosis, and mitotic activity of human trabecular endothelium. *Exp Eye Res*, 1984;39:731-744.

162 . - Alvarado JA, Franse-Carman L, McHolm G, Murphy C. Epinephrine effects on major cell types of the aqueous outflow pathway: in vitro studies/clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc*,1990;88:267-282.

163.- Benschop RJ, Oostveen FG, Heijnen CJ, Ballieux RE. Beta 2-adrenergic stimulation causes detachment of natural killer cells from cultured endothelium . *Eur J Immunol*. 1993;23:3242-3247.

164. - Petty HR, Martin SM. Combinative ligand-receptor interactions: effects of cAMP, epinephrine, and met-enkephalin on RAW264 macrophage morphology, spreading, adherence, and microfilaments. *J Cell Physiol*. 1989;138:247-256.

165. -Shattil SJ, Haimovich B, Cunningham M, Lipfert L, Parsons JT, Ginsberg MH, Brugge JS. Tyrosine phosphorylation of pp125FAK in platelets requires coordinated signaling through integrin and agonist receptors. *J Biol Chem*, 1994;269:14738-14745.

166. - Engstrom P, Dunham EW. Alpha-adrenergic stimulation of prostaglandin release from rabbit iris-ciliary body in Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1982;22:757-767.

167. - Teichmann I, Teichmann KD, Fechner PU. Glaucoma operation with the argon laser. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1976;55:58-62.

168. - Nilsson SF, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res*. 1989;48:707-716.

169. - Poyer JF, Millar C, Kaufman PL. Prostaglandin F2 alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1995;36:2461-2465.

170. - Tamm E, Rittig M, Lutjen-Drecoll E. Electron microscopy and immunohistochemical studies of the intraocular pressure lowering effect of prostaglandin F2 alpha. *Fortschr Ophthalmol*,1990;87:623-629.

171. - Lindsey JD, To HD, Weinreb RN. Induction of c-fos by prostaglandin F2 alpha in human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1994 Jan;35:242-250.

172. - Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol*. 1997;41:S53-59.

-
173. - Sagara T, Gatton DD, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Topical prostaglandin F₂α treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:794-801.
174. - Bito LZ, Stjernschantz J, Resul B, Miranda OC, Basu S. The ocular effects of prostaglandins and the therapeutic potential of a new PGF₂ α analog, PhXA41 (latanoprost), for glaucoma management. *J Lipid Mediat*,1993;6:535-543.
175. - Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol*,1999 Jul;128:8-14
176. - Yamamoto T, Kitazawa Y, Azuma I, Masuda K. Clinical evaluation of UF-021 (Rescula; isopropyl unoprostone). *Surv Ophthalmol*,1997;41:S99-103.
177. -Zhan GL, Toris CB, Camras CB, Wang YL, Bito LZ. Prostaglandin-induced iris color darkening. An experimental model. *Arch Ophthalmol*,1998;116:1065-1068.
178. - Weinreb RN, Polansky JR, Kramer SG, Baxter JD. Acute effects of dexamethasone on intraocular pressure in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1985;26:170-175.
179. - Hernandez MR, Weinstein BI, Wenk EJ, Gordon GG, Dunn MW, Southren AL. The effect of dexamethasone on the in vitro incorporation of precursors of extracellular matrix components in the outflow pathway region of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1983;24:704-709.
180. -Shirato S, Murphy CG, Bloom E, Franse-Carman L, Maglio MT, Polansky JR, Alvarado JA. Kinetics of phagocytosis in trabecular meshwork cells. Flow cytometry and morphometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989 ;30:2499-2511.
181. - Yun AJ, Murphy CG, Polansky JR, Newsome DA, Alvarado JA. Proteins secreted by human trabecular cells. Glucocorticoid and other effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1989;30:2012-2022.
182. - Underwood JL, Murphy CG, Chen J, Franse-Carman L, Wood I, Epstein DL, Alvarado JA. Glucocorticoids regulate transendothelial fluid flow resistance and formation of intercellular junctions..*Am J Physiol*, 1999;277:C330-42
- 183.- Underwood JL. ZO-1 and TIGR expression in human trabecular meshwork cells. *IOVS* 1999;40:abstract S-669.
- 184.- Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1994;35:281-294.

-
185. - Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Clark AF. Dexamethasone induced ultrastructural changes in cultured human trabecular meshwork cells. *Curr Eye Res*, 1993;12:783-793.
186. - Engelbrecht-Schnür S, Siegner A, Prehm P, Lütjen-Drecoll E. Dexamethasone treatment decreases hyaluronan-formation by primate trabecular meshwork cells in Vitro. *Exp Eye Res*, 1997;64:539-543.
187. - Clark AF, Lane D, Wilson K, Miggans ST, McCartney MD. Inhibition of dexamethasone-induced cytoskeletal changes in cultured human trabecular meshwork cells by tetrahydrocortisol. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:805-813.
- 188.- Southren AL, Wandel T, Gordon GG, Weinstein BI. Treatment of glaucoma with 3 alpha, 5 beta-tetrahydrocortisol: a new therapeutic modality. *J Ocul Pharmacol*, 1994;10:385-391.
189. - Putney LK, Brandt JD, O'Donnell ME. Na-K-Cl cotransport in normal and glaucomatous human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Feb;40:425-434.
- 190.- Alvarado JA, Murphy CG. Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:1769-1778.
191. - Bill A. Editorial: The drainage of aqueous humor. *Invest Ophthalmol*, 1975;14:1-3.
192. -Erickson KA, Kaufman PL Comparative effects of three ocular perfusates on outflow facility in the cynomolgus monkey. *Curr Eye Res*, 1981;1:211-216.
193. -Gaasterland DE, Pederson JE, MacLellan HM. Perfusate effects upon resistance to aqueous humor outflow in the rhesus monkey eye. A comparison of glutathione-bicarbonate Ringer's solution to pooled aqueous humor as perfusate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978;17:391-397.
194. - Kaufman PL, Erickson KA. Cytochalasin B and D dose-outflow facility response relationships in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982;23:646-650.
- 195.- Bill A, Lutjen-Drecoll E, Svedbergh B. Effects of intracameral Na₂EDTA and EGTA on aqueous outflow routes in the monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1980;19:492-504.
- 196.- Croft MA, Hubbard WC, Kaufman PL. Effect of ethacrynic acid on aqueous outflow dynamics in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994 Mar;35:1167-1175.
- 197.- Tian B, Wang RF, Podos SM, Kaufman PL. Effects of topical H-7 on outflow facility, intraocular pressure, and corneal thickness in monkeys. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1171-1177.

-
- 198.- Tina B, Kaufman PL, Volberg T, Gabelt BT, Geiger B. H-7 disrupts the actin cytoskeleton and increases outflow facility. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:633-643.
- 199.- Tian B, Gabelt BT, Kaufman PL. Effect of staurosporine on outflow facility in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40:1009-1011.
200. - Peterson JA, Tian B, Bershady AD, Volberg T, Gangnon RE, Spector I, Geiger B, Kaufman PL. Latrunculin-A increases outflow facility in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40:931-41.
- 201 . - Knepper PA, Goossens W, Palmberg PF. Glycosaminoglycan stratification of the juxtacanalicular tissue in normal and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:2414-2425.
- 202.- Knepper PA, Goossens W, Hvizd M, Palmberg PF. Glycosaminoglycans of the human trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Jun;37(7):1360-1367.
- 203.- Barany EH, Scotchbrook S. Influence of testicular hyaluronidase on the resistance to flow through the angle of the anterior chamber. *Acta Physiol Scand*, 1954;30:240-248.
204. -Bill A. Effects of Na₂ EDTA and alpha-chymotrypsin on aqueous humor outflow conductance in monkey eyes. *Ups J Med Sci*, 1980;85:311-319.
205. - Alexander JP, Samples JR, Acott TS. Growth factor and cytokine modulation of trabecular meshwork matrix metalloproteinase and TIMP expression. *Curr Eye Res*. 1998 Mar;17:276-285.
206. -Bradley JM, Vranka J, Colvis CM, Conger DM, Alexander JP, Fisk AS, Samples JR, Acott TS. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39:2649-2658.
207. - Shearer TW, Crosson CE.. Adenosine A1 receptor modulation of MMP-2 secretion by trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:3016-3020.
208. - Crosson CE, Sloan CF, Yates PW. Modulation of conventional outflow facility by the adenosine A1 agonist N6-cyclohexyladenosine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:3795-3799.
209. – Crosson CE. Elevated adenosine levels in the aqueous humor of ocular hypertensive individuals. *IOVS 2000*; ARVO abstract S-576.
210. - Geiger B, Yehuda-Levenberg S, Bershady AD. Molecular interactions in the submembrane plaque of cell-cell and cell-matrix adhesions. *Acta Anat (Basel)*, 1995;154:46-62.

-
211. - Yamada KM, Geiger B. Molecular interactions in cell adhesion complexes. *Curr Opin Cell Biol.* 1997;9:76-85.
212. - Gipson IK, Anderson RA. Actin filaments in cells of human trabecular meshwork and Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 1979;18:547-61
213. - Tripathi RC, Tripathi BJ. Contractile protein alteration in trabecular endothelium in primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 1980;31:721-724.
214. - Johnstone MA. Pressure-dependent changes in nuclei and the process origins of the endothelial cells lining Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 1979;18:44-51.
215. -Kaufman PL, Barany EH. Cytochalasin B reversibly increases outflow facility in the eye of the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 1977;16:47-53.
216. . - Tian B, Kaufman PL, Volberg T, Gabelt BT, Geiger B. H-7 disrupts the actin cytoskeleton and increases outflow facility. *Arch Ophthalmol,*1998;116:633-643.
217. . - Erickson KA, Schroeder A, Netland PA. Verapamil increases outflow facility in the human eye. *Exp Eye Res.* 1995;61:565-567.
218. . -Campbell DG, Essigmann EM. Hemolytic ghost cell glaucoma. Further studies. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:2141-2146.
219. . – Flocks M, Littwin CS, Zimmerman LE. Phacolytic glaucoma; a clinicopathologic study of one hundred thirty-eight cases of glaucoma associated with hypermature cataract. *Arch Ophthalmol.* 1955;54:37-45.
220. . -Fenton RH, Zimmerman LE. Hemolytic glaucoma. An unusual cause of acute open-angle secondary glaucoma. *Arch Ophthalmol,*1963;70:236-239.
221. . - Quigley HA. Long-term follow-up of laser iridotomy. *Ophthalmology,*1981;88:218-224.
222. . - Channell MM, Beckman H. Intraocular pressure changes after neodymium-YAG laser posterior capsulotomy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1024-1026.
223. . - Nelson GA, Edward DP, Wilensky JT. Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106:1363-1366.
224. . - Shibasaki H, Kurome H, Hayasaka S, Noda S, Setogawa T. Viscoelastic substance in the anterior chamber elevates intraocular pressure. *Ann Ophthalmol,* 1994;26:10-11.

-
- 225 . - Polo V, Abecia E, Pablo LE, Pinilla I, Larrosa JM, Honrrubia FM. Short-wavelength automated perimetry and retinal nerve fiber layer evaluation in suspects cases of glaucoma. Arch Ophthalmol 1998;16:1295-1298.
- 226 . - Hart W, Yablonsky M, Kass MA, Becker B. Multivariate analysis of the risk factor glaucomatous visual field loss. Arch Ophthalmol 1979;97:1455-1458.
- 227 . - Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al. Relationship between intraocular pressure and primary open glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Surgery. Arch Ophthalmol 1991; 109:1090-1095.
- 228 . - The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relation ship between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998; 126:487-497.
- 229 . - Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120:1268-1279.
- 230 . - Collaborative Normal-Tension Study Group. Comparison of glaucomatous progresión between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. Am J Ophthalmol 1998; 487-497.
- 231 . - Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an alpha 2-adrenergic agonista, alter four years of continuous use. Expert Opin Pharmacother 2000; 1:815:834.
- 232 . – Ajayi AA, Sofowora GG, Adigun AQ, Asiyanbola B. Adjuntive sympathoplegic therapy to ACE inhibition in blackswith congestive heart failure: a comparison of alpha-1 with beta-1 blockade on exercise tolerance and cardiac sympathovagal reflex activity. Ethn Dis 2003; 13:71-79.
- 233 . – West J, Longstaff S. Topical timolol and serum lipoproteins. Br J Ophthalmol 1990; 74: 663-664.
- 234 . – Lynch MG, Whitson JT, Brown RH, Nguyen H, Drake MM. Topical beta-blocker therapy and central nervous system side effects. A preliminary study comparing betaxolol and timolol. Arch Ophthalmol 1988;106:908-911.
- 235 . – Silver LH, The brinzolamide Primary Therapy Study Group: Ocular Comfort of Brinzolamide 1.0% Ophthalmic Suspension Compared with Dorzolamide 2.0% Ophthalmic Solution. Results fron two Multicenter Comfort Studies. Surv Ophthalmol 2000; 44:141-145.
- 236 . – Konowal A, Morrison JC, Brown SV et al: Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. Am J Ophthalmol 1999; 127: 403-406.

-
- 237 . - Gandolfi SA, Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. *Ophthalmology* 2003;110:609-614.
- 238 . - Stewart WC, Kolker AE, Stewart JA, Leech J, Jackson AL. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003; 2003:135:314-320.
- 239 . - Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Withcup SM; Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A Six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135: 55-63.
- 240 . - Wistrand PJ, Sternschantz J, Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye colour. *Surv Ophthalmol* 1997;41:S129-138.
- 241 . - Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol Scand* 1999;77:668-672.
- 242 . - Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, Hudgins AC, Steward WC. Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:668-672.
- 243 . - Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost. A case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11:67-71.
- 244 . - Lai IC, Kuo MT, Teng Im. Iris pigmented epithelial cyst induced by topical administration of latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2003;3:366.
- 245 . - Brodwing DJ, Perkins SL, Lark KK. Iris cyst secondary to latanoprost mimicking iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:419-421.
- 246 . - Arranz Marquez E, Teus Guezala MA, Canseco Gonzalez F. Respiratory effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Esp Oftalmol* 2002; 77:553-558.
- 247 . - Krzystolik Z, Kruszynska-Prufferowa B. Comparison of the effect of manitol, glycerol and furosemide on the intraocular pressure in patients with glaucoma. *Klin Oczna* 1978;48:307-309.
- 248 . - de Ocampo G, Balolong ED, Bernardino V Jr. Preoperative use of manitol as ocular anti-hypertensive agent. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1965; 44:75-82.
- 249 . – The Glaucoma Laser Trial Research Group: The Glaucoma Laser Trial (GLT).III. Design and methods 1991;12:504-524.
- 250 . – Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1979;97:319-322.

-
- 251 . – Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and non-glaucomatous normals. *Ophthalmology* 1984;91:564-579.
- 252 . – Honrubia FM. Long-term follow up of the argon laser trabeculoplasty in eyes treated 180° and 360° of the trabeculum. *Int Ophthalmology* 1992;16:375-379.
- 253 . – Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532 nm Nd-YAG laser trabeculoplasty (selective trabeculoplasty). A multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology* 1998; 105: 2082-2090.
- 254 . – Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna R. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:489-498.
- 255 . – García Feijoo J, García Sánchez J, Martínez de la Casa JM, Lázaro C, Castillo A. Objetivos del tratamiento quirúrgico. En: J García Sánchez, F Honrubia, SEO .Actualización en el tratamiento del Glaucoma, Madrid 2003:77-88.
- 256 . – Wecker L. La cicatrice a filtration. *Ann Oculist* 1882; 87:133-143.
- 257 . – Sugar HS. Limboescleral trephination. *Am J Ophthalmol* 1961;52:29-32.
- 258 . – Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;5:673-675.
- 259 . – Iliff CE, Haas JS. Posterior lip sclerectomy. *Am J Ophthalmol* 1962;54:688-691.
- 260 . – García Sánchez J. Tratamiento quirúrgico. En: García Sánchez J. Madrid. Talleres gráficos Vda. Bermejo, 1979;209-238.
- 261.- García Sánchez J, Miralles J, Vinuesa Silva J. Problemas que plantea la trabeculectomía. *An. Inst. Barraquer*. 1978-79; 14: 143-154.
- 262.- García Sánchez J, Lázaro C, García Feijoo J. Resultados de la macrotrabeculectomía en el glaucoma. In: Honrubia FM. Actualización en el tratamiento del glaucoma. Madrid: Grupo Aula Médica, 1999: 136-146.
- 263.- Lázaro García C, Benítez del Castillo JM, Castillo Gómez A, García Feijoo J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Lens fluorophotometry following trabeculectomy in primary open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109: 76-79.
- 264.- Vinuesa Silva J, García Sánchez J. Iridencleisis periférica subescleral. *Arch. Soc. Esp. Oftal.* 1978; 38: 851-860.

-
- 265.- Vinuesa Silva J, García Sánchez J, Fernández Vega L. Iridencleisis periférica subescleral con trabeculectomía. *Palestra Oftalmológica* 1979; 3: 55-58 .
- 266 .- J García Sánchez. Reflexiones sobre la cirugía no perforante. Actualización el el tratamiento del glaucoma. *Sociedad Española de Oftalmología* 2003; 111-117.
- 267 .- Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Mills RP, CIGTS Study Group. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS); Interim Quality of Life Findings Following Initial Medical or Surgical Treatment Glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108; 1954-65.
- 268 .- Lavin MJ, Wordmald RPL, Migdal C, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1543-1548.
- 269 . - Rollet M, Moreau M. Traitment de hypopyon par le drainage capillary de la chamber anterieure. *Rev Gen Ophthalmol* 1906; 25:481-489.
- 270 . –Molteno AC.The optimal design of drainage implants for glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc n z* 1981;33:39-41.
- 271 . - Lim KS, Allan BDS, Lloyd AW et al. Glaucoma drainage devices; past, present and future. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1083-1089.
- 272 . – Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniatura glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma* 2005; 14:98-102.
- 273 . – Spiegel D, Wetzel W, Haffner D, Hill RA. Initial clinical experience with Trabecular Micro-Bypass Stent in Patietns with Glaucoma. Submitted for publication.
- 274 . - Spiegel D, Kobuch K, Hill RA, et al. Schlemm´s canal implant: a new method to lower intraocular pressure in patients with POAG. *Ophthalmic Lasers Surg* 1999;30:492-494.
- 275 . - Spiegel D, Kobuch K. Trabecular meshwork bypass tube shunt: initial case series. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:1228-1231.
- 276 . - Brown RH, Fellman RL, Ball SF, Lynch MG. EyePass bi-directional glaucoma implant: clinical study [abstract]. Paper presented at: American Glaucoma Society Annual Meeting; March 2004; Sarasota, FL.
- 277 .- Kato YP, Arrieta-Quintero E, AmelinckxA, OrozcoM, Fantes F, Zhou Y, Dubovy S, PinchukL, Parel JM. The Miami InnFocus Drainage Implant “MIDI” Membrane Spacer for a Novel Micro Drainage Tube. *IOVS* 2007.

-
- 278 . - Groves N. Micro-shunt, laser duo a novel glaucoma therapy. *Ophthalmology Times*. August 1, 2005.
- 279 . – Maris PJ, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma* 2007;16:14-19.
- 280.- Mermoud A. Ex-PRESS implant. *Br J Ophthalmol* 2005;89:396-397.
- 281.- Acosta AC, Espana EM, Yamamoto H et al. A newly designed glaucoma drainage implant made of poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene). *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1742-1749.
282. - Yablonski ME. Trabeculectomy with internal tube shunt. A novel glaucoma surgery. *J Glaucoma* 2005; 14(2): 91-97.
- 283 . - Stegmann R, Pienaar A, Miller D. Visco canalostomy for open-angle glaucoma in black African patients. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:316-322.
- 284 . - Francis BA, See RF, Rao NA, et al. Ab interno trabeculectomy:development of a novel device (Trabectome) and surgery for open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2006; 15:68-73.
- 285 . - Zhou J, Smedley GT. A Trabecular Bypass Flow Hypothesis. *J Glaucoma* 2005, 14 (1): 74-83.
- 286 . - Moses RA, Grodzki WJ Jr, Etheridge EL, et al. Schlemm's canal:the effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:61-68.
- 287 . - Grant WM. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *Arch Ophthalmol*. 1958; 60:523-533.
- 288 . - Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1963; 69:783-801.
- 289 . - Rosenquist R, Epstein D, Melamed S et al. Outflow resistwncw of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculotomy. *Curr Eye Res*. 1989;8:133-1240.
- 290 .- Moses RA. Circunferencial flow in Schlemm's canal. *Am J Ophthalmol*. 1979;88:585-591.
- 291 .- Johnson MC, Kamm RD. The role of Schlemm's canal in aqueous outflow from the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983; 24:320-325.
- 292 .- Amsler M, Huber A. Methodik und erste klinische Ergebnisse einer Funktionsprüfung der Blutkammerwasser-Schranke. *Ophthalmologica*;1946 (3): 155.

-
- 293 .- Goldmann H. Über fluorescein in der menschlichen Vorderkammer. Das Kammerwasser-Minutenvolumen des Menschen. *Ophthalmologica*; 1950, 119:65.
- 294.- Maurice DM. A new objective fluorophotometer. *Exp Eye Res*; 1963(2): 33-38.
- 295 .- Jones RF, Maurice MD. New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res*; 1966 (5): 208-220.
- 296 .- Cunha-Vaz JG, Maurice DM. The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. *J Physiol*; 1967(191): 467.
- 297.- Cunha-Vaz J . A brief historical note on ocular fluorophotometry. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1985(222): 168.
- 298.- Díaz Valle D. Estudio morfológico y funcional del endotelio corneal tras la cirugía d cataratas. Tesis doctoral , Universidad Complutense Madrid, 1995.
- 299 .- Beneyto Martin P. Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría en el glaucoma de ángulo abierto. Tesis doctoral, Universidad Complutense Madrid 1991.
- 300.- Aliseda Pérez de Madrid D. Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría en la trabeculoplastia láser argon. Tesis doctoral, Universidad Complutense Madrid 1992.
- 301.- Yablonsky ME. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res*; 1978(27): 135- 142.
- 302 .- Nagataki S, Mishima S. Aqueous humor dynamics on glaucomato-cyclitic crisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 1976 (15): 365.
- 303 .- Coakes RL, Brubaker RF. Method of measuring aqueous humor flow and corneal endothelial permeability using a fluorophotometry nomogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 1979 (18): 288- 302.
- 304 .- Araie M, Sawa M. Aqueous humor dynamics in man as studied by oral fluorescein. *Jpn J Ophthalmol*; 1980 (24): 346.
- 305 .- Carlson KH, Bourne WM. The clinical measurement of endothelial permeability. *Cornea* 1988; 7: 183-189.
- 306 .- Olson RJ, Slapey TE. Corneal endothelial damage induced by intraocular lenses an in vivo study. *J Am Intraocul Implant Soc* 1979; 5: 321-323.
- 307 .- Ota Y, Mishima S, Maurice DM. Endotelial permeability of the living cornea to fluorescein. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 945-947.

-
- 308 .- Tuft SJ, Coster DJ. The endothelium. *Eye* 1990; 4: 389-474.
309. - Mamalis N. Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention-1998 survey. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:766-772.
- 310.- Olsen T, Corydon L, Gimbel H. Intraocular lens power calculation with an improved anterior chamber depth prediction algorithm. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21: 313-319.
- 311 .- Devereux JG, Foster PJ, Baasanhu J, et al. Anterior chamber depth measurements as a screening tool for primary angle-closure glaucoma in an East Asian population. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:257-263.
- 312 . - Lee DA, Brubaker RF, Ilstrup DM. Anterior chamber dimensions in patients with narrow angles and angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:46-50.
- 313.- B.T. Barrett, P.V. McGraw, L.A. Murray and P. Murgatroyd, Anterior chamber depth measurement in clinical practice, *Optom Vis Sci* 73 (1996), pp. 482–486.
- 314.- G. Koranyi, E. Lydahl, S. Norrby and M. Taube, Anterior chamber depth measurement: A-scan versus optical methods, *J Cataract Refract Surg* 28 (2002), pp. 243–247.
- 315 . - Parikh CH, Edelhauser HF. Ocular surgical pharmacology: corneal endothelial safety and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:178-185.
- 316 Bourne WM. Biology of the corneal endothelium in health and disease. *Eye* 2003;17:912-918.
317. - Yee RW, Matsuda M, Schultz RD et al. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985; 4:671-678.
318. - Joyce NC, Harris DL, Mello DM. Mechanisms of mitotic inhibition in corneal endothelium: contact inhibition and TGF- β 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2152-2159.
319. - Cornea. Krachmer, Mannis, Holland. Mosby. Missouri, 1997.
- 320.- Zeyen T, Roche M, Brigatti L, Caprioli J. Formulas for conversion between Octopus and Humphrey threshold values and indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 627- 634.
- 321.- Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel R, Evans SJ, Doyle JJ. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 24-30.

-
- 322 . - Sugimoto K, Scötzan A, Zulauf M. Optimizing distribution and number of test locations in Perimetry. XII International Perimetric Society Meeting, Würzburg, 1996.
- 323 .-Honrubia FM, García Sánchez J, Pastor JC. Análisis del Campo Visual “Diagnóstico Precoz del Glaucoma”. Impreso por talleres gráficos Edelvives; capítulo VI: 249-421.
- 324 .- González de la Rosa M, Martínez A, Sánchez M, Mesa C, Cordovés L, Losada MJ. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3 Perimetry. International Perimetric Society Meeting, Würzburg, 1996.
- 325.- Solans Barri T, García Sanchez J, Cárceles Cárceles JA, Martínez Puente A, Rodríguez Hernández JV, Martín-F Lalaurie E. Refracción ocular y baja vision. Editor: SEO, Madrid 2003, capítulos 2 y 4, pag 29-42, 77-103.
- 326 .- Hodapp E Parrish RK, Andersson DR. Clinical decision in glaucoma. St LOUIS. CV Mosby Company, 1993.
- 327 . - Zeimer RC, Cunha-Vaz JG. Evaluation and comparison of comercial vitreous fluorophotometers. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 21: 865-868).
- 328 . - Yablonsky ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, Becker B. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. Exp Eye Res; 1978(27): 135- 142.
- 329 . - Jones RF, Maurice MD. New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. Exp Eye Res; 1966 (5): 208-220.
- 330 .- Carlson KH, Bourne WM, McLaren JM, Brubaker RF. Varations in human corneal endothelial cell morphology and permeability to fluorescein with age. Exp Eye Res 1988; 47:27-41.
- 331 . – Kupfer C, Ross K. Studies of aqueous humor dynamics in man: I. Measurement in normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 1971;10:518.
332. - Phelps C, Armaly MF. Measurement of episcleral venous pressure. Am J Ophthalmol 1978;85:35- 42.
- 333 .- Brubaker RF, Nagataki S, Bourne WM. Effect of chronically administered timolol on aqueous humor flow in patients with glaucoma. Ophthalmology 1982; 89:280.
334. - Shah SM, Spalton DJ, Allen RJ, Smith SE. A Comparison of the Laser Flare Cell Meter and Fluorophotometry in Assessment of the Blood-Aqueous Barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34: 3124:3130.
- 335 . - Lacker B, Schmidinger G, Skorpik C. Validity and repeatability of anterior chamber depth mesurement with pentacam and orbscan. Optom Vis Sci 2005; 82: 858-861.

-
- 336 . - B McCarey, H Edelhauser, M Lynn. Review of Corneal Endothelial Specular Microscopy for FDA Clinical Trials of Refractive Procedures, Surgical Devices and New Intraocular Drugs and Solutions. *Cornea*. 2008 January; 27(1): 1–16.
- 337 . - Chauhan BC, McCormick TA, Nicolela MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1492-9.
- 338 . - Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharva SK. Aqueous humor dynamics a review. *Open Ophthalmology J*. 2010; Sep 3;4:52-9.
- 339 . - Rosenquist R, Epstein D, Melamed S, et al. Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressure and different extents of trabeculectomy. *Curr Eye Res*. 1989;8:1233-1240.
- 340 . - Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1963; 69:783-801.
- 341 . - Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DII. Trabecular Bypass Stents Decrease Intraocular Pressure in Cultures Human Anterior Segments. *American Journal of Ophthalmology* 2004;138(6):988-994.
- 342 . - Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology* 1997;104:1221-1227.
- 343 . - Shah SM, Spalton DJ, Allen RJ, Smith SE. A comparison on the laser flare cell meter and fluorophotometry in assessment of the blood-aqueous barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:3124-3130.
- 344 . - Spiegel D, García-Feijoó J, García-Sánchez J, Lamielle H. Coexistent Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Preliminary Analysis of Treatment by Cataract Surgery and the iStent Trabecular Micro-Bypass Stent. *Adv Ther*. 2008;25(5):453–464.
- 345 . - Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, Sturmer J, Höh H, García-Feijoó J, Martínez-de-la-Casa JM, García-Sánchez J. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *European Journal of Ophthalmology* 2009, 19; 3, 2009: 393-399.
- 346 . - Nichamin LD. Glaukos iStent® Trabecular Micro-Bypass. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009 Jul-Sep; 16(3): 138–140.
- 347 . - Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma. Randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:407–412

-
- 348 .- Thomas W. Samuelson MD, L. Jay Katz MD, Jeffrey M. Wells PharmD, Yi-Jing Duh PhD, Jane Ellen Giamporcaro BS3 nd US iStent Study Group. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* 2011;118:459-467.
- 349 . - The AGIS Investigators. The Advance Glaucoma Intervention Study (AGIS): the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429-440.
- 350 . - Friedman DS, Jampell HD, Levkovitch-Verbin H, Robinson KA, Bass EB. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002; 109: 1902-1913.
351. - Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2001, 27: 1779-1786.
352. - Tong JT, Miller KM. Intraocular pressure change after sutureless phacoemulsification and foldable posterior chamber lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1998, 24:256-262.
353. - Merkur A, Damji KF, Mintsioulis G, Hodge WG. Intraocular pressure decrease after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:528-532.
354. – Mathalone N, Hyams M, Neiman S, Buckman, Hod Y, Geyer O. Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*, 2005; 31:479-483.
- 355 .- Pohjalainen T, Vesti E, Risto J, Uusilato RJ, Laatikainen L. Phacoemulsification and intraocular lens implantation in eyes with open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:313:316.
- 356.- Shingleton BJ, Gamell LS, O'Donoghue MW et al. Long-term changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification: Normal patients versus glaucoma suspect and glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:885.890.
- 357 .- Suzuki R, Kuroki S, Fujiwara N. Ten-year follow-up of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation performed by the same surgeon. *Ophthalmologica*, 1997; 211:79-83.
- 358 - . Hayashi K, Hayashi H, Nakao F et al. Changes in Anterior Chamber Angle Width and Depth after Intraocular Lens Implantation in Eyes with Glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:698-703.

-
- 359 . - Tong JT, Miller KM. Intraocular pressure change after sutureless phacoemulsification and foldable posterior chamber lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:256-262.
- 360 . - Nemeth G, Vajas A, Kolozsvari B et al. Anterior chamber depth measurements in phakic and pseudophakic eyes: Pentacam versus ultrasound device. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1331-1335.
- 361 . - Nemeth G, Vajas A, Kolozsvari B et al. Anterior chamber depth measurements in phakic and pseudophakic eyes: Pentacam versus ultrasound device. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1331-1335.
- 362 . - Ge J, Wand M, Chiang R. Long-term effect of Nd-YAG laser posterior capsulotomy on intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:1334-1337.
- 363 . - Kerstetter JR, Brubaker RF, Wilson SE. Prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol*, 1988;105:30-34.
- 364 . - Miyake K, Asakura M, Kobayashi H. Effect of intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol*, 1984; 98: 451-455.
- 365 . - American Academy of Ophthalmology. Corneal endothelial photography. Three-year revision. *Ophthalmology* 1997; 104: 1360-1366.
- 366 Sturrock GD, Sherrard ES, Rice NSC. Specular microscopy of the corneal endothelium. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 809-814.
- 367 . - Lafuente MP, Villégas-Pérez MP, Selles-Navarro I, Mayor-Torroglosa S, Miralles de Imperial J, Vidal-Sanz M. Retinal ganglion cell death after acute retinal ischemia is an ongoing process whose severity and duration depends on the duration of the insult. *Neuroscience* 2002; 109:157-168.
- 368 . - Martínez A, González F, Capeans C, Pérez R, Sánchez-Salorio M. Dorzolamide effect on the ocular blood flow. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 1270-1275.
- 369 . - Gordon MO, Kass MA, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study. Design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:573-583.
- 370 . - Neufeld AH, Bartels SP, Liu JH. Laboratory and clinical studies on the mechanism of action of timolol. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 307-327.
- 371 . - Brubaker RF, Nagataki S, Bourne WM. Effect of chronically administered timolol on aqueous humor flow in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1982-89: 280-283.
- 372 . - Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the Management of open-angle glaucoma and ocular hipertensión. *Drugs Aging* 1998;12:225-241.

-
- 373 . - Konstas AG, Steward WC, Topouzis F, Tersis I, Holmes KT, Stangos NT. Brimonidine 0.2% given two or three times daily versus timolol maleate 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:729-733.
- 374 . - Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener* 2011, Jan 13;6(1):4.
- 375 . - Hass I, Drance SM. Comparison between pilocarpine and timolol on diurnal pressures in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980;98: 480-481.
- 376 . - Kaufman PL. Aqueous humor outflow. *Curr Top Eye Res* 1984; 4: 97-13
- 377 . - Ingran CJ, Brubaker RF. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes. *Am Ophthalmol* 1999;128:292-296.
- 378 . - Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburg AM, Chen K, Whitcup SM; Bimatoprost Study Group1 and 2. One year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1286-1293.
- 379 . - Hedman K, Alm A. A pooled-data análisis of three randomized, double-masked, six-month clinical Studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol* 2000; 10:95-104.
- 380 . - Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK; International Travoprost Study Group. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:414-422.
- 381 . - Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A et al: Ttavaprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patiens with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:472-484.
- 382 . - Krzystolik Z, Kruszynska-Prufferowa B. Comparison of the effect of manitol, glycerol and furosemide on the intraocular pressure in patients with glaucoma. *Klin Oczna* 1978;48:307-309.
- 383 . - de Campo G, Balolong ED, Berardino V Jr. Preoperative use of manitol as ocular anti-hypertensive agent. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1965;44:75-82.
- 384 . - McKinnon SJ, Golberg LD, Peebles P, Walt JG, Bramley TJ. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*, 2008;14:S20-27.
- 385 . - Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffi E, Quigley HA, Walker AM. Persitence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*, 2005; 140:598-606.

-
- 386 .- Sleath B, Robin AL, Covert D, Byrd JE, Tudor G, Svarstard B. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2006;113:431-436.
- 387 . - The AGIS Investigators. The Advance Glaucoma Intervention Study (AGIS); The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
- 388 . – Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR. Long-term efficacy of laser argon trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1987;94:1513-1518.
- 389 . – Richter CU, Shingleton BJ. Retreatment with argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1987;94:1085-1089.
- 390 . – Martínez de la Casa JM, García Feijóo J, Castillo Gómez A, Prof García Sánchez J. Selective vs Argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation and postoperative pain. *Eye* 2003.
- 391 .- Fernández S, Pardiñas N, Laliena JL, Pablo L, Díaz s, Perez S, Honrrubia FM. Resultados tensionales tras la trabeculectomia a alargo plazo. Estudio comparativo entre tipos de glaucoma y tratamiento medico previo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:345-352.
- 392 .- Zaidi AA. Trabeculectomy: a review and a 4-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 1980;436-439.
- 393 . - Mills KB. Trabeculectomy: a retrospective long-term follow-up of 444 cases. *Br J Ophthalmol* 1981;65:790-795.
- 394 . - Ehrnrooth P, Lehto I, Puska P, Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:267-271.
- 395 .- Nouri- Mahdavi K, Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Outcomes of trabeculectomy for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1995;102:1760-1769.
- 396 . - Tornqvist G, Drolsun LK. Trabeculectomies. A long-term study: *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69:450-454.
- 397 . - Molteno AC, Bosma NJ, Kittelson JM. Otago glaucoma surgery outcome study: long-term results of trabeculectomy-1976 to 1995. *Ophthalmology* 1999; 106:1742-1750.
- 398 . - Parc CE, Johnson DH, Oliver JE, Hattenhauer MG, Hodge DO. The long term outcome of glaucoma filtration surgery; *Am J Ophthalmol* 2001; 132:27-35.
- 399 .- Reibaldi A, Uva MG, Longo A. Nine year follow-up trabeculectomy with or without low dosage mitomycin C in primary open glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1666-1670.

-
- 400.- Vinuesa Silva JM, García Sánchez J, Baldizón T. Modificaciones de la tensión ocular en el postoperatorio de la trabeculectomía. Arch Soc Esp Oftal. 1978;38:1211-1220.
- 401.- García Sánchez J, Fernández Vila PC, López Abad C, Teijell Soto J. Trabeculectomía en el glaucoma crónico simple: estudio a largo plazo. Arch Soc Esp Oftal. 1985;49:95-100.
- 402.- Fernández -Vila PC, Arias Puente JA, García Alonso F, Zato MA, García Sánchez J. Trabeculectomía en el glaucoma terminal. Evolución del campo visual. Arch Soc Esp Oftal. 1985;49:159-168.
- 403 .-Fernández –Vega A, García Gil de Bernabé J, López Abad C, Fernández Vila PC, García Sánchez J. Resultados a largo plazo de la trabeculectomía en los glaucomas secundarios. Arch Soc Esp Oftal. 1985;49:109-116.
- 404.- Lázaro García C, Castillo A, García Feijoó J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Estudio del seguimiento de la macrotrabeculectomía en el glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2002; 77: 195-200.
- 405.- Lázaro García C, Castillo A, García Feijoó J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Estudio del endotelio corneal tras la cirugía de del glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2000; 75: 75-80.
- 406.- Lázaro García C, Benítez del Castillo JM, Castillo Gómez A, García Feijoó J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Lens fluorophotometry following trabeculectomy in primary open angle glaucoma. Ophthalmology 2002; 109: 76-79.
- 407.-Lázaro García C, García Feijoo J, Castillo A, Perea J, Martínez de la Casa JM, García Sánchez J. Impact of intraocular pressure after filtration surgery on visual field progression in primary open-angle glaucoma. Eur J Ophthalmol aceptado para publicación.
- 408.- Lázaro C. Macrotrabeculectomía: Resultados a medio plazo Thesis doctoralis. Universidad Complutense de Madrid 2003.
409. – Lázaro C, García Feijoó J, Castillo A, Martínez de la Casa JM, Macías JM, García Sánchez J. Macrotrabeculectomía. En: J García Sánchez, F Honrubia, SEO .Actualización en el tratamiento del Glaucoma, Madrid 2003: 135-148.
- 410 . - Zimmerman TJ, Kooner KS, Ford VJ. Effectiveness of nonpenetrating trabeculectomy in aphakic patients with glaucoma. Ophthalmic Surg 1984;15:44-50.
- 411 . - Zimmerman TJ, Kooner KS, Ford VJ. Trabeculectomy vs nonpenetrating trabeculectomy: a retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. Ophthalmic Surg 1984; 15:734-740.

-
- 412 . – Massy J, Gruger D, Muraine M, Brasseur G. La sclerectomie profonde non perforante dans le traitement chirurgical du glaucome chronique a angle ouvert. Resultats a moyen terme. J Fr Ophthalmol 1999; 22:292-298.
- 413 .- Mermoud A, Schnyder CC, Sickemberg M, Chiou AGY, et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open angle glaucoma. J Cataract Refract Surg 1999; 25:323-331.
- 414 .- El Sayyad F, Helal M, El-Kofily H, Khalil M, El-Maghraby A. Nonpenetrating deep sclerectomy versus tabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. Ophthalmology 2000; 107:1671-1674.
- 415 .- Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. Eye 2001;15:197-201.
- 416 . - Kozolobis VP, Chistodoulakis EV, Tzankis N, Zacharopoulos I, Pallikaris IG. Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin in primary open-angle glaucoma. J Glaucoma 2002;11:287-293.
- 417 .- Shararavy T, Mansouri K, Schnyder C, Ravinet E, Achache F, Mermoud A. Long-term results of deep sclerotomy with collagen implant. J Cataract Refract Surg 2004; 30:1225-1231.
- 418 .- Contreras I, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, García-Feijóo J, De La Cámara J. Biomicroscopia ultrasónica en la esclerectomía profunda no perforante com um nuevo implante acrílico. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81:445.450.
- 419.- Wamsley S, Moster MR, Rai S et al. Results of the use of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant in technically challenging advanced glaucoma cases: a clinical pilot study. Am J Ophthalmol 2004; 138(6):1049-1051.
- 420.- Traverso CE, De Feo F, Messas-Kaplan A et al. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. Br J Ophthalmol 2005; 89:425-429.
- 421 .- Rivier D, Roy S, Mermoud A. Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction..J Cataract Refract Surg 2007;33:1946–52.
- 422 . - Maris PJ Jr, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. J Glaucoma 2007;16:14 –9.
- 423 . - Stegmann RC, Pienaar A, Miller D. Viscoanalostomy for open angle glaucoma in Black patients. J Cataract Refract Surg 1999; 25: 316-321.
- 424 . - Drüsedau MUH, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscoanalostomy: a pilot study. Eur J Ophthalmol 1998; 8: 57-61.

-
- 425 . - Steinkogler FJ, Hommer A: Visco canalostomy. Spektrum der Augenheilkunde 1988;12:77.
- 426 . - Carassa RG, Bettin P, Brancato R: Visco canalostomy: a pilot study. Eur J Ophthalmol, 1998; 8: 57-61.
- 427 . - Jonescu-Cuypers CP, Jacobi PC, Konen W. Primary visco canalostomy versus trabeculectomy in White patients with open glaucoma. A randomized clinical trial. Ophthalmology 2001; 108:254-258.
- 428 . - Lüke C, Dietlein TS, Jacobi PC, Konen W. Primary visco canalostomy versus trabeculectomy in white patients with open angle glaucoma. A randomized trial of visco canalostomy versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a 1-year follow up study.
- 429 . - Lüke C, Dietlein TS, Jacobi PC, Konen W. A prospective randomized trial of visco canalostomy with and without implantation of a reticulated hyaluronic acid implant (SKGEL) in open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2003; 87: 599-603.
- 430 . - Negri-Aranguren I, Croxatto O, Grigera DE. Midterm ultrasound biomicroscopy findings in eyes with succesful visco canalostomy. J Cataract Refract Surg 2002; 28:757-757.
- 431 . - Roters S, Lüke C, Jonescu-Cuypers CP, Engels BF, Jacobi PC, Konen W. Ultrasound biomicroscopy and its value in predicting the long term outcome of visco canalostomy. Brit J Ophthalmol 2002; 86:997-1001.
- 432 . - Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney JR, Shingleton BJ, Samuelson TW. Canaloplasty: Three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. J Cataract Refract Surg. 2011 Apr;37(4):682-90.
- 433 . - Shingleton B, Tetz M, Korber N. Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal (canaloplasty) with temporal clear corneal phacoemulsification cataract surgery for open-angle glaucoma and visually significant cataract: one-year results. J Cataract Refract Surg 2008;34:433– 40.
- 434 . - Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R. Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: long-term outcome. Br J Ophthalmol. 2010 Nov;94(11):1478-82.
- 435 . - Klink T, Panidou E, Kanzow-Terai B, Klink J, Schlunck G, Grehn FJ. Are There Filtering Blebs After Canaloplasty? J Glaucoma. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]

-
- 436 . - Ayyala RS, Chaudhry AL, Okogbaa CB, Zurakowski D. Comparison of Surgical Outcomes Between Canaloplasty and Trabeculectomy at 12 Months' Follow-Up. *Ophthalmology*. 2011 Aug 17. [Epub ahead of print]
- 437 . - Koerber NJ. Canaloplasty in One Eye Compared With Visco canalostomy in the Contralateral Eye in Patients With Bilateral Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]
- 438 . - Minckler DS, Baerveldt G, Alfaro MR, Francis BA. Clinical results with the Trabectome for treatment of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112: 962-967.
- 439 . - Minckler DS, Baerveldt G, Ramirez MA, et al. Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:40–50.
- 440 . - Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Francis B and Trabectome Study Group. Trabectome (Trabeculectomy—Internal Approach): Additional Experience and Extended Follow-Up. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106, 1-12.
- 441 . - Francis BA, Minckler D, Dustin L, et al. Combined cataract extraction and trabeculectomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: initial results. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(7): 1096-1103.
- 442 . - Francis B. Trabectome Combined with Phacoemulsification versus Phacoemulsification Alone: A Prospective, Non-Randomized Controlled Surgical Trial. *Clinical & Surgical Ophthalmology* 28:10, 2010.
- 443 . - Jea SY, Mosaed S, Vold SD, Rhee DJ. Effect of a Failed Trabectome on Subsequent Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2011 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 444 . - Jordan JF, Neuburger M, Reinhard T. Minimally invasive angle surgery. The Trabectome]. *Ophthalmologie*. 2010 Sep;107(9):855-60. German
- 445 . - Minckler DS, Hill RA. Use of novel devices for control intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 2009; 88(4):792-798.
- 446 . - Wilmsmeyer S, Philippin H, Funk J. Excimer laser trabeculectomy: a new, minimally invasive procedure for patients with glaucoma.. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jun;244(6):670-6. Epub 2005 Oct 19.
- 447 . - Babighian S, Caretti L, Tavolato M, Cian R, Galan A. Excimer laser trabeculectomy vs 180 degrees selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. A 2-year randomized, controlled trial. *Eye (Lond)*. 2010 Apr;24(4):632-8. Epub 2009 Jul 10.

-
- 448 .- Melamed S, Ben Simon GJ, Goldenfeld M, Simon G. Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:264 –9.
- 449 . – Martínez de la Casa JM, García Feijoó J, Castillo A, Lázaro C, Macías JM, García Sánchez J. Dispositivos de drenaje para el glaucoma. En: J García Sánchez, F Honrubia, SEO .Actualización en el tratamiento del Glaucoma, Madrid 2003: 164-174.
- 450 .- Broadway DC, Lester M, Schulzer M et el., Survival analysis for success of Molteno tube implants. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 689-695.
- 451.- Baudouin C. Patología iatrogénica de la conjuntiva y de la córnea. In: Benítez del Castillo JM, Duran de la Colina JA, Rodríguez Ares MT. *Superficie Ocular*. Madrid: MACLINE SL. 2004:97-105.
- 452 .- Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:312-34.
453. - Hong S, Lee CS, Seo KY, Seong GJ, Hong YJ. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:185-6.
- 454 . - Longstaff S, Wormald PR, Mazover A, Hitchings RA. Glaucoma triple procedures: efficacy of intraocular pressure control and visual outcome. *Ophthalmic Surg*. 1990;21:786-93.
- 455 . - Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medications. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1446-50.

Fluorophotometric Study of the Effect of the Glaukos Trabecular Microbypass Stent on Aqueous Humor Dynamics

Yolanda Fernández-Barrientos,¹ Julian García-Feijóo,^{1,2} Jose M. Martínez-de-la-Casa,^{1,2} Luis E. Pablo,³ Cristina Fernández-Pérez,¹ and Julian García Sánchez^{1,2}

PURPOSE. To evaluate the changes in aqueous humor dynamics and the efficacy and safety of the iStent (Glaukos Corp., Laguna Hills, CA), in combination with cataract surgery.

METHODS. This investigation was a prospective, randomized, clinical study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who were undergoing cataract surgery. Aqueous flow (F) and trabecular outflow facility (C_T) were measured by fluorophotometry before surgery and at months 1, 6, and 12 in both groups.

RESULTS. Thirty-three eyes of 33 patients were randomized to either two stents and cataract surgery ($n = 17$, group 1) or cataract surgery alone ($n = 16$, group 2). Before surgery, F and C_T were similar in groups 1 and 2 (1.78 ± 0.44 and 1.74 ± 0.82 L/min, $P = 0.18$; 0.12 ± 0.03 and 0.13 ± 0.06 L/min/mm Hg, $P = 0.71$, respectively). After surgery, there were no changes of note in F , however, C_T increased in both groups. At 1 year, C_T was 0.45 ± 0.27 L/min/mm Hg in group 1 and 0.19 ± 0.05 L/min/mm Hg in group 2 ($P = 0.02$), which represented increases of 275% and 46%, respectively. Mean IOP reduction was also greater in group 1 than in group 2 (6.6 ± 3.0 mm Hg vs. 3.9 ± 2.7 mm Hg; $P = 0.002$). The mean number of medications was significantly lower in group 1 than in group 2 (0.0 vs. 0.7 ± 1.0, respectively; $P = 0.007$).

CONCLUSIONS. Compared with cataract surgery alone, implantation of the iStent concomitant with cataract extraction significantly increased trabecular outflow facility, reduced IOP, and reduced the number of medications at 1 year. Longer follow-up is needed to assess the long-term effect on outflow facility. (ClinicalTrials.gov number, NCT00326066.) (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:3327–3332) DOI:10.1167/iovs.09-3972

The abnormal obstruction of the trabecular meshwork to aqueous flow is believed to be the primary reason for increased resistance in the conventional outflow pathway, resulting in elevation of intraocular pressure (IOP) in open-angle

glaucoma (OAG). The site of abnormal outflow resistance within the meshwork is the juxtacanalicular tissue adjacent to Schlemm's canal, a layer of the meshwork approximately 10 μm thick.^{1,2} An ideal procedure would restore physiologic outflow by bypassing this thin layer of tissue, to achieve a significant clinical decrease in IOP without requiring manipulation of the sclera and the creation of a filtration bleb.

Many glaucoma therapies for lowering IOP are focused on rerouting the aqueous humor around the conventional outflow pathway. These include topical medications that increase uveoscleral outflow, filtration surgery, and implantation of glaucoma drainage devices. In recent years, nonpenetrating surgeries and aqueous shunts have been developed as an alternative to traditional glaucoma surgeries. The Glaukos trabecular microbypass (iStent; Glaukos Corp., Laguna Hills, CA) is a small, tubular, L-shaped device, implanted abinternally, allowing communication between the anterior chamber and Schlemm's canal. The objective of the implant is to bypass the site of abnormal outflow resistance.

The principal objective of this study was to use fluorophotometry to evaluate the changes in aqueous outflow facility after the iStent was implanted. The secondary objectives were to evaluate the changes in IOP and the incidence of possible complications during and after surgery.

MATERIALS AND METHODS

Between January and June 2006, 33 eyes of 33 patients with POAG or ocular hypertension (OHT), who were recruited from the San Carlos Clinical Hospital's Department of Glaucoma, were included in this prospective, randomized, clinical evaluation. The study's protocol was approved by the San Carlos Clinical Hospital's Ethics Committee on Clinical Research, and the methods described adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants before they were included in the study.

Each subject underwent a comprehensive ophthalmic examination, including review of medical history, best corrected visual acuity, slit lamp biomicroscopy, Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, dilated funduscopic examination, and standard automated perimetry (Octopus 301 G1, tendency oriented perimetry algorithm [TOP³⁻⁵]; Haag-Streit AG, Köniz, Switzerland).

Eligible eyes were required to have a medicated IOP > 17 and < 31 mm Hg and an IOP < 21 and > 35 mm Hg after appropriate washout of hypotensive medications. Additional requirements were a cataract eligible for cataract surgery and visual acuity worse than 20/40. Table 1 shows the complete list of the inclusion and exclusion criteria. The patients were classified in groups according to the visual field findings and the staging system proposed by Mills et al.⁶ using the conversion method of Zeyen.⁷ Eligible patients were randomly assigned to one of the two treatment groups, with a computer-generated sequence: group 1 received two iStents and underwent cataract surgery, and group 2 underwent cataract surgery alone.

From the ¹Hospital Clínico Universitario San Carlos, Instituto de Investigaciones Ramón Castroviejo, Madrid, Spain; the ²Cooperative Research Network on Age-Related Ocular Pathology, Visual and Life Quality, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; and the ³Miguel Servet, University Hospital, Saragossa, Spain.

Supported by Glaukos Corporation.

Submitted for publication May 12, 2009; revised October 10, 2009, and February 1, 2010; accepted February 12, 2010.

Disclosure: Y. Fernández-Barrientos, Glaukos Corp. (F); J. García-Feijóo, Glaukos Corp. (F, C, R); J.M. Martínez-de-la-Casa, Glaukos Corp. (F); L.E. Pablo, Glaukos Corp. (F); C. Fernández-Pérez, Glaukos Corp. (F); J. García Sánchez, Glaukos Corp. (F, C, R)

Corresponding author: Julian García-Feijóo, paseo de San Francisco de Sales 23, Bloque 2, 10^ºB, Madrid 28003, Spain; jgarciafeijoo@hotmail.com.

ANEXO II: Publicaciones Nacionales

Fernández-Barrientos Y, Martínez-de-la-Casa JM, Olea-Zorita G, García-Feijó J. Eficacia hipotensora y repercusión sobre el endotelio corneal del stent trabecular Glaukos. Valoración de su eficacia a tres meses. Boletín de la Sociedad Oftalmológica de Madrid, nº46, año 2006.

ARTÍCULO ORIGINAL

SUMARIO

Boletín de la Soc. Oftalmol. de Madrid - N.º 46 (2006)

Eficacia hipotensora y repercusión sobre el endotelio corneal del stent trabecular Glaukos. Valoración de su eficacia a tres meses

Dres. Fernández-Barrientos Y¹, Martínez-de-la-Casa JM², Olea-Zorita G¹, García-Feijó J²

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Instituto de Investigaciones Ramón Castroviejo. Madrid. España.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Oftalmología.

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia hipotensora de la cirugía combinada de cataratas e implante Glaukos en el glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA). Presentamos resultados a tres meses.

Método: Estudio prospectivo y randomizado de evaluación clínica. Se incluyeron 31 pacientes recientemente diagnosticados de GCAA o de hipertensión ocular con presión intraocular (PIO) >21 mmHg sin medicación y > de 17 mmHg con menos de dos fármacos. Los pacientes incluidos fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: grupo 1: cirugía combinada (implante de stent Glaukos tras cirugía de catarata) y grupo 2: cirugía de catarata aislada. Los pacientes con medicación antiglaucomatosa fueron sometidos a un período de lavado de entre 5 días y 4 semanas en función de los fármacos utilizados. Toda la medicación fue suspendida antes de la cirugía.

En el grupo de cirugía combinada la PIO descendió un 34% a los tres meses ($p=0,0001$) y en el grupo catarata de un 20% ($p=0,0001$), el descenso de PIO fue mayor en el grupo de cirugía combinada versus cirugía de catarata ($p=0,01$).

El porcentaje de pérdida endotelial en el grupo combinada fue de un 15% , similar al del grupo catarata ($p= 0,6$).

Conclusiones: El stent trabecular de Glaukos fue eficaz en el descenso tensional, a los tres meses: $16 \pm 2,45$ (PIO media precirugía: $24,14 \pm 1,75$ mmHg) y el traumatismo quirúrgico fue mínimo.

Este nuevo implante trabecular se presenta como una alternativa terapéutica prometedora.

Palabras clave: presión intraocular, stent trabecular, recuento endotelial, implantes trabeculares, eficacia hipotensora.

Y. Fernández-Barrientos, JM. Martínez-de-la-Casa, J. García-Feijoó, G. Olea-Zorita, C. Méndez-Hernández, A. Fernández-Vidal, F. Sáenz-Francés, A. Castillo, Prof. J. García-Sánchez. Fluorophotometric study of the effect of cataract surgery and trabecular micro-bypass on aqueous humor dynamics preliminary results. Póster B726. ARVO 2007, Fort Lauderdale, Florida.

FLUOROPHOTOMETRIC STUDY OF THE EFFECT OF CATARACT SURGERY AND TRABECULAR MICRO-BYPASS ON AQUEOUS HUMOR DYNAMICS

PRELIMINARY RESULTS

Y. Fdez-Barrientos, JM. Martínez-de-la-Casa, J. García-Feijoó, G. Olea-Zorita, C. Méndez-Hernández, A. Fdez-Vidal, F. Sáenz-Francés, A. Castillo, Prof. J. García-Sánchez

Hospital Clínico San Carlos, Instituto Castroviejo, Universidad Complutense, Madrid, Spain

B726

PURPOSE

To evaluate the short term hypotensive efficacy and changes in aqueous humor dynamics of Trabecular Micro-Bypass Glaukos® iStent in combination with cataract surgery in POAG and ocular hypertensive (OHT) patients.

MATERIAL AND METHODS

Prospective, randomized, clinical evaluation study.

33 eyes of 33 patients recently or newly diagnosed of POAG or OHT. IOP >17 mm Hg and <31 mmHg if taking glaucoma medications and IOP >21 mm Hg and <35 mm Hg after washout with cataract were included. Subjects were randomized to group 1: two micro stents and cataract surgery (n = 17) or group 2: cataract surgery alone (n = 16).

Informed consent according to the tenets of the Declaration of Helsinki was obtained from each patient.

Study visits included measurements of:

- Intraocular pressure (IOP) preoperatory, days 1-2 and 7-14, months 1, 3 & 6 after surgery).
- Gonioscopy (preoperatory, months 1, 3 & 6 after surgery).
- Aqueous flow (F) and trabecular outflow facility (Ct) determined by fluorophotometry (preoperatory, months 1 and 6 after surgery) (Fluorotron Master, Coherent, Palo Alto, California).
- Central corneal thickness determined by ultrasound pachymetry (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Utah, USA).
- Anterior chamber volume (ACV) by Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany).

In this study F (µl/min) and Ct (µl/min/mmHg) were measured by fluorophotometry. At 10.00 hr on the morning of the study, patients instilled 0.25 % fluorescein and 0.4 % benoxinate HCl eyedrops (fluotest® , laboratorios Alcon Cusi, El Masnou-Barcelona), one drop every 2 minutes for a total of 30 minutes. The subjects reported to the hospital at 15.30 hr the same day. Measurements were made at 30 minutes intervals from 15.30 to 17.30, a total of 5 measurements.

Aqueous flow rate (F) was calculated according to Jones and Maurice method (1966) as modified by Yablonski (1978). Ct was obtained from the equation:

$$F \text{ in } = F_{\text{out}} = Ct (IOP - Pev) + Fu \text{ (1)}$$

Where Pev is episcleral pressure and Fu is uveoscleral aqueous flow. If Fu is assumed negligible (Anders B, 1971) $Fu = 0.3 \mu\text{l}/\text{min}$ then:

$$Ct = F / (IOP - Pev) \text{ (2)}$$

this assumption may be introduced a certain systematic error into the calculation of Ct in both groups. Episcleral pressure (Pev) was assumed to be 10 mm Hg (Pheps and Army, 1978).

Demographics of the two groups were compared by means of chi-square analysis. Results from each group were compared by Mann-Whitney U test.

RESULTS

Preoperatively no differences between both groups were found in demographic characteristics (Table 1), mean IOP (24.9 +/- 2.7 mmHg versus 23.7 +/- 1.53 mmHg; p=0.51), mean Ct (0.12 +/- 0.032 µl/min/mmHg versus 0.13 +/- 0.066 µl/min/mmHg; p=0.7) and F (1.8 µl/min versus 1.74 µl/min; p = 0.15).

After surgery, statistical significant differences between both groups were found as follows:

- mean IOP (Figure 1), by month 1 after surgery two patients of group 2 were receiving glaucoma medication, by month 3: five patients of group 2 and by month 6 : six patients of group 2)
- mean percentage IOP reduction at one month (30.5 % versus 18.8 %; p=0.01), at three months (37 % versus 20.3 %; p<0.001), and at six months (35.6 % versus 12.8 %; p < 0.000)
- mean Ct (Figure 2) and increased Ct percentage at one month (337.6 % versus 144.24 %; p=0.03) and at six month (510.2 % versus 81.53 %; p < 0.000).
- Aqueous humor flow rate (µl/min): no differences were found between groups at one month (3.8 µl/min versus 3 µl/min; p = 0.53) and six months (3.6 +/- 1.8 µl/min versus 3 +/- 1.23 µl/min, p = 0.1).
- Anterior chamber volume (mm³) and anterior chamber angle (degrees) (figures 3 and 4) was significantly different after surgery in both groups (p<0.000).

DISCUSSION

In the present study we found that trabecular bypass in combination with the extraction of cataract provided mean reductions in IOP of approximately 35.6 %. Bahler et al¹ reported similar data.

The most interesting finding in our study was the increase in outflow facility in both groups (Group 1: 0.12 µl/min/mm Hg increasing to 0.79 µl/min/mm Hg (p = 0.004); Group 2: 0.13 µl/min/mm Hg increasing to 0.27 µl/min/mm Hg (p = 0.01)). The differences in outflow facility after surgery between both groups represents an approximation of the increase in outflow facility due to the istents (1 month after surgery: 0.3 µl/min/mm Hg and 6 months: 0.5 µl/min/mm Hg).

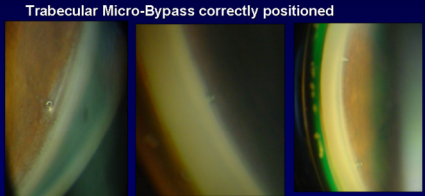
Nevertheless, Ct determined by fluorophotometry based on Goldmann's equation overestimated its true value. Also, the modifications of blood-aqueous barrier² and ACV after surgery could increase F value determined by fluorophotometry. However, Ct increase is much more greater than expected by Zhou³ and Bahler¹.

CONCLUSIONS

The available data suggest that iStent® (Glaukos® Corporation) in combination with the extraction of cataract significantly lowers IOP by increasing the trabecular outflow facility in patients recently or newly diagnosed of POAG or OHT. Longer follow up is needed to assess the long-term hypotensive efficacy.

REFERENCES

- Bahler OK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DM. Trabecular bypass stents decrease intracocular pressure in cultured human anterior segments. Am J Ophthalmol. 2004;138:988-94.
- Shah SM, Spelman CL, Allen RB, Smith SE. In vivo Ocular Flow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34:2175-2179.
- Zhou J, Smedley G. A trabecular bypass flow hypothesis. J Glaucoma. 2006; 14: 74-83.



The most commonly reported device-related adverse event was the stent appearing malpositioned (32.3%).

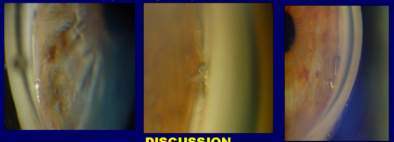


FIGURE 1. MEAN IOP AT EACH VISIT THROUGH 6 MONTHS

Study Visit	Group 1 (mmHg)	Group 2 (mmHg)
Pre-Op	24.98	23.69
Days 7-14	18.66	16.85
Month 1	19.19	17.15
Month 3	18.88	15.31
Month 6	20.54	15.53

FIGURE 2. FLUOROPHOTOMETRIC OUTFLOW FACILITY

Study Visit	Group 1 (µl/min/mmHg)	Group 2 (µl/min/mmHg)
Pre-Op	0.12	0.13
Month 1	0.60	0.30
Month 6	0.79	0.27

TABLE 1. Characteristics of Study Population

	Group 1 (n=17)	Group 2 (n=16)	Total (n=33)	p
Age	75.10 ± 7.09	70.89 ± 7.0	73.0 ± 7.12	0.6
Sex	7 (41.2%)	5 (31.3%)	12 (36.4%)	
Gender	6 (35.3%)	6 (37.5%)	12 (36.4%)	
Female	61.1%	40.0%	18	0.3
Male	38.9%	60.0%	15	
OHT	68.7%	33.3%	6	
Incipient POAG	33.3%	66.7%	12	
Microbypass POAG	58.8%	33.3%	9	0.6
Simple POAG	50.0%	50.0%	2	
Pseudoexfoliation	50.0%	50.0%	4	
Glaucoma				

FIGURE 3. ANTERIOR CHAMBER ANGLE BEFORE AND AFTER SURGERY

Study Visit	Group 1 (degrees)	Group 2 (degrees)
Pre-Op	34.91	34.81
Month 1	46.36	47.16
Month 6	49.21	47.26

FIGURE 4. ANTERIOR CHAMBER VOLUME BEFORE AND AFTER SURGERY

Study Visit	Group 1 (mm³)	Group 2 (mm³)
Pre-Op	149.81	152.08
Month 1	192.7	208.8
Month 6	191.79	198.35

Trabecular Micro-Bypass correctly positioned

The most commonly reported device-related adverse event was the stent appearing malpositioned (32.3%).

DISCUSSION

In the present study we found that trabecular bypass in combination with the extraction of cataract provided mean reductions in IOP of approximately 35.6 %. Bahler et al¹ reported similar data.

The most interesting finding in our study was the increase in outflow facility in both groups (Group 1: 0.12 µl/min/mm Hg increasing to 0.79 µl/min/mm Hg (p = 0.004); Group 2: 0.13 µl/min/mm Hg increasing to 0.27 µl/min/mm Hg (p = 0.01)). The differences in outflow facility after surgery between both groups represents an approximation of the increase in outflow facility due to the istents (1 month after surgery: 0.3 µl/min/mm Hg and 6 months: 0.5 µl/min/mm Hg).

Nevertheless, Ct determined by fluorophotometry based on Goldmann's equation overestimated its true value. Also, the modifications of blood-aqueous barrier² and ACV after surgery could increase F value determined by fluorophotometry. However, Ct increase is much more greater than expected by Zhou³ and Bahler¹.

CONCLUSIONS

The available data suggest that iStent® (Glaukos® Corporation) in combination with the extraction of cataract significantly lowers IOP by increasing the trabecular outflow facility in patients recently or newly diagnosed of POAG or OHT. Longer follow up is needed to assess the long-term hypotensive efficacy.

REFERENCES

- Bahler OK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DM. Trabecular bypass stents decrease intracocular pressure in cultured human anterior segments. Am J Ophthalmol. 2004;138:988-94.
- Shah SM, Spelman CL, Allen RB, Smith SE. In vivo Ocular Flow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34:2175-2179.
- Zhou J, Smedley G. A trabecular bypass flow hypothesis. J Glaucoma. 2006; 14: 74-83.

ANEXO IV: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Tel. 91.330 38 19/ Fax. 91.330 32 99

Hospital Clínico San Carlos

e.mail: ceic.hcsc@salud.madrid.org

Área 7 –Madrid-

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

DÑA. M^a DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

HACE CONSTAR:

Que el proyecto de investigación titulado "**Estudio de la eficacia de la microválvula trabecular Glaukos™ para el tratamiento combinado con la extracción del cristalino en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto**" nº (P-07/154), del que es Investigador Principal el **Dr. García Feijó** del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Madrid, 21 de mayo de 2007



Fdo: Dra. Mar García Arenillas

