

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia y seguridad a largo plazo del implante preserflo TM  
microshun**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Rubén Sánchez Jean**

Directores

**Carmen Dora Méndez Hernández**  
**José María Martínez de la Casa Fernández Borrella**  
**Julián García Feijóo**

Madrid

© Rubén Sánchez Jean, 2023

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL IMPLANTE  
PRESERFLO TM MICROSHUNT**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

RUBÉN SÁNCHEZ JEAN

DIRECTORES

CARMEN DORA MÉNDEZ HERNANDEZ  
JOSE MARÍA MARTÍNEZ DE LA CASA FERNÁNDEZ-BORRELLA  
JULIÁN GARCÍA FEIJOO



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO  
DEL IMPLANTE PRESERFLO™ MICROSHUNT**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR**

**RUBÉN SÁNCHEZ JEAN**

**DIRECTORES**

**CARMEN DORA MÉNDEZ HERNÁNDEZ  
JOSE MARÍA MARTÍNEZ DE LA CASA FERNÁNDEZ BORRELLA  
JULIÁN GARCÍA FEIJOO**



# **AGRADECIMIENTOS**



Al jefe, **Julián García Feijoo**, porque si no me hubiese dado la oportunidad, no estaría hoy donde estoy.

A mis **directores** de Tesis, por su esfuerzo y confianza.

A **Dori Méndez**, por su eterna constancia y paciencia conmigo.

A **Teresa Jiménez**, porque sin ella no hubiesen salido tantas cosas adelante.

A todo el **servicio de Oftalmología del HCSC**, por su constante participación en la investigación.

A todo el personal de **Glaucoma del HCSC**, por su cuidado y dedicación a los pacientes.

A **Federico Sáenz-Francés**, por su ayuda siempre en todo.

A **Guy Van der Weyer** y **Tanja Mettepenningen**, por ser tan buenas personas y por todo lo que me han enseñado.

A **Lydia Medina**, por ser la mejor amiga.

A la secre, **M<sup>a</sup> Ángeles Veiga**, por su incombustible dedicación.

A mis **amigos y compañeros**: Pilar, Ainhoa, Gema, Ana, Estela, Bea, Celia, M<sup>a</sup> Ángeles, Olivia, Toni, Carlos, Ricardo...por sufrirme siempre.

A toda mi **familia**: mis 6 hermanos, cuñados, sobrinos, familia política...por estar cada día ahí para todo.

A mi marido **Jose** y mi hija **Manuela del Carmen**, por todo el tiempo que les he quitado y su amor infinito.

A mi **padre**, por estar siempre ahí cuidando de nosotros.

A mi **madre**, por su santa paciencia y por haberme hecho ser quien soy.

Espero que estéis orgullosos.



**COMUNICACIONES A CONGRESOS  
Y PUBLICACIONES**



## COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Carmen Méndez Hernández, Rubén Sánchez Jean, Julián García Feijoo. Filtración subconjuntival y factores asociados al éxito o fracaso (ab-externo, Inffocus Microshunt®). Cirugía Microincisional de Glaucoma. Guías de la Sociedad Española de Oftalmología. 92 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 2016.
2. Carmen Méndez Hernández, Rubén Sánchez Jean, Cristina Fernández Pérez, Mauro Dupré Peláez. Eficacia y seguridad del implante Inffocus Microshunt® en glaucoma de ángulo abierto. Estudio prospectivo a 6 meses. 92 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 2016. Comunicación libre.
3. Carmen Méndez Hernández, Rubén Sánchez Jean, Jose María Martínez de la Casa, Mauro Dupré Peláez, Julián García Feijoo. One year Follow-up of the aqueous humor Inffocus Microshunt®. 7<sup>th</sup> World Glaucoma Congress. 2017. Comunicación en panel.
4. Rubén Sánchez Jean, Carmen Méndez Hernández, Federico Sáenz-Francés, Sofía García Sáenz, Jose María Martínez de la Casa, Mauro Dupré Peláez Julián García Feijoo. Eficacia y seguridad del implante Inffocus Microshunt® en el glaucoma de ángulo abierto. Estudio prospectivo a 12 meses. 25 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. 2018. Comunicación libre.
5. Rubén Sánchez Jean, Carmen Méndez Hernández, Federico Sáenz-Francés, Sofía García Sáenz, Jose María Martínez de la Casa, Mauro Dupré Peláez Julián García Feijoo. Eficacia y seguridad del implante Inffocus Microshunt® en el glaucoma de ángulo abierto. Estudio prospectivo a 12 meses. XIII Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. 2018. Comunicación en panel.

6. Mauro Dupré Peláez, Jose María Martínez de la Casa, Carmen Méndez Hernández, Rubén Sánchez Jean, Julián García Feijoo. Efficacy and stability of the new Inffocus Microshunt® device for the treatment of primary open angle glaucoma patients. 8<sup>th</sup> World Glaucoma Congress. 2018. Comunicación en panel.

## **PUBLICACIONES**

1. Martínez-de-la-Casa JM, Saenz-Francés F, Morales-Fernandez L, Perucho L, Mendez C, Fernandez-Vidal A, Garcia-Saenz S, Sanchez-Jean R, García-Feijoo J. Clinical outcomes of combined Preserflo Microshunt implantation and cataract surgery in open-angle glaucoma patients. Sci Rep. 2021 Aug 2;11(1):15600. doi: 10.1038/s41598-021-95217-x. PMID: 34341454; PMCID: PMC8329158.

# ÍNDICE



RESUMEN _____	5
ABSTRACT _____	11
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS _____	17
INTRODUCCIÓN _____	21
El glaucoma _____	23
1. Glaucomas de la infancia _____	25
2. Glaucomas primarios de ángulo abierto _____	30
3. Glaucomas secundarios _____	40
4. Cierre angular primario _____	55
5. Cierre angular secundario _____	66
El humor acuoso _____	71
1. Formación del humor acuoso _____	72
2. Drenaje del humor acuoso _____	74
Cirugía de glaucoma _____	81
1. Trabeculectomía _____	82
2. Esclerotomía profunda no perforante _____	85
3. Dispositivos de drenaje _____	86
4. Canaloplastia _____	88
5. Gold Glaucoma Micro-Shunt _____	90
6. Eyepass _____	91
7. Trabectome _____	93
8. iStent _____	94
9. iStent Supra _____	97
10. Cypass _____	97
11. Hydrus _____	99
12. ExPRESS _____	100
13. Ciclodestrucción _____	102
14. XEN _____	102
15. Preserflo™ Microshunt _____	104
El endotelio corneal _____	108
1. Estructura del endotelio corneal _____	108
2. Cambios en el endotelio corneal _____	111
Calidad de vida en el paciente con glaucoma _____	121
1. Concepto y dimensiones de calidad de vida _____	121

2. Medidas de la calidad de vida _____	123
3. Calidad de vida en oftalmología _____	124
4. Cuestionarios de calidad de vida _____	128
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS _____	135
1. Tipo de estudio _____	137
2. Selección de la muestra _____	137
3. Calendario de visitas _____	143
4. Historia clínica y exploración oftalmológica _____	143
5. Implante Preserflo™ Microshunt _____	150
6. Técnica quirúrgica _____	151
7. Tratamiento postquirúrgico _____	153
8. Análisis estadístico _____	154
RESULTADOS _____	155
1. Población de estudio _____	157
2. Cirugía _____	158
3. Presión Intraocular _____	159
4. Tratamiento hipotensor _____	162
5. Tasa de éxito _____	165
6. Agudeza visual _____	167
7. Recuento endotelial _____	172
8. Calidad de vida _____	181
DISCUSIÓN _____	191
Comparación con otros dispositivos de drenaje _____	193
1. Población de estudio y cirugía _____	193
2. Presión intraocular, tratamiento hipotensor y tasa de éxito _____	194
3. Agudeza visual _____	203
4. Recuento endotelial _____	204
5. Calidad de vida _____	208
Aspectos relevantes _____	209
1. Limitaciones del estudio _____	209
2. Aportaciones de nuestro estudio _____	210
CONCLUSIONES _____	211
BIBLIOGRAFÍA _____	215
ANEXO I: Aprobación del Comité Ético _____	255

ANEXO II: Consentimiento informado y hoja de información al paciente \_257

ANEXO III: Cuestionarios de calidad de vida \_\_\_\_\_ 267



# RESUMEN



## INTRODUCCIÓN

Clásicamente el glaucoma ha sido definido como una neuropatía óptica caracterizada por alteraciones del campo visual y de la papila óptica en la que la elevación de la presión intraocular (PIO) se sigue considerando el principal factor de riesgo, aunque no es el único factor patogénico para el desarrollo de enfermedad.

Hoy en día el término glaucoma no se refiere a una entidad clínica concreta, sino que este concepto agrupa un conjunto de enfermedades crónicas y progresivas con una diferente presentación clínica, etiopatogenia y tratamiento.

Este grupo de neuropatías ópticas se caracterizan por la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y el adelgazamiento del rodete neuroretiniano (RNR). A nivel histológico, la excavación glaucomatosa precoz de la papila consiste en una pérdida de axones, vasos sanguíneos y células gliales. La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas (CFN). Actualmente se considera que alteraciones documentadas de la CFN o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un campo visual convencional normal.

Según las guías de la European Glaucoma Society, la clasificación general actual del glaucoma es la siguiente:

1. Glaucoma de la infancia
2. Glaucoma primario de ángulo abierto
3. Glaucoma secundario
4. Cierre angular primario
5. Cierre angular secundario

Puesto que esta enfermedad hoy en día agrupa un conjunto de enfermedades crónicas y progresivas, no existe un único tratamiento definitivo. El empleo de colirios hipotensores conlleva una serie de limitaciones, como por ejemplo

dificultad en el cumplimiento por parte del paciente, ausencia de respuesta en algunos pacientes, disminución de la eficacia hipotensora con el tiempo y que su uso prolongado conlleva alteraciones en la superficie ocular. Otra opción de tratamiento es el láser, pero su efecto hipotensor es de duración limitada, y no está exento de complicaciones. La cirugía filtrante suele ser el procedimiento más eficaz para la reducción de la presión intraocular, pero se asocia con relativa frecuencia la presencia de complicaciones como hipotonía, blebitis, endoftalmitis, pérdida transitoria de agudeza visual, etc.

En los últimos años se ha estado buscando técnicas quirúrgicas que resulten efectivas a largo plazo con menor incidencia de complicaciones y que sean sencillas y fácilmente reproducibles.

En este sentido, últimamente se han diseñado múltiples dispositivos que facilitan de manera mínimamente invasiva, la salida del humor acuoso mediante distintas vías: malla trabecular, espacio supracoroideo y espacio subconjuntival.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Esta tesis doctoral se centra en los resultados de un estudio prospectivo, no aleatorizado, no enmascarado, unicéntrico de evaluación clínica, cuya finalidad es evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del implante Preserflo™ Microshunt con marcado CE, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto mal controlados con tratamiento máximo tolerado (con progresión de la enfermedad), con presiones intraoculares tratadas entre 15-35 mmHg que precisan cirugía de glaucoma.

Para el correcto desarrollo del estudio y posterior recopilación de los resultados, se evaluó en las distintas visitas la historia médica, medicación ocular, campo visual, refracción, examen con lámpara de hendidura, paquimetría, gonioscopia, examen de fondo de ojo, motilidad ocular y los posibles efectos adversos, además de los procedimientos de estudio, según el siguiente calendario de visitas:

### VISITAS DE SEGUIMIENTO

PROCEDIMIENTO	VISITA											
	BASAL	D1	D7	M1	M3	M6	M9	M12	M24	M36	M48	M60
Agudeza visual	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦				
PIO	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Recuento endotelial	♦				♦	♦		♦	♦	♦	♦	♦
Cuestionarios calidad de vida	♦			♦	♦	♦		♦				
Cuestionario de síntomas oculares	♦		♦	♦	♦	♦		♦				

## RESULTADOS

La PIO media medida en la visita basal preoperatoria fue de  $19,6 \pm 3,2$  mmHg. A los 60 meses de seguimiento, la PIO media se redujo hasta  $14,9 \pm 3,1$  mmHg, por lo que se produjo un descenso estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). La reducción media al final del estudio fue de  $4,17 \pm 4,66$  mmHg.

El número medio de colirios hipotensores oculares empleado en el momento de la visita preoperatoria fue de  $2,91 \pm 0,89$  (rango 1-4). Al final del seguimiento, mes 60, el número de fármacos antiglaucomatosos empleado fue de  $1,24 \pm 1,18$ , lo que supone un descenso medio estadísticamente significativo de  $1,57 \pm 1,33$  ( $p < 0,001$ ).

El recuento endotelial medio en la visita preoperatoria fue de  $2624,00 \pm 209,77$  células/mm<sup>2</sup> (rango 2315-2976). Al final del seguimiento, el número medio de células endoteliales/mm<sup>2</sup> fue de  $2499,38 \pm 316,27$ , lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $130,00 \pm 210,20$  ( $p = 0,062$ ).

La puntuación media en el cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en la visita preoperatoria fue de  $0,820 \pm 0,167$  puntos (rango 0,446-1,000). Al final del seguimiento, la puntuación media fue de  $0,789 \pm 0,370$  puntos, lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $0,031 \pm 0,253$  puntos ( $p = 0,341$ ).

## CONCLUSIONES

1. El dispositivo Preserflo™ Microshunt usado en cirugía aislada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto resulta eficaz a largo plazo, proporcionando unos óptimos resultados tensionales.
2. El dispositivo Preserflo™ Microshunt usado en cirugía aislada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto resulta seguro a largo plazo, no produciendo cambios significativos en la densidad de células endoteliales, en su hexagonalidad ni en su coeficiente de variación.
3. Tras la implantación del dispositivo Preserflo™ Microshunt, se produjo una reducción significativa del empleo de colirios hipotensores para el glaucoma.
4. La cirugía con la implantación del dispositivo Preserflo™ Microshunt, no produjo una disminución de la calidad de vida de los pacientes, pero sí un aumento significativo de los síntomas oculares físicos y/o de percepción.
5. Esta técnica quirúrgica no produjo una pérdida de agudeza visual significativa a largo plazo, tanto en pacientes fáquicos como pseudofáquicos.
6. La implantación del dispositivo Preserflo™ Microshunt no ha producido complicaciones postoperatorias clínicamente significativas.

# **ABSTRACT**

## INTRODUCTION

Glaucoma has classically been defined as an optic neuropathy characterized by changes in the visual field and optic disc in which elevated intraocular pressure (IOP) is still considered the main risk factor. However, it is not the only pathogenic factor for the development of the disease.

Now the term glaucoma does not refer to a specific clinical entity. This concept groups a set of chronic and progressive diseases with a different clinical presentation, etiopathogenesis and treatment.

This group of optic neuropathies is characterized by gradual cupping of the optic nerve head and thinning of the neuroretinal rim (NRR). Histologically, early glaucomatous cupping of the papilla consists of a loss of axons, blood vessels, and glial cells. The loss of nerve fibers gives the papilla a typical glaucomatous configuration and in the retina there is a decrease in the visibility of the nerve fiber layer (NFL). It is currently considered that documented alterations of the NFL or the papilla can be considered diagnostic of glaucoma even in the presence of a normal conventional visual field.

According to the guidelines of the European Glaucoma Society, the current general classification of glaucoma is as follows:

1. Childhood glaucoma
2. Primary open angle glaucoma
3. Secondary glaucoma
4. Primary angle closure
5. Secondary angle closure

Since this disease now groups a group of chronic and progressive diseases, there is no single definitive treatment. The use of hypotensive eye drops entails a series of limitations, such as difficulty in patient compliance, lack of response in some patients, decreased hypotensive efficacy over time. Moreover, the prolonged use leads to changes in the ocular surface. Another treatment option is laser, but its

hypotensive effect is of limited duration, and it is not free of complications. Filtering surgery is usually the most effective procedure for reducing intraocular pressure, but the presence of complications such as hypotonia, blebitis, endophthalmitis, transient loss of visual acuity, etc. is associated with relative frequency.

In recent years, several surgical techniques have been proved to be effective in the long term with a lower incidence of complications and that are simple and easily reproducible.

In this sense, multiple devices have recently been designed that facilitate, in a minimally invasive manner, the exit of aqueous humor through different pathways: trabecular meshwork, suprachoroidal space, and subconjunctival space.

## **MATERIAL AND METHODS**

This doctoral thesis focuses on the results of a prospective, non-randomized, non-blind, single-center clinical evaluation study aimed at evaluating the long-term safety and efficacy of the CE-marked Preserflo™ Microshunt implant in patients with open angle glaucoma poorly controlled with maximum tolerated treatment (with progression of the disease), with treated intraocular pressures between 15-35 mmHg that require glaucoma surgery.

For the correct development of the study and subsequent compilation of the results, the medical history, ocular medication, visual field, refraction, slit lamp examination, pachymetry, gonioscopy, eye fundus examination, ocular motility and the possible adverse events were evaluated, in addition to the study procedures, according to the following schedule of visits:

PROCEDURE	FOLLOW-UP VISITS											
	BASELINE											
	VISIT	D1	D7	M1	M3	M6	M9	M12	M24	M36	M48	M60
Visual acuity	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦				
IOP	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Endothelial count	♦				♦	♦		♦	♦	♦	♦	♦
Quality of life Questionnaire	♦			♦	♦	♦		♦				
Eye Symptom Questionnaire	♦		♦	♦	♦	♦		♦				

## RESULTS

The mean IOP measured at the preoperative baseline visit was  $19.6 \pm 3.2$  mmHg. At the 60-month follow-up, the mean IOP decreased to  $14.9 \pm 3.1$  mmHg, for which reason there was a statistically significant decrease ( $p < 0.001$ ). The mean reduction at the end of the study was  $4.17 \pm 4.66$  mmHg.

The mean number of ocular hypotensive eye drops used at the time of the preoperative visit was  $2.91 \pm 0.89$  (range 1-4). At the end of the follow-up, 60-month, the number of antiglaucoma drugs used was  $1.24 \pm 1.18$ , which represents a statistically significant mean decrease of  $1.57 \pm 1.33$  ( $p < 0.001$ ).

The mean endothelial count at the preoperative visit was  $2624.00 \pm 209.77$  cells/mm<sup>2</sup> (range 2315-2976). At the end of follow-up, the mean number of endothelial cells/mm<sup>2</sup> was  $2499.38 \pm 316.27$ , which represents a statistically insignificant mean decrease of  $130.00 \pm 210.20$  ( $p = 0.062$ ).

The mean score on the EQ-5D-5L quality of life questionnaire at the preoperative visit was  $0.820 \pm 0.167$  points (range 0.446-1.000). At the end of follow-up, the mean score was  $0.789 \pm 0.370$  points, which represents a statistically insignificant mean decrease of  $0.031 \pm 0.253$  points ( $p = 0.341$ ).

## CONCLUSIONS

1. The Preserflo™ Microshunt device used in isolated surgery in patients with open angle glaucoma is effective in the long term, providing optimal tension results.
2. The Preserflo™ Microshunt device used in isolated surgery in patients with open-angle glaucoma is safe in the long term, producing no significant changes in endothelial cell density, hexagonality, or coefficient of variation.
3. Following implantation of the Preserflo™ Microshunt device, there was a significant reduction in the use of hypotensive eyelids for glaucoma.
4. Surgery with the implantation of the Preserflo™ Microshunt device did not produce a decrease in the quality of life of the patients, but it did produce a significant increase in physical and/or perceptual ocular symptoms.
5. This surgical technique did not produce significant long-term visual acuity loss in both phakic and pseudophakic patients.
6. Implantation of the Preserflo™ Microshunt device has not resulted in clinically significant postoperative complications.



# **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



El glaucoma es una de las principales causas de ceguera en el mundo. En torno a 80 millones de personas padecen esta enfermedad en todo el mundo, y en España la padecen casi un millón.

Puesto que esta enfermedad hoy en día agrupa un conjunto de enfermedades crónicas y progresivas, no existe un único tratamiento definitivo. El empleo de colirios hipotensores conlleva una serie de limitaciones, como por ejemplo dificultad en el cumplimiento por parte del paciente, ausencia de respuesta en algunos pacientes, disminución de la eficacia hipotensora con el tiempo y que su uso prolongado conlleva alteraciones en la superficie ocular. Otra opción de tratamiento es el láser, pero su efecto hipotensor es de duración limitada, y no está exento de complicaciones. La cirugía filtrante suele ser el procedimiento más eficaz para la reducción de la presión intraocular, pero se asocia con relativa frecuencia la presencia de complicaciones como hipotonía, blebitis, endoftalmitis, pérdida transitoria de agudeza visual, etc.

En los últimos años se han estado buscando técnicas quirúrgicas que resulten efectivas a largo plazo con menor incidencia de complicaciones y que sean sencillas y fácilmente reproducibles.

En este sentido, últimamente se han diseñado múltiples dispositivos que facilitan de manera mínimamente invasiva la salida del humor acuoso mediante distintas vías: malla trabecular, espacio supracoroideo y espacio subconjuntival.

El implante Preserflo™ Microshunt es un dispositivo que comunica la cámara anterior con el espacio subconjuntival, creando una corriente continua de humor acuoso hacia el plexo venoso episcleral, y ha demostrado en estudios preliminares que garantiza un buen control tensional con una mínima tasa de complicaciones postoperatorias. En la actualidad, no existe ningún estudio que analice su seguridad y eficacia a largo plazo.

El **objetivo principal** de la presente tesis es analizar la eficacia y seguridad a largo plazo del implante Preserflo™ Microshunt.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Analizar el efecto del implante Preserflo™ Microshunt sobre el endotelio a largo plazo.
2. Evaluar el efecto del implante Preserflo™ Microshunt sobre la calidad de vida de los pacientes.
3. Analizar el efecto del implante Preserflo™ Microshunt sobre la agudeza visual.

Las **hipótesis** de este estudio son:

1. El implante Preserflo™ Microshunt consigue a largo plazo un buen control de presión intraocular, con una reducción del empleo de colirios hipotensores.
2. El implante Preserflo™ Microshunt consigue a largo plazo mantener el endotelio corneal sin cambios significativos en cuanto al número de células, hexagonalidad y coeficiente de variación.
3. La cirugía con el implante Preserflo™ Microshunt no produce una disminución en la agudeza visual ni en la calidad de vida de los pacientes.

# INTRODUCCIÓN



# EL GLAUCOMA

## DEFINICIÓN

Al igual que muchos términos médicos, la palabra **glaucoma** tiene su origen del griego, formado por **γλαυκός** (*glaukos*= claro, brillante, resplandeciente, glauco) y **ω-μα** (o-ma=resultado de un proceso).

La palabra griega *glaukós* es un adjetivo que se aplica tanto al blanco luminoso como al verde-azulado del mar con superficie brillante. Pero en este caso no tiene que ver nada con el verde: el glaucoma probablemente se llama así por el color blanquecino que adopta la pupila al producirse el edema corneal en la fase más aguda de la enfermedad.

Clásicamente, el glaucoma ha sido definido como una neuropatía óptica caracterizada por alteraciones del campo visual y de la papila óptica en la que la elevación de la presión intraocular (PIO) se sigue considerando el principal factor de riesgo, aunque no es el único factor patogénico para el desarrollo de enfermedad (1).

Hoy en día el término glaucoma no se refiere a una entidad clínica concreta, sino que este concepto agrupa un conjunto de enfermedades crónicas y progresivas con una diferente presentación clínica, etiopatogenia y tratamiento (2).

Este grupo de neuropatías ópticas se caracterizan por la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y el adelgazamiento del rodete neuroretiniano (RNR). A nivel histológico, la excavación glaucomatosa precoz de la papila consiste en una pérdida de axones, vasos sanguíneos y células gliales. La pérdida de tejido parece iniciarse a nivel de la lámina cribosa y se asocia a la compactación y fusión de las placas laminares. Es más acusada en los polos superior e inferior de la papila. Cuando esta pérdida es significativa, los pacientes desarrollan una disminución en su campo visual (CV) relacionada con la alteración del nervio óptico. La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica (Imagen 1) y en la retina se produce una

disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas (CFN) (3). Actualmente se considera que alteraciones documentadas de la CFN o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un campo visual convencional normal.

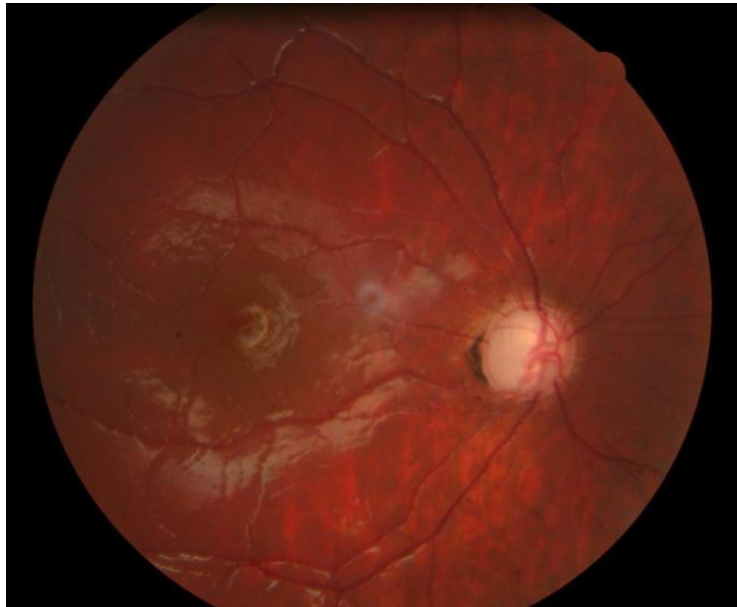
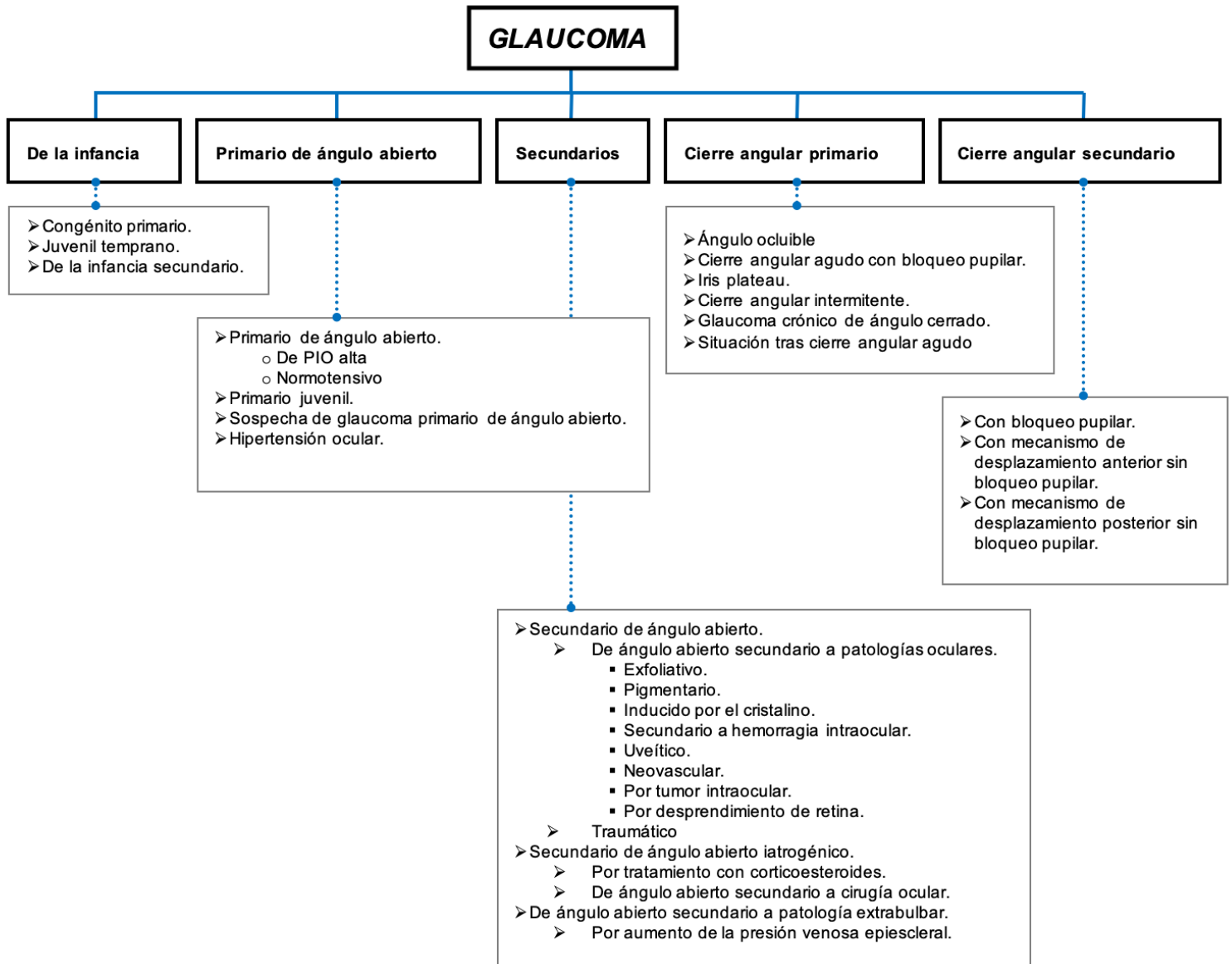


Imagen 1: Aspecto de un nervio óptico glaucomatoso.

## **CLASIFICACIÓN**

A lo largo de la historia, ha habido múltiples clasificaciones del glaucoma en función de su origen (primario o secundario), pero actualmente otros aspectos a tener en cuenta son la edad al diagnóstico, morfología del ángulo camerular, aspectos bioquímicos y genéticos, así como al grado de alteración del campo visual y del nervio óptico. Además, es importante determinar el comportamiento de la PIO en el paciente, atendiendo no sólo a su medida, sino también a las fluctuaciones a corto y largo plazo (las que se producen en el día, y las que se producen entre visitas).

Según las actuales guías de la European Glaucoma Society (4), la clasificación actual es:



## EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

### 1. GLAUCOMAS DE LA INFANCIA

El glaucoma congénito primario (GCP) es una enfermedad rara, pero tiene un mayor impacto en el desarrollo de los niños y en la calidad de vida a lo largo de la misma. Un diagnóstico temprano y una terapia apropiada pueden marcar una gran diferencia en el pronóstico visual y prevenir una discapacidad visual a largo plazo. El tratamiento quirúrgico siempre es necesario (5,6).

## 1.1 Glaucoma congénito primario: inicio desde el nacimiento hasta los dos años de vida

Según la edad de aparición puede ser:

- a. Del neonato o de inicio en el recién nacido: inicio entre 0-1 mes de vida.
- b. Infantil: inicio entre 1-24 meses de vida.
- c. Inicio tardío: inicio después de los dos años de vida.

**Etiológicamente**, la disgenesia del ángulo camerular es causada por un desarrollo incompleto de la malla trabecular antes y/o después del nacimiento. El factor genético es de gran importancia y la herencia suele ser recesiva. Se han identificado anomalías genéticas en los cromosomas 1p36 y 2q21 (6).

El **mecanismo fisiopatológico** consiste en una disminución de la salida del humor acuoso, que causa una elevación de la PIO. Aisladamente, una trabeculo-disgenesia es la forma más común de GCP.

El GCP se da en 1 de cada 12.000-18.000 niños caucásicos. La incidencia puede ser de 5 a 10 veces mayor en padres con consanguinidad. Es más común en hombres (65%) y es bilateral en el 70% de los pacientes.

Los **síntomas** suelen ser el llanto desconsolado durante las primeras semanas de vida, no siendo siempre sintomáticos.

Como **signos** típicos tempranos están la fotofobia, lagrimeo, blefarospasmo y turbidez ocular. Los ojos suelen ser más largos de lo normal para la edad del niño, con diámetros mayores de 10,5 mm al nacimiento y mayores de 12 mm en el primer año de vida. La longitud axial es mayor de 20 mm al nacimiento o mayor de 22 mm después del primer año de vida. Es frecuente el edema corneal: el edema epitelial y estromal puede estar asociado a rupturas de la membrana de Descemet, o estrías de Haab, que no deben ser confundidas con traumas causados por los fórceps en el momento del parto.

La PIO se puede medir bajo anestesia general con el tonómetro manual de Golmann (Perkins).

Esta medida bajo anestesia general (Imagen 2) se ve influenciada por la sedación y la medicación para la anestesia, (la Ketamina la aumenta al principio, pudiendo bajar después y mantenerse estable). Valores aislados de PIO no son suficientes para confirmar el diagnóstico, a no ser que la medida de la PIO sea extremadamente elevada y se confirme con signos corneales. Los casos más severos muestran un globo ocular extremadamente grande, llamándose así Bupftalmos.



Imagen 2: Exploración bajo anestesia general en un paciente con glaucoma congénito primario.

La cabeza del nervio óptico muestra una distensión o una excavación amplia en los recién nacidos (E/P mayor de 0.3). Estos signos en el nervio óptico pueden ser reversibles restaurando la PIO a valores normales en los primeros años de vida.

La gonioscopia muestra una inserción anterior del iris, formando una línea festoneada con tejido uveal persistente y estructuras poco diferenciadas y/o trabeculo-disgenesia, usualmente descrita como “membrana” de Barkan.

Como **tratamiento**, la cirugía es la primera opción de tratamiento en todos los casos (6,7) La goniectomía o la trabeculotomía suelen ser la cirugías de elección (5,8,9,10). La trabeculotomía de 360° usando un catéter para abrir el canal de

Schlemm ha sido descrita con resultados favorables (11,12,13). Las cirugías filtrantes están indicadas cuando las anteriores no dan resultado. Normalmente, se suelen necesitar varias cirugías. El tratamiento tópico no suele ser efectivo a largo plazo. Los tratamientos tópicos, incluidos inhibidores de la anhidrasa carbónica orales se suelen usar previos a una cirugía, o cuando con la cirugía no se es capaz de controlar la PIO (6).

La ciclodestrucción se considera una cirugía intermedia o coadyuvante cuando la cirugía trabecular falla. Los casos más graves y los glaucomas de la infancia secundarios (especialmente los afáquicos) suelen necesitar una cirugía con tubo de drenaje de humor acuoso. Los casos de debut tardío no suelen presentar elongación del globo ocular por lo que podrían pasar desapercibidos por el oftalmólogo general si no se mide la PIO, y suelen mostrar mejor respuesta a las cirugías.

### 1.2 Juvenil temprano: inicio desde los dos años de vida hasta la pubertad

La **etiología** y el **mecanismo fisiopatológico** son los mismos que en el GCP excepto que:

- no hay elongación del globo ocular.
- no hay anomalías congénitas oculares o síndromes.
- son asintomáticos hasta que hay una avanzada pérdida de campo visual.

El **tratamiento** es el mismo que en el GCP.

### 1.3 Glaucoma de la infancia secundario

Existe una gran variedad de **mecanismos fisiopatológicos**, e implican una larga lista de enfermedades oculares con manifestaciones sistémicas asociadas o no.

*Glaucomas asociados con anomalías oculares no adquiridas:*

- ✓ Anomalía de Axenfeld-Rieger (síndrome si tiene afectación sistémica)
- ✓ Anomalía de Peters (síndrome si tiene afectación sistémica)

- ✓ Ectropion uveae
- ✓ Hipoplasia congénita de iris
- ✓ Aniridia
- ✓ Vasculopatía fetal persistente (si el glaucoma está presente antes de la cirugía de catarata)
- ✓ Melanocitosis oculodérmica
- ✓ Distrofia polimorfa posterior
- ✓ Microftalmos
- ✓ Microcornea
- ✓ Ectropia lentis

*Glaucomas asociados con enfermedades sistémicas o síndromes no adquiridos:*

- ✓ Alteraciones cromosómicas, como trisomía del 21 (síndrome de Down)
- ✓ Alteraciones del tejido conectivo
  - Síndrome de Marfan
  - Síndrome de Weill-Marchesani
  - Síndrome de Stickler
- ✓ Alteraciones metabólicas
  - Homocisteinuria
  - Síndrome de Lowe
  - Mucopolisacaridosis
- ✓ Facomatosis
  - Neurofibromatosis (NF-1, NF-2)
  - Síndrome de Sturge-Weber
  - Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
  - Rubinstein-Taybi
  - Rubeola congénita

*Glaucomas asociados con enfermedades adquiridas:*

- ✓ Uveítis
- ✓ Trauma (hipema, recesión angular, ectopia lentis)
- ✓ Inducidos por esteroides
- ✓ Tumores (benignos/malignos, oculares/de la órbita)
- ✓ Retinopatía del prematuro

### *Glaucoma tras cirugía de catarata en los niños:*

El glaucoma secundario es una seria y frecuente complicación de la cirugía de catarata en la infancia. La incidencia puede aumentar hasta en un 50% si la cirugía de catarata se realiza antes de los 9 meses de vida (14,15). Este glaucoma secundario es difícil de tratar y a menudo necesita un sistema de drenaje mediante tubo, para un buen control de la PIO a largo plazo.

El **tratamiento** de estos glaucomas secundarios es muy variable, dependiendo de la causa. Normalmente el tratamiento tópico no es efectivo o viable a largo plazo.

La primera opción de tratamiento, al igual que en GCP, es la cirugía y es frecuente que se necesiten varias cirugías a lo largo de la vida del niño. El tratamiento se debe adaptar a la anomalía de origen, el mecanismo de elevación de la PIO y la calidad de vida del paciente. Estos casos requieren un alto cuidado especializado.

## **2. GLAUCOMAS PRIMARIOS DE ÁNGULO ABIERTO**

El glaucoma primario de ángulo abierto es una neuropatía óptica crónica progresiva, que produce cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico y en la CFN en ausencia de otras enfermedades oculares o congénitas. La muerte progresiva de las células ganglionares y la pérdida de campo visual se asocian con estos cambios.

### ***Epidemiología***

El glaucoma es la segunda causa de ceguera tanto en Europa como en el resto del mundo. Es la causa más frecuente de ceguera irreversible. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) no es común en menores de 50 años y su prevalencia aumenta con la edad (16,17,18,19). El porcentaje actual varía ampliamente según la definición.

### ***Factores de riesgo***

La mayoría de los estudios, no diferencian entre GPAA y glaucomas secundarios de ángulo abierto, como el glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX), por lo que lo que a continuación se describe, se aplica a ambas variedades, aquí denominadas glaucoma de ángulo abierto (GAA).

La evaluación de los factores de riesgo es muy importante, puesto que ayuda a identificar a aquellos individuos susceptibles de un diagnóstico precoz y en el manejo de decisiones sobre el inicio y estratificación del tratamiento en pacientes con un glaucoma establecido.

Los *factores de riesgo* para el GAA son aquellos que están estadísticamente asociados con el desarrollo del GAA o la evolución de una hipertensión ocular (HTO) a glaucoma (20).

Los *factores pronósticos* del GAA son aquellos que están estadísticamente asociados con la progresión de un GAA establecido. Ni los factores de riesgo ni los factores pronósticos establecen la causa. A veces, ambos términos se usan indistintamente.

Los *factores predictivos* suelen ser factores que están asociados con un incremento de los factores de riesgo, y que son parte de la definición de GAA, como son los parámetros del nervio óptico o los índices del campo visual.

Una evidencia inicial de los potenciales factores de riesgo para el GAA ha sido proporcionada por múltiples estudios transversales en pacientes. Solo los estudios longitudinales de cohortes en pacientes nos pueden arrojar afirmaciones sólidas sobre los factores de riesgo para el desarrollo del GAA (21,22).

- *Edad*

Los estudios transversales en pacientes demuestran que la prevalencia del GAA aumenta drásticamente con la edad (16,23). Los estudios longitudinales confirman que la edad avanzada es un factor de riesgo importante para el GAA, aumentando el riesgo entre un 4% y un 6% por año en la base del desarrollo del GAA (21,22).

- Presión intraocular

El aumento de la PIO está consistentemente asociado con la prevalencia e incidencia del GAA (16,17,18,20,23). En base a los estudios longitudinales, el riesgo de desarrollo de GAA aumenta entre un 11-12% en los caucásicos (21), un 10% en población de origen africano (24) y un 18% en latinos (22) por cada 1 mmHg de aumento de la PIO. Hasta la fecha, la PIO es el único factor de riesgo modificable para el GAA.

- Raza/etnia

La prevalencia del glaucoma es varias veces mayor en afro-americanos y afro-caribeños que en caucásicos (25,26). En los latinos, se ha demostrado que la prevalencia (17) e incidencia (27) del GAA es mayor que los caucásicos, pero menor que en los afro-caribeños.

- Antecedentes familiares

Dos estudios entre diferentes grupos étnicos revelaron que el riesgo de padecer GAA es 9.2 veces y 4 veces mayor respectivamente en individuos con antecedentes de glaucoma en familiares de primer grado respecto a los que no tenían antecedentes (28,29).

- Pseudoexfoliación

Estudios en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma pseudoexfoliativo han demostrado que la pseudoexfoliación está asociada al aumento de la prevalencia de GAA (18,30,31,32). Estudios longitudinales demuestran que la presencia de pseudoexfoliación aumenta 11,2 veces el riesgo de padecer GAA.

- Espesor corneal central (ECC)

En dos estudios en pacientes se ha observado que el riesgo de desarrollar glaucoma aumenta entre un 30% y un 40% por cada 40 micras de reducción del ECC (33,34).

- Miopía

Múltiples estudios transversales en pacientes asocian la miopía moderada y alta (más de -3 dioptrías) como un factor de riesgo asociado al aumento de la prevalencia del GAA (32,35,36). Un estudio holandés demostró que sujetos con alta miopía (mayor de -4 dioptrías) tenían 2,3 veces mayor riesgo de padecer GAA (21). Los latinos de California tenían un riesgo de padecer GAA un 48% mayor por cada milímetro de aumento en la longitud axial (22).

- Presión de perfusión ocular

La asociación de una baja presión de perfusión ocular con un aumento de la prevalencia del GAA ha sido demostrada en estudios realizados a pacientes (17,23,37,38,39,40). Esta asociación puede depender de si el paciente está en tratamiento anti-hipertensivo sistémico o no (33,37,40,41). Se ha descrito (41) un fenotipo caracterizado por una disregulación vascular (33).

El “Barbados Eye Study” confirma que una baja presión de perfusión ocular aumenta el riesgo de padecer GAA (33).

Debido al limitado conocimiento de esta compleja variable y de su interacción con los potenciales riesgos para padecer glaucoma, el lugar exacto de la presión de perfusión ocular en el manejo del glaucoma resulta aun incierto (42,43).

- Otros factores

Se han reportado otros factores que pueden estar asociados con el aumento del riesgo para padecer GAA, como son la diabetes, la presión sanguínea, migraña, Síndrome de Raynaud y la apnea del sueño obstructiva. Sin embargo, los datos recogidos en la literatura son inconsistentes.

- Factores de riesgo según el tipo de GAA

Los estudios poblacionales demuestran que no hay diferencias entre los tipos de GAA. Un reciente análisis que estudiaba el GPAA y el PEX revela que la PIO es el único factor que relación ambos tipos de glaucoma; las

enfermedades vasculares sistémicas y su tratamiento están asociadas solo con el GPAA (18). Esto puede sugerir las diferencias que hay en la patogénesis entre estos dos tipos comunes de glaucoma.

El “Ocular Hypertension Treatment Study” (OHTS) (34) y el “European Glaucoma Prevention Study” (EGPS) (44) son dos ensayos clínicos randomizados controlados que evalúan el efecto del tratamiento hipotensor de la PIO en la conversión de la hipertensión ocular en GPAA.

En ambos estudios se han demostrado los siguientes factores de riesgo y factores predictivos:

- Edad: el riesgo aumenta un 26% por cada década.
- PIO: el riesgo aumenta un 9% por cada 1 mmHg.
- Relación E/P vertical y horizontal: el riesgo aumenta un 19% por cada 0.1.
- Desviación estándar del patrón en el campo visual: el riesgo aumenta un 13% por cada 0.2dB de incremento.
- ECC: el riesgo es 2.04 veces mayor por cada 40 micras de disminución.

Los factores de riesgo asociados con la progresión de un GAA establecido han sido definidos a través de los ensayos clínicos randomizados “Early Manifest Glaucoma Trial” (EMGT) (45), “Advanced Glaucoma Intervention Study” (AGIS) (46), “Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study” (CIGTS) (47) y el “Collaborative Normal Tension Glaucoma Study”(CNTGS) (48), siendo los siguientes:

▪ Edad

La edad está significativamente asociada con el aumento de la probabilidad de que el GAA progrese. En el estudio EMGT, tras una media de seguimiento a 8 años, los pacientes mayores de 68 años tenían un 51% más de probabilidades de que el glaucoma progresase frente a los que tenían menor edad (45). En el estudio AGIS, la probabilidad aumenta un 30% por cada 5 años de edad (46), mientras que en el estudio CIGTS se incrementaba un 35% por cada década (47). Por otra parte, en el brazo

de no tratados del estudio EMGT, la progresión era considerablemente mayor en los pacientes mayores respecto a los más jóvenes (49).

- PIO

La mayoría de estos ensayos sugieren un efecto positivo de la reducción de la PIO en el debut o progresión del daño glaucomatoso. En el estudio EMGT, la probabilidad de progresión disminuía en un 10% por cada mmHg de disminución de la PIO desde la visita basal a la primera revisión (50). Por otro lado, el papel de las fluctuaciones de la PIO en la progresión del glaucoma está aun en debate (51,52). A día de hoy, el papel de la PIO diurna debe ser analizado más en profundidad mediante ensayos clínicos.

- Pseudoexfoliación

En el estudio EMGT, la probabilidad de progresión aumentaba 2,12 veces en los casos de GAA con pseudoexfoliación, frente a los que no la presentaban (45). Además, en el brazo no tratado del estudio EMGT, el glaucoma progresaba considerablemente más rápido en ojos con pseudoexfoliación, a pesar de tener valores basales de PIO similares tanto en el grupo con pseudoexfoliación, como en el grupo que no tenía pseudoexfoliación (49). El efecto de la pseudoexfoliación no ha sido analizado en los estudios AGIS, CIGTS y CNTGS.

- ECC

En los estudios EMGT y OHTS, el tener un ECC menor era un factor pronóstico significativo (aunque débil) para el GAA, y esta relación solo se observó en los pacientes con PIO basal más elevada (45). Esta condición no ha sido evaluada en los estudios AGIS, CIGTS y CNTGS.

- Hemorragias en el nervio óptico

En el estudio CNTGS se ha observado una significativa asociación entre la progresión del glaucoma y las hemorragias papilares (52). En el estudio

EMGT se vio que los pacientes con hemorragias papilares tenían significativamente menor tiempo de progresión de la enfermedad (53).

## 2.1 Glaucoma primario de ángulo abierto

El GPAA, como hemos comentado antes, se **define** como una neuropatía óptica crónica progresiva, que produce cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico y en la CFN en ausencia de otras enfermedades oculares o congénitas. La muerte progresiva de las células ganglionares y la pérdida de campo visual se asocian con estos cambios.

La **etiología** del GPAA aun no está clara. Múltiples factores genéticos y la influencia de otras enfermedades parecen jugar un papel importante.

El actual **mecanismo fisiopatológico** de como se produce el daño en el nervio óptico, incluye la deformación de la lámina cribosa causada por niveles de PIO que el ojo no puede tolerar. Esto se traduce en un daño axonal, con la consecuente muerte apoptótica de la capa de células ganglionares. Una parte de los pacientes desarrollan GPAA con PIO dentro de los límites normales. El incremento de la PIO suele estar causado por el aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso en la malla trabecular.

El **tratamiento** del GPAA consiste en reducir la PIO mediante medicación, láser o cirugía. Hasta el momento, no hay evidencias científicas de otras formas de tratamiento, como la neuroprotección o el cambio en la presión sanguínea.

### 2.1.1 Glaucoma primario de ángulo abierto/Glaucoma de PIO alta

El riesgo relativo de padecer GPAA aumenta con el aumento de los valores de PIO, pero no existe un límite de PIO para el inicio de la enfermedad. Se presupone que otros factores de riesgo aparte de la PIO tienen una relativa gran importancia si existe una neuropatía óptica glaucomatosa con niveles bajos de PIO. En base a esto, el GPAA ha sido dividido en glaucomas de PIO alta y de presión normal, aunque puede existir una amplia variabilidad de neuropatías ópticas sensibles a los cambios de PIO.

La **etiología** y el **mecanismo fisiopatológico** son desconocidos, aunque parece estar asociado a mutaciones genéticas (54,55).

Las **características** de este tipo de glaucoma son:

- Inicio desde el adulto.
- Asintomático hasta que hay una pérdida avanzada del campo visual.
- PIO elevada sin tratamiento.
- La cabeza del nervio óptico adquiere un aspecto de daño glaucomatoso y/o cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina (defectos difusos o localizados).
- Pueden estar presentes defectos en el campo visual acordes con los daños en el nervio óptico.
- Ángulo abierto objetivable mediante gonioscopía.

Para el **tratamiento**, se debe considerar un rango PIO objetivo en cada caso.

Las opciones de tratamiento suelen ser las siguientes:

- i. Tratamiento médico, primero en monoterapia, seguidamente en combinación cuando se requiera.
- ii. Trabeculoplastia láser.
- iii. Cirugía filtrante con o sin antimetabolitos.
- iv. Tratamiento médico adicional cuando se requiera.
- v. Implante de tubo de drenaje.
- vi. Procedimientos ciclodestructivos.

La elección de tratamiento inicial debe hacerse individualmente para cada paciente y dependiendo del daño glaucomatoso presente en el momento del diagnóstico.

### **2.1.2 Glaucoma primario de ángulo abierto/Glaucoma normotensivo**

La **etiología** y el **mecanismo fisiopatológico** son desconocidos, aunque parece que se han encontrado mutaciones del gen de la optineurina en familias con

glaucoma normotensivo. Actualmente existe controversia en si se pueden considerar subtipos distintos o no.

Las **características** de este tipo de glaucoma son:

- PIO normal sin tratamiento hipotensor ocular.
- Asintomático hasta que hay una pérdida avanzada del campo visual.
- Nervio óptico con daño típico de glaucoma.
- Hemorragias en astilla en la papila óptica.
- Defectos en el campo visual típicos como son los defectos paracentrales.
- Ángulo abierto objetivable mediante gonioscopia.
- Sin historia o signos de otras patologías oculares ni uso de corticoesteroides que pudieran justificar un daño glaucomatoso secundario.
- El ECC puede ser ligeramente menor que la media.

Las líneas de **tratamiento** son similares a las del glaucoma de PIO alta.

Algunos autores consideran que la PIO diurna objetivo debe estar entre 8-15 mmHg, o reducida un 30% respecto a la basal.

- i. Tratamiento médico: cualquier medicación en monoterapia o combinación que sea efectiva y tolerada. Evitar medicaciones con efecto vasoconstrictor o efectos sistémicos hipotensores.
- ii. Cirugía: en casos de progresión del daño glaucomatoso, a pesar de estar en tratamiento médico máximo o en caso de no alcanzar la PIO objetivo. Se debe tener un manejo postoperatorio cuidadoso de la ampolla de filtración para mantener la PIO baja.
- iii. Descartar factores vasculares sistémicos asociados como perfil dipper en pacientes hipertensos sobretratados, apnea del sueño, hipotensión esencial entre otros.

## 2.2 Glaucoma primario juvenil

La **etiología** de este tipo de glaucoma se desconoce.

El **mecanismo fisiopatológico** consiste en una disminución de la salida del humor acuoso.

Las **características** de este tipo de glaucoma son:

- Inicio más allá de la infancia, normalmente después de la pubertad.
- Herencia dominante. Se han encontrado mutaciones en los genes MYOC y CYP1B1.
- No hay elongación de la longitud axial.
- Asintomático hasta que hay una pérdida avanzada del campo visual.
- PIO elevada sin tratamiento.
- Daño difuso típico del glaucoma en la capa de fibras nerviosas, pero con el nervio óptico de aspecto normal.
- Defectos en el campo visual típicos del glaucoma.
- Ángulo abierto objetivable mediante gonioscopía, con estructuras poco diferenciadas.
- Sin anomalías congénitas ni del desarrollo.

Las líneas de **tratamiento** son similares a las del glaucoma congénito:

- i. El tratamiento médico no es efectivo ni bien tolerado en forma tópica.
- ii. La cirugía suele ser el tratamiento de primera opción, mediante cirugía filtrante o trabeculotomía.
- iii. La trabeculoplastia láser no está recomendada por su pobre y corto efecto reductor de la PIO.

### 2.3 Sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto

Las **características** son:

- Campo visual y/o nervio óptico y/o capa de fibras normales o sospechosas, con al menos una de ellas sospechosa.
- La PIO puede ser normal o estar elevada.

Los riesgos y beneficios del **tratamiento** deben ser sopesados ante el riesgo de desarrollo de daño glaucomatoso en el nervio óptico. El riesgo de desarrollo del

glaucoma aumenta con el número y fuerza de los factores de riesgo. La indicación de cualquier forma de tratamiento es relativa.

- i. Cualquier tratamiento médico tópico en monoterapia o en combinación siempre que sea efectivo y tolerado.
- ii. Evitar cualquier tratamiento médico complementario a no ser que sea estrictamente necesario.
- iii. La trabeculoplastia láser no suele estar indicada.
- iv. La cirugía filtrante no está indicada.

## 2.4 Hipertensión ocular

Sus **características** son:

- PIO mayor de 21 mmHg sin tratamiento.
- Campo visual normal.
- Nervio óptico y capa de fibras nerviosas normales.
- Ángulo abierto objetivable mediante gonioscopia.
- Sin historia o signos de otras patologías oculares ni uso de corticoesteroides.
- Sin otros factores de riesgo.

En cuanto al **tratamiento**, han de valorarse los riesgos y beneficios antes de iniciar tratamiento tópico.

El término hipertensión ocular se suele usar para indicar que la PIO está por encima de la media dos o tres veces la desviación estándar. Un ligero aumento en la PIO no es razón suficiente para tratar, pero ha de valorarse en pacientes con repetidas medidas por encima de 20 mmHg aunque no existan factores de riesgo.

## 3. GLAUCOMAS SECUNDARIOS

Los glaucomas secundarios son un heterogéneo grupo de condiciones, en las que la PIO elevada es el factor patológico causante de la neuropatía óptica glaucomatosa. La mayor parte de los glaucomas secundarios, como por ejemplo el uveítico o traumático, tienen un complejo mecanismo fisiopatológico.

### 3.1 Glaucoma secundario de ángulo abierto

#### 3.1.1 Glaucoma de ángulo abierto secundario a patologías oculares

##### 3.1.1.1 Glaucoma pseudoexfoliativo

La **etiología** y el **mecanismo fisiopatológico** del glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) es el síndrome pseudoexfoliativo o pseudoexfoliación (PEX), en el cual se libera en el ojo y en el cuerpo una proteína anormal fibrino-granular. El desarrollo de la pseudoexfoliación está estrechamente asociado con las variantes del gen LOXL1, pero el desarrollo del glaucoma puede depender de otros factores ambientales y/o genéticos. En el ojo, el material exfoliativo se acumula en un patrón característico en la cápsula anterior del cristalino, en el margen pupilar, en la malla trabecular y en la zónula (56,57). Los gránulos de pigmento de la cara posterior del iris se liberan que, junto con el material exfoliativo, juegan un papel importante en la disminución de la salida del humor acuoso, produciendo un aumento de la PIO y el consecuente glaucoma. Clínicamente, tanto el PEX como en GPEX suelen desarrollarse en un ojo, pero en numerosos casos suele desarrollarse en el ojo contralateral. Normalmente, el GPEX se desarrolla a partir de los 60 años, la PIO es considerablemente mayor que en el GPAA y hay una gran fluctuación en la PIO diurna. Como consecuencia, en el ojo afecto el daño en el nervio óptico y el deterioro del campo visual son a menudo severos cuando aparecen los síntomas (58). En el GPEX, la probabilidad de progresión es especialmente alta, incluso cuando se está en tratamiento tópico para reducir la PIO (49). El GPEX y el PEX se asocian con una pobre dilatación y otras alteraciones oculares como catarata nuclear densa y una zónula dañada, que hacen que la cirugía de catarata sea más complicada y aumente el riesgo de complicaciones intraoperatorias (57). Por el daño en la zónula, el cristalino se puede luxar y provocar un cierre angular secundario.

En cuanto a la **etiología**, el GPEX es el segundo tipo más común de GAA secundario, y su prevalencia varía considerablemente entre las poblaciones (18,57). El GPEX se desarrolla en entre el 15 y 26% de los ojos con PEX a lo

largo de 5 años de evolución (59). También se ha descrito que el GPEX y el PEX están relacionados con patologías sistémicas, especialmente alteraciones cardiovasculares (60), aunque esta asociación no está del todo clara. (61,62,63)

Las **características** del GPEX (Imagen 3) son:

- Inicio normalmente a partir de los 60 años.
- PIO mayor de 21mmHg, normalmente más alta que en la mayoría de los casos de GPAA
- Asintomático hasta que hay una pérdida avanzada del campo visual.
- Pérdida de campo visual similar al producido en el GPAA en al menos un ojo.
- Material exfoliativo similar a la caspa en el borde pupilar y en la cara anterior de la cápsula del cristalino, excepto en la zona central. El collarete pupilar es irregular y con aspecto dentado.
- Puede haber transiluminación iridiana por la pérdida de pigmento en la cara posterior del iris en su zona central o media.
- El ángulo puede ser abierto, intermedio o cerrado, y la malla trabecular suele estar fuertemente pigmentada con una tonalidad negruzca por el material exfoliativo, y los gránulos de pigmento se pueden ver en la parte inferior del ángulo. Cuando el pigmento se acumula en una línea ondulada en o anterior a la línea de Schwalbe, recibe el nombre de línea de Sampaolesis, que es patognomónica del GPEX.
- La pérdida de zónula es frecuente, produciendo facodonesis, luxación de cristalino y siendo más frecuente las complicaciones intraoperatorias en la cirugía de catarata.
- Uno o ambos ojos afectados, normalmente es bilateral asimétrico.

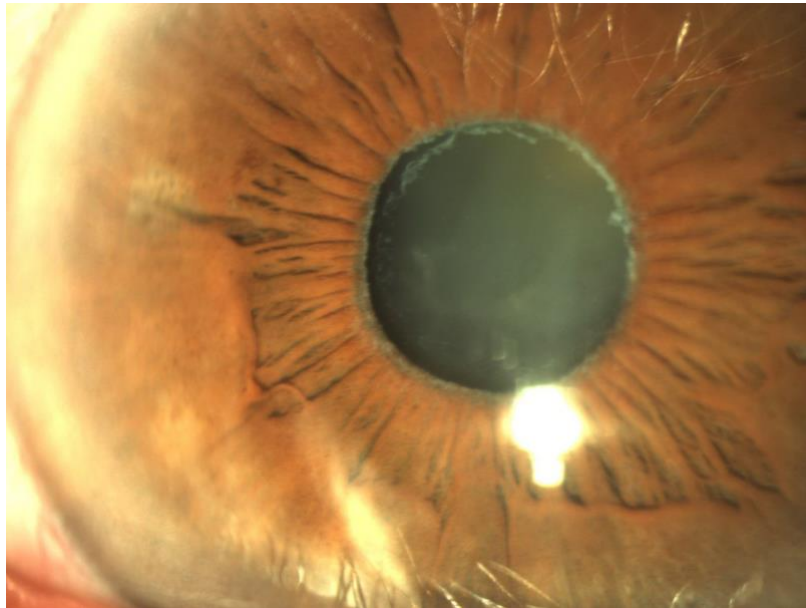


Imagen 3: Exploración con lámpara de hendidura en un ojo con pseudoexfoliación.

El **tratamiento**, como en el GPAA, consiste en la reducción de la PIO mediante tratamiento médico, trabeculoplastia láser o cirugía filtrante. Normalmente el GPEX responde bien a la trabeculoplastia láser, aunque de forma temporal, por lo que suelen requerir retratamientos o nuevas sesiones (64). Suelen ser necesarios más número de tratamientos tópicos que en el GPAA para conseguir la PIO objetivo, puesto que la gran fluctuación de PIO diurna hace complicado determinar la PIO basal, por lo que muchos casos precisan tratamiento quirúrgico dada la rápida evolución que frecuentemente se asocia a este tipo de glaucomas (65).

### 3.1.1.2 Glaucoma pigmentario

La **etiología** del glaucoma pigmentario (GP) se relaciona con la obstrucción de la malla trabecular con los gránulos de melanina que bloquean la salida del humor acuoso en la malla trabecular, con el consecuente aumento de PIO. Lo que actualmente se cree es que las células de la malla trabecular fagocitan el pigmento, lo que lleva a su muerte y daño trabecular irreversible (66).

El **mecanismo fisiopatológico** del glaucoma pigmentario guarda relación con el roce de la zónula y el epitelio pigmentario de la cara posterior del iris con las estructuras posteriores adyacentes, cristalino y procesos ciliares, que hace que

se libere melanina del iris. En la mayoría de los ojos con dispersión de pigmento se observa el abombamiento posterior del iris con configuración en bloqueo pupilar inverso (67,68).

El GP representa entre el 1-1,5% de los casos de GAA (69). Es más frecuente en hombres caucásicos miopes. Normalmente se diagnostica entre los 30 y 50 años, y el riesgo de desarrollar glaucoma en pacientes con Síndrome de dispersión pigmentaria (SDP) está entre el 25-50% (10% a los 5 años y 15% a los 15 años (70)) y se ha asociado a alteraciones genéticas (71).

Un **síntoma** característico es que los pacientes suelen experimentar visión borrosa transitoria o halos durante los episodios de picos tensionales, particularmente tras hacer ejercicio o tras dilatar la pupila, raramente asociado con dolor leve o moderado.

El SDP o presencia de pigmento en cámara anterior sin aumento de PIO asociado, puede ser unilateral o bilateral. Como **signo** característico se tiene una cámara anterior profunda con un incurvamiento hacia atrás del iris periférico. Existe una transiluminación del iris medio-periférico con patrón en rueda de carro debido a la pérdida de pigmento, visible mediante retroiluminación. El pigmento se suele depositar en la superficie del iris, en el cristalino a lo largo de la inserción de la zónula y en el endotelio corneal, formando una banda vertical característica llamada Huso de Krukenberg. Este Huso de Krukenberg no es necesariamente diagnóstico del SDP, puesto que puede aparecer en otras condiciones oculares, como el PEX. En la gonioscopía (Imagen 4) se ve el ángulo de color marrón oscuro uniforme, la malla trabecular esta densamente pigmentada en los 360° y pigmento en o anterior a la línea de Schwalbe, que no debe confundirse con la línea de Sampaolesis del PEX. La biomicroscopía ultrasónica (BMU) es muy útil para ver el bloqueo pupilar inverso. La PIO suele estar elevada con muchas fluctuaciones a lo largo del día (72).



Imagen 4: Ángulo iridocorneal hiperpigmentado en un glaucoma pigmentario.

El **tratamiento** médico es el mismo que el del GPAA. La trabeculoplastia láser suele ser efectiva, aunque es recomendable usar menor energía en caso de recurrir a la trabeculoplastia selectiva que actúa selectivamente sobre los melanocitos de la malla debido a la fuerte pigmentación de la malla trabecular (73). Las iridotomías con láser Nd-YAG se suelen realizar para revertir el bloqueo pupilar inverso si está presente (74). La cirugía filtrante resulta tan satisfactoria como en los GPAA. Los pacientes jóvenes miopes tienen mayor riesgo de sufrir una maculopatía hipotónica en el postoperatorio (75). Al ser un glaucoma secundario, de inicio temprano, suele precisar tratamiento quirúrgico.

### 3.1.1.3 Glaucoma inducido por el cristalino

La **etiología** de este tipo de glaucoma proviene del bloqueo de la malla trabecular por fragmentos del cristalino y/o células inflamatorias o bien el cierre del ángulo por el desplazamiento anterior del cristalino (76).

Los **mecanismos fisiopatológicos** de este tipo de glaucoma son variados, dando lugar a varios subtipos:

- **Glaucoma facolítico**: la malla trabecular es obstruida por la fuga de material cristalino procedente de una catarata madura o hipermadura.

- *Daño traumático del cristalino*: la malla trabecular es obstruida por partículas cristalinas procedentes del cristalino dañado traumática o quirúrgicamente.
- *Glaucoma facoanafiláctico*: las proteínas del cristalino inducen una uveítis granulomatosa, afectando a la malla trabecular.
- *Oftalmía simpática*: en muy raros casos, una cirugía de catarata sin complicaciones en un ojo puede inducir inflamación en el ojo contralateral sano, produciendo picos tensionales.
- *Glaucoma facomórfico*: bloqueo del ángulo debido al desplazamiento anterior del cristalino asociado generalmente a una catarata hipermadura.

Los **síntomas** son normalmente dolor unilateral, acompañados de ojo rojo e inflamación, disminución de visión y PIO alta. Suelen estar presentes **signos** de catarata madura o hipermadura y/o daños en el cristalino o cirugía previa de cristalino, con o sin iritis.

El **tratamiento** consiste en la extracción del cristalino o los fragmentos de cristalino, con tratamiento antiinflamatorio en el postoperatorio. En ocasiones, es necesario realizar una vitrectomía.

#### 3.1.1.4 Glaucoma secundario a hemorragia intraocular

La **etiología** de este tipo de glaucoma es la presencia de sangre en cámara anterior o sangre mantenida en el vítreo durante un largo tiempo, lo que produce un aumento de la PIO. Pacientes con anemia drepanocítica tienen mayor riesgo de sufrir aumentos de la PIO.

El **mecanismo fisiopatológico** es la obstrucción de la malla trabecular por hipema, macrófagos de la hemoglobina (glaucoma hemolítico) o degeneración de glóbulos rojos fantasma (glaucoma de células fantasma)

Los **síntomas** suelen ser dolor e irritación ocular. La elevación de la PIO es más común en hipemas mantenidos en el tiempo, y más frecuente debido a las hemorragias recurrentes o resangrado. Los pacientes con anemia drepanocítica

tienen mayor incidencia de elevación de la PIO, por lo que son más propensos a padecer una neuropatía glaucomatosa, y suelen ser más difíciles de tratar (77). En el glaucoma hemolítico la malla trabecular se encuentra decolorada a un marrón-rojizo y las células del humor acuoso aparecen teñidas de un color rojizo. Las células fantasma suelen aparecer de una a cuatro semanas tras una hemorragia vítrea y llegan a la cámara anterior. La gonioscopía revela una capa de células fantasma sobre la parte más interna de la malla trabecular.

La línea de **tratamiento** suele ser:

- i. Tratamiento tópico y sistémico para reducir la PIO. Es aconsejable administrar inhibidores de la anhidrasa carbónica y agentes hiperosmóticos en pacientes con anemia drepanocítica.
- ii. Para los hipemas sin complicaciones se suele adoptar una postura conservadora, reposo en horizontal y tratamiento con cicloplégicos y corticoesteroides. Los agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico suelen ser efectivos para evitar el resangrado (78). Sin embargo, no se sabe si alguna de estas intervenciones tiene efectos sobre la agudeza visual (79).
- iii. Si la PIO se mantiene alta ha de hacerse un lavado de cámara anterior o una vitrectomía, con el consecuente riesgo de producir una tinción hemática en la cornea y/o una neuropatía óptica.

### 3.1.1.5 Glaucoma uveítico

La **etiología** de este tipo de glaucoma suele ser el aumento de la PIO en el síndrome de Posner-Schlossman, o infecciones víricas, como el virus del herpes simple o el virus de la varicela. La elevación crónica de la PIO es típica en las uveítis de Fuchs, Artritis idiopática juvenil, la enfermedad de Behçet, pars planitis, oftalmía simpática, sarcoidosis y sífilis.

El **mecanismo fisiopatológico** es la obstrucción y edema de la malla trabecular, causado por las células inflamatorias, precipitados y productos de desecho secundarios a cicatrices y a la neovascularización del ángulo camerular. Un cierre angular secundario puede ser debido a sinequias en el ángulo o a una

seclusión pupilar. Además, el tratamiento con corticoesteroides contribuye a elevar la PIO (80).

Los **signos** y **síntomas** dependen de la causa subyacente de la elevación de la PIO. En algunos casos se tienen amplias oscilaciones o periodos de aumento de la PIO.

El **tratamiento** en este tipo consiste en antiinflamatorios tópicos y sistémicos, acordes con la enfermedad causante. La primera línea de tratamiento tópico para reducir la PIO son los  $\beta$ -bloqueantes y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Se podrán usar análogos de las prostaglandinas en uveítis controladas (81). La cirugía depende del tipo de enfermedad inflamatoria sistémica (82,83).

#### 3.1.1.6 Glaucoma neovascular

La **etiología** de este glaucoma es una membrana fibrovascular iridotrabecular, que produce un cierre angular, causada por una enfermedad microvascular con isquemia retiniana, por lo que podría considerarse un glaucoma secundario por cierre angular. Inicialmente, la membrana neovascular cubre el ángulo, por lo que realmente se incluye como una forma secundaria de glaucoma de ángulo abierto.

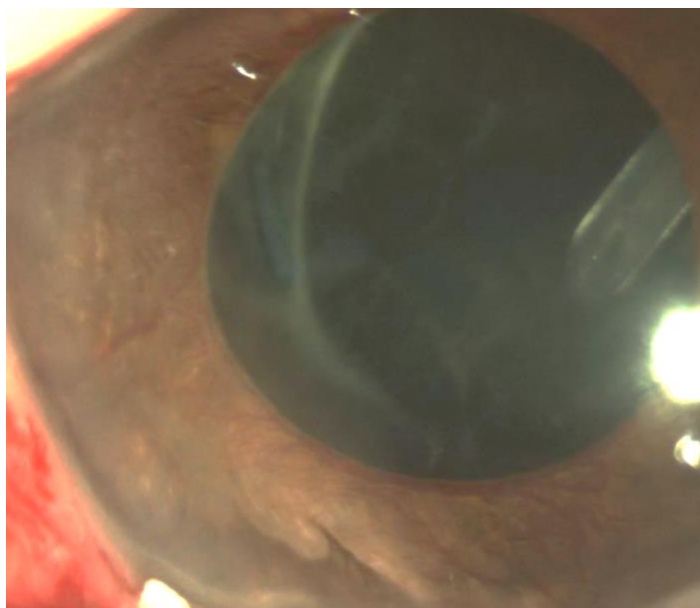


Imagen 5: Rubeosis de iris en glaucoma neovascular

El **tratamiento** consiste en:

- Atropina y corticoesteroides tópicos. Los mióticos están contraindicados.
- Hipotensores tópicos y sistémicos.
- Ablación retiniana con láser o crioterapia.
- Cirugía filtrante con antimetabolitos
- Sistemas de drenaje.
- Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF están demostrando buenos resultados para esta indicación.

### 3.1.1.7 Glaucoma por tumor intraocular

La **etiología** de este tipo de glaucoma es la reducción de la salida del humor acuoso por un tumor intraocular primario o secundario, principalmente del segmento anterior.

El **mecanismo fisiopatológico** es la infiltración en la malla trabecular del tumor o células tumorales flotantes en el humor acuoso. La obstrucción de la malla trabecular es debida a la inflamación producida por el tumor, restos del tumor, hemorragia o dispersión pigmentaria. Se puede producir un glaucoma secundario de cierre angular (84).

El **signo** principal es la elevación de la PIO. La clínica es muy amplia, combinando evidencias del tumor y/o del glaucoma.

El **tratamiento** a seguir es:

- Tratamiento del tumor (irradiación, escisión quirúrgica del tumor o enucleación)
- Los tratamientos hipotensores tópicos o sistémicos suelen ser la primera línea de tratamiento hasta que se decida el tratamiento definitivo:
  - Los  $\beta$ -bloqueantes,  $\alpha$ -agonistas e inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos y sistémicos son seguros y efectivos.

- Los análogos de las prostaglandinas (que aumentan el drenaje uveoescleral) y la pilocarpina (que aumenta el drenaje por la malla trabecular) pueden teóricamente promover la metástasis.
- Cicloablación
- La cirugía de glaucoma solo está indicada tras el tratamiento exitoso del tumor.

### 3.1.1.8 Glaucoma por desprendimiento de retina

La **etiología** y el **mecanismo fisiopatológico** de este glaucoma guardan relación con la neovascularización por isquemia en desprendimientos de retina mantenidos en el tiempo. Normalmente, un desprendimiento de retina está asociado con una reducción brusca de la PIO. El taponamiento del desprendimiento de retina con gas puede producir picos tensionales. La dispersión del aceite de silicona empleado en la cirugía del desprendimiento de retina puede producir una elevación crónica de la PIO.

La malla trabecular puede verse obstruida por la neovascularización causada por la retinopatía proliferativa, o por cicatrices, dispersión de pigmento, células inflamatorias o por los restos de los segmentos externos de la retina (síndrome de Schwanzt). La cirugía de desprendimiento de retina también puede producir glaucoma (85).

Los **síntomas** típicos son ojo rojo y dolor.

El **tratamiento** consiste en:

- i. Tratamiento hipotensor tópico o sistémico.
- ii. Cirugía de desprendimiento de retina.
- iii. Cirugía de glaucoma si precisa.

### 3.1.2 Glaucoma traumático

Un traumatismo ocular puede producir glaucoma mediante diferentes mecanismos (cierre angular o ángulo abierto). Para evaluar y tratar las causas del aumento de PIO, es necesario un examen exhaustivo del daño ocular.

La **etiología** es un traumatismo ocular penetrante o no penetrante.

El **mecanismo fisiopatológico** de este tipo de glaucoma es muy variado. Un traumatismo no penetrante puede alterar la malla trabecular, reduciendo la salida del humor acuoso. Cicatrices e inflamación en la malla trabecular, obstrucción por células sanguíneas, recesión angular o el cristalino pueden provocar un glaucoma. La elevación de la PIO suele ocurrir bastante tiempo después del traumatismo. También puede haber una respuesta a los antiinflamatorios esteroideos para el tratamiento de la inflamación tras el traumatismo. Un traumatismo penetrante puede dañar una o más estructuras que conlleven al aumento de la PIO (86).

Los síntomas suelen ser dolor, ojo rojo, disminución de la visión relacionada con la fase aguda hipertensiva, o asintomático con elevación de la PIO crónica. Quemaduras químicas, hipema, catarata traumática, uveítis, recesión angular, iridodíalisis o rotura del esfínter iridiano pueden estar presentes en varias combinaciones.

El **tratamiento** combina antiinflamatorios tópicos, medicación antihipertensiva tópica o sistémica y cirugía de glaucoma en los casos refractarios al tratamiento anterior.

### 3.2 Glaucoma secundario de ángulo abierto iatrogénico

#### 3.2.1 Glaucoma por tratamiento con corticoesteroides

La **etiología** de este tipo de glaucoma es el tratamiento tópico, intravítreo, así como altas dosis y largos tratamientos con corticoesteroides, que producen un aumento de la PIO (87). El riesgo de que la PIO aumente depende de la composición química del corticoide, dosis, frecuencia y duración del tratamiento, así como la ruta de administración. Los factores de riesgo para los respondedores a corticoesteroides son antecedentes de GPAA, diabetes, miopía, artritis reumatoide, niños y ancianos.

El **mecanismo fisiopatológico** consiste en cambios en la estructura de la matriz extracelular de la malla trabecular (glicoproteínas), que inducen una disminución de la facilidad del flujo en la malla trabecular. También existen alteraciones genéticas asociadas a este tipo de glaucoma (88).

Los **síntomas** pueden ser dolor e irritación ocular, que pueden presentarse solo en la fase aguda hipertensiva.

La PIO suele elevarse de 2 a 6 semanas tras el inicio del tratamiento, pero puede ocurrir en cualquier momento. La elevación de la PIO suele revertirse al cesar el tratamiento. Puede aparecer edema corneal, y una PIO elevada mantenida en el tiempo puede producir cambios glaucomatosos típicos en la cabeza del nervio óptico y en el campo visual.

La línea de tratamiento a seguir suele ser:

- i. Suspender el tratamiento con corticoesteroides. Si no es posible, debe intentarse cambiar a corticoides de distinta composición con menor efecto sobre la PIO o bien considerar el uso de antiinflamatorios no esteroideos.
- ii. Tratamiento hipotensor tópico y sistémico.
- iii. Trabeculoplastia láser.
- iv. Cirugía de glaucoma.

### **3.2.2 Glaucoma de ángulo abierto secundario a cirugía ocular**

La **etiología** es una cirugía ocular o tratamiento con láser, que puede provocar un GAA secundario mediante los mecanismos mencionados anteriormente: hemorragia intraocular, reacción inflamatoria, material del cristalino, pigmento procedente de tejido uveal o traumatismo (89).

El **mecanismo fisiopatológico** de este tipo de glaucoma tiene como resultado la disminución del flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular:

- La elevación de la PIO tras una cirugía intraocular es normalmente transitoria, pudiendo estar acusada por material viscoelástico, material inflamatorio, vítreo en cámara anterior tras cirugía de cataratas, restos de cristalino, uso de  $\alpha$ -quimotripsina intraoperatoria o prostaglandinas.
- Elevación aguda de la PIO tras láser de Nd-YAG: iridotomía, capsulotomía o trabeculoplastia láser. La elevación de la PIO es normalmente transitoria en las primeras 24 horas, más frecuente en las primeras 4 horas tras el tratamiento.
- Elevación de la PIO con un ángulo abierto tras vitrectomía con aceite de silicona, como resultado de:
  - Migración de la silicona a la cámara anterior y la obstrucción de la malla trabecular.
  - Migración del aceite de silicona emulsificado (Imagen 6), obstruyendo la malla trabecular, en la que las partículas del aceite de silicona son parcialmente fagocitadas por macrófagos y acumuladas en la malla trabecular, especialmente en el cuadrante superior, pudiendo inducir trabeculitis. Un contacto mantenido en el tiempo del aceite de silicona con la malla trabecular puede producir cambios permanentes en su estructura. Factores de riesgo asociados a este tipo de glaucoma son la presencia de glaucoma previo, diabetes y afaquia (90,91).
  - Síndrome Uveítis-Glaucoma-Hipema (UGH): la elevación de la PIO se asocia a lentes de cámara anterior o bien implantadas en sulcus, que inducen uveítis y sangrado iridiano por roce directo de la lente con el iris y cuerpo ciliar.

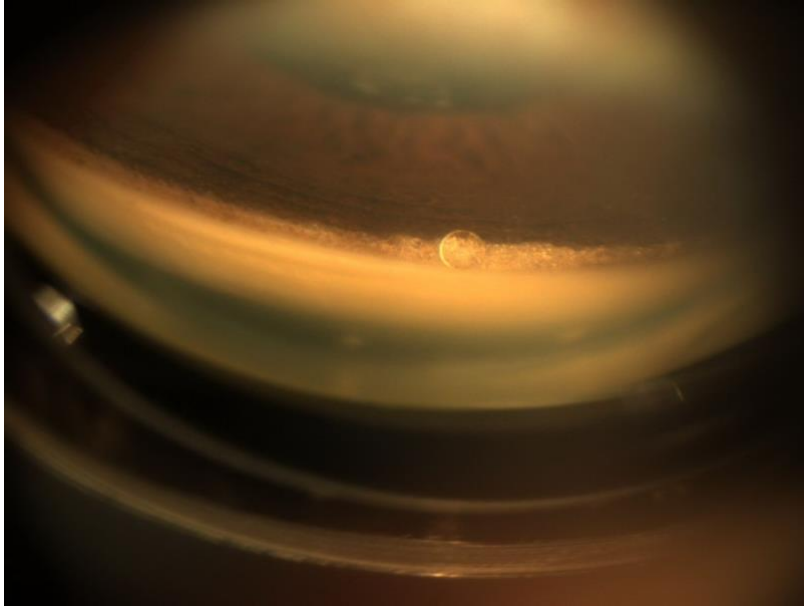


Imagen 6: Aceite de silicona en el ángulo iridocorneal.

El **tratamiento** suele ser el siguiente:

- i. Tratamiento antihipertensivo tópico y sistémico.
- ii. Tratamiento antiinflamatorio.
- iii. Retirada del aceite de silicona en los casos en los que sea la causa de la elevación de la PIO. Sin embargo, los estudios actuales sugieren que no es efectivo, dado el riesgo de redespndimiento de retina. La ciclofotocoagulación transescleral o los sistemas de drenaje parecen representar la opción más efectiva, aunque existe riesgo del paso de silicona al espacio subconjuntival a través del tubo de drenaje, por lo que el implante del dispositivo valvular en los cuadrantes inferiores puede ser una alternativa, ya que el aceite de silicona tiende a desplazarse a la mitad superior del ojo. La ciclofotocoagulación endoscópica parece ser efectiva en ojos que requieren retirar el aceite de silicona y tratamiento antiglaucomatoso, sobre todo en aquellos casos en los que la retirada del aceite de silicona puede implicar alto riesgo de redespndimiento. La cirugía filtrante convencional tiene pobres resultados y alto riesgo de complicaciones.
- iv. Cirugía de glaucoma acorde con la condición subyacente.

### 3.3 **Glaucoma de ángulo abierto secundario a patología extrabulbar**

### 3.3.1 Glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral

Su **etiología** puede ser una enfermedad sistémica, de la órbita o episcleral, que produce un aumento de la presión venosa episcleral, con la consecuente reducción del flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular y aumento de la PIO.

Se han descrito **mecanismos fisiopatológicos** como quemadura química o daño por radiación de las venas episclerales, hemangioma en el síndrome de Sturge-Weber, nevus de Ota, orbitopatía tiroidea, tumor o pseudotumor retrobulbar, flebitis orbitaria, fístula intracavernosa intracraneal, trombosis del seno cavernoso, obstrucción de la vena cava superior, obstrucción de la vena yugular, obstrucción venosa pulmonar e incluso formas idiopáticas.

Los **síntomas** pueden ser dolor e irritación ocular en la fase aguda hipertensiva, e incluso disminución de agudeza visual. Se puede objetivar venas episclerales congestionadas, dilatadas, quemosis, linfedema facial, soplo fronto-orbitario y soplo vascular, que es signo característico de una fistula arterio-venosa (92).

El tratamiento consiste en tratar la patología subyacente, tratamiento tópico y sistémico para disminuir la PIO y cirugía de glaucoma.

## 4. CIERRE ANGULAR PRIMARIO

El cierre angular se define cuando existe contacto entre el iris y la malla trabecular, ya sea aposicional o por sinequias. La técnica habitual de diagnóstico es la gonioscopía. El cierre angular primario (CAP) resulta del “apiñamiento” del segmento anterior, que normalmente suele ocurrir en ojos con unas dimensiones del segmento anterior más cortas que la media. Un cierre angular patológico se define cuando existe contacto iridotrabecular con PIO elevada o sinequias periféricas anteriores (SPA) o ambas. La ausencia de patologías oculares que puedan producir SPA como las uveítis, iritis, neovascularización, traumatismo y cirugía, definen el CAP. Además, el cierre angular resultante de las fuerzas a nivel del cristalino o tras el cristalino, se considera secundario, y su manejo

satisfactorio pasa por solucionar la patología subyacente. El cierre angular puede simplemente obstaculizar el flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular o producir un daño irreversible sobre la misma.

El término glaucoma se añade cuando hay una neuropatía óptica glaucomatosa: glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC).

La principal diferencia entre el GPAA y el GPAC es el enfoque terapéutico inicial (iridotomía vs iridectomía) y sus posibles complicaciones (cierre angular por sinequias) o las complicaciones resultantes cuando el tipo de glaucoma sufre una cirugía filtrante (efusión uveal, bloqueo cilio-lenticular que progresa a glaucoma maligno) (93,94).

### ***Etiología***

El CAP es más probable cuando la separación entre el iris y la malla trabecular disminuye (95). El riesgo de contacto iridotrabecular en un ángulo intermedio aumenta cuando el ángulo es menor de 20° (96). Con ángulos de 20° o menores pueden existir signos de cierres angulares anteriores como SAP o pigmento iridiano en la malla trabecular. La mayoría de cierres angulares son asintomáticos, pudiendo presentar dolor, ojo rojo, visión borrosa o halos. El signo que indica la necesidad de tratamiento es el contacto iridotrabecular. Se considera que cuando en dos o más cuadrantes presentan contacto iridotrabecular evidenciable mediante gonioscopía, está indicado el tratamiento profiláctico (97).

### ***Estadíos (98)***

1. *Sospecha de cierre angular primario*: cuando dos o más cuadrantes presentan contacto iridotrabecular, la PIO es normal, no hay SAP y no hay evidencias de neuropatía óptica glaucomatosa.
2. *Cierre angular primario*: presencia de SAP resultantes del contacto iridotrabecular y/o PIO elevada sin evidencias de neuropatía óptica glaucomatosa.
3. *Glaucoma primario de ángulo cerrado*: evidencia de neuropatía óptica glaucomatosa por el contacto iridotrabecular. Las SAP y la PIO elevada pueden estar ausentes en el momento del examen.

### ***Daño ocular en el cierre angular***

El cierre angular primario puede dañar numerosos tejidos oculares. La pérdida de células endoteliales corneales puede producirse tras un cierre angular agudo asintomático. Con valores muy altos de PIO, el iris puede sufrir isquemia, con el consecuente daño en su musculatura, causando una distorsión de las fibras radiales y/o una pupila dilatada arreactiva. El epitelio anterior del cristalino puede sufrir necrosis focales por la opacidad capsular o subcapsular anterior del cristalino asociada con infartos focales del epitelio, llamado *Glaukomflechten*. La malla trabecular puede verse dañada por la formación de SAP, o como resultado de un cierre aposicional mantenido en el tiempo.

La neuropatía óptica puede manifestarse de al menos, dos formas: tras un episodio agudo asintomático el nervio aparece pálido, pero no excavado, sugiriendo una neuropatía óptica isquémica anterior; o puede aparecer una neuropatía óptica glaucomatosa típica, con un nervio excavado y un patrón de pérdida de campo visual indistinguible del que se produce en el GAA.

El cierre angular representa la mitad de las cegueras producidas por glaucoma en el mundo, y probablemente es la forma más devastadora del glaucoma.

En los cierres angulares crónicos asintomáticos, la presencia de PIO elevada (mayor de 35 mmHg), SAP en más de un cuadrante y/o presencia de neuropatía óptica glaucomatosa, son signos de que no serán casos respondedores a la iridotomía láser (99), y será necesaria una trabeculectomía para controlar la PIO.

### ***Mecanismos fisiopatológicos***

Es importante identificar las causas de un ángulo intermedio o cerrado, como pueden ser por el cristalino, uveítis o neovascularización, cuyo tratamiento principal será el de la causa subyacente. En ojos isométricos, es de ayuda el comparar la profundidad de la cámara anterior entre ambos ojos: asimetrías de más de 0.2 mm sugieren un proceso patológico secundario. La BMU o la eco-A pueden ser muy útiles para medir la longitud, profundidad de la cámara anterior y el espesor del cristalino, y sus relaciones anatómicas. En el CAP deben ser iguales entre ambos ojos. Los mecanismos responsables del cierre angular se describen en términos de la localización anatómica de la obstrucción del flujo del

humor acuoso, respectivamente en la pupila, iris y cuerpo ciliar, cristalino y detrás del cristalino. Aunque pueden coexistir dos mecanismos, normalmente uno de ellos es el predominante.

- i. Bloqueo pupilar: es el predominante en el 75% de los casos de CAP. El bloqueo pupilar es una exageración del fenómeno fisiológico por el cual, el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila, se ve impedido, haciendo que la presión en la cámara posterior sea mayor que la de la cámara anterior. Como resultado, el iris periférico se abomba y entra en contacto con la malla trabecular y/o córnea periférica. En algunos casos, esto se convierte en un círculo vicioso, en el que se obstruye la malla trabecular y la PIO puede aumentar a más de 50 mmHg. Cuando se produce una obstrucción rápida de la malla trabecular (en unas pocas horas), aparecen los signos y síntomas de un cierre angular agudo. El aumento de la resistencia a través de la pupila del flujo del humor acuoso se cree que es el resultado de la acción a la vez del músculo dilatador y el esfínter del iris, causando un colapso entre el iris periférico y el cristalino. Esto se produce como respuesta a un estímulo fisiológico como puede ser leer con poca luz, o farmacológico como puede ser el uso de un dilatador (fenilefrina) en presencia de miosis (100). En la mayoría de los casos, la predisposición al bloqueo pupilar proviene de la combinación de una cámara anterior estrecha y el aumento de volumen del cristalino que se produce con la edad. La prevalencia es mayor en mujeres mayores y en algunas razas (como los asiáticos). También se asocia a hipermetropías, PEX, diabetes y retinitis pigmentosa.*
- ii. Anomalías a nivel del iris y/o cuerpo ciliar (configuración en iris plateau): Este grupo de mecanismos anteriores sin bloqueo pupilar son a veces encuadrados erróneamente bajo el término de iris plateau. Son el resultado de variaciones anatómicas del iris y cuerpo ciliar que hacen que el iris entre en contacto con la malla trabecular. Esto incluye un iris más fino de lo normal, una inserción más anterior del iris o una posición*

más anterior del cuerpo ciliar. Estos factores anatómicos predicen el fracaso de la iridotomía láser a abrir un cierre angular aposicional (101). La posición anterior de los procesos ciliares produce una configuración típica en iris plateau (102). El síndrome en iris plateau no debe confundirse con la configuración en iris plateau.

La configuración en iris plateau se refiere a la situación en la que el plano del iris es plano, y la cámara anterior no es superficial axialmente. En la mayoría de los casos, el GAC por configuración en iris plateau es resuelto mediante iridotomías periféricas.

El síndrome en iris plateau se refiere a la condición que surge tras el láser, en la cual la iridotomía ha resuelto el bloqueo pupilar, pero la gonioscopia confirma el cierre angular recurrente sin una cámara anterior intermedia. Este síndrome no es frecuente, y suele ocurrir en pacientes jóvenes con cierre angular con bloqueo pupilar. El tratamiento suele ser iridoplastia láser o tratamiento a largo plazo con pilocarpina. Se debe tener en cuenta este síndrome en el diagnóstico diferencial cuando la PIO aumenta inesperadamente tras una iridectomía periférica por glaucoma de ángulo cerrado (103).

- iii. Anomalías a nivel del cristalino: el mayor factor del riesgo para un CAP es una cámara intermedia. La cara anterior del cristalino marca la profundidad de la cámara anterior, y como tal, los pacientes con CAP presentan un cristalino más grueso y posicionado más anteriormente que los pacientes con ángulos más amplios. Una catarata nuclear es un hallazgo frecuente en el CAP. Si un proceso patológico o iatrogénico produce un aumento repentino del espesor del cristalino (como puede ser en la catarata traumática o diabética), o una posición más anterior del cristalino (como puede ser el gas o aceite de silicona tras una cirugía de desprendimiento de retina), o una luxación de cristalino (como en el síndrome de Marfan o tras un traumatismo), puede producir un glaucoma por cierre angular secundario.
- iv. Anomalías posteriores al cristalino (síndrome de flujo erróneo del humor acuoso): en raras ocasiones, un flujo erróneo del humor acuoso puede complicar el manejo del CAP. Esto suele ocurrir tras una trabeculectomía, extracción de cristalino, iridotomía láser y otros

procedimientos quirúrgicos. Un desplazamiento hacia adelante del complejo iris-cristalino produce un cierre angular secundario, lo que produce un aumento de la PIO. Estos casos se producen normalmente en ojos con una longitud axial menor de 21 mm y con una alta hipermetropía (más de 6D). Se cree que los procesos ciliares entran en contacto con el ecuador del cristalino y/o un firme complejo zónula-cápsula posterior, lo que causa un flujo erróneo del humor acuoso hacia el vítreo (103,104). Como consecuencia, el complejo iris-cristalino es empujado hacia adelante, ocluyendo el ángulo. Tras una iridotomía o iridectomía, el uso de mióticos eleva la PIO, mientras que el uso de cicloplégicos reduce la PIO. Esta reacción paradójica a los parasimpaticomiméticos se debe probar solo tras una iridotomía previa. La BMU revela una anomalía anatómica de la cámara posterior en estos casos.

Hay tratamientos sistémicos que pueden inducir un cierre angular en pacientes con predisposición, como son los broncodilatadores inhalados, inhibidores selectivos de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, medicamentos para el resfriado y gripe, relajantes musculares, antiepilépticos y otros agentes con acciones parasimpaticomiméticas y parasimpaticolíticas (105).

#### **Factores de riesgo** (103,106)

El CAP es más frecuente en personas mayores, mujeres y asiáticos.

Los antecedentes familiares suponen un factor de riesgo significativo, aumentando de 1 a 4 veces con antecedentes familiares de primer grado con CAP (107).

#### **4.1 Sospecha de cierre angular primario o ángulo ocluable**

La **etiología** y el **mecanismo fisiopatológico** de este subtipo es el bloqueo pupilar o configuración en iris plateau, comentados anteriormente.

Los **signos** clínicos son dos o más cuadrantes con contacto iridotrabecular, PIO normal, no evidencia de SAP, no evidencia de neuropatía óptica glaucomatosa y sin defectos en el campo visual.

La decisión de necesidad o no de **tratamiento** en estos casos es decisión del oftalmólogo. No existe un manual de evidencias gonioscópicas de contacto iridotrabecular que indique cuando tratar o no. Si la sospecha de CAP está acompañada de dos o más cuadrantes con contacto iridotrabecular, pero no hay sinequias, el tratamiento que se puede ofrecer al paciente es una iridotomía periférica seguida de una iridoplastia con láser Argón en los casos con configuración en iris plateau. Lo mismo se puede aplicar a los ojos contralaterales. En general, se tiene que hacer balance de riesgos-beneficios al realizar el tratamiento.

#### 4.2 Cierre angular agudo con bloqueo pupilar

La **etiología** es una aposición del iris con respecto a la malla trabecular, con un rápido y excesivo aumento de la PIO que no se resuelve espontáneamente.

El **mecanismo fisiopatológico** es el descrito anteriormente (cierre angular primario).

Como **signos**, se objetivan PIO mayor de 21 mmHg, normalmente mayor de 50, disminución de agudeza visual, edema corneal inicialmente epitelial, cámara anterior intermedia o aplanamiento periférico, iris periférico hacia adelante y en contacto con la línea de Schwalbe, contacto iridotrabecular en los 360°, pupila con midriasis media y con poca o ninguna reacción a la luz, inyección ciliar y congestión venosa, edema de papila con congestión venosa y hemorragias en astilla, apariencia normal o con excavación glaucomatosa del nervio óptico, bradicardia o arritmia.

Como **síntomas**, suelen aparecer visión borrosa, halos, dolor, dolor de cabeza frontal de intensidad variable sobre el lado del ojo afecto, náuseas, vómitos y palpitaciones ocasionalmente.

Las opciones de **tratamiento** son las siguientes:

- i. Tratamiento médico para reducir la PIO y aliviar los signos y síntomas hasta que sea posible realizar la iridotomía o iridectomía. El tratamiento médico tiene como propósito interrumpir el flujo de humor acuoso desde el cuerpo vítreo y la cámara posterior mediante hipersomóticos (p.e. manitol), cerrar la pupila para abrir el ángulo (p.e. pilocarpina), reducir la producción de humor acuoso (p.e. acetazolamida oral, inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos,  $\alpha$ -2-agonistas tópicos,  $\beta$ -bloqueantes tópicos) y reducir la inflamación (antiinflamatorios esteroideos tópicos)
- ii. Iridotomía con láser Nd-YAG, si la córnea es lo suficientemente transparente para apreciar las estructuras. La iridotomía con láser Argón no se suele usar hoy en día, pero en iris muy oscuros, es útil porque necesita menos energía que el láser Nd-YAG (108).
- iii. Iridectomía quirúrgica por abordaje corneal o corneoescleral. Puede realizarse incluso si la córnea no es del todo transparente, y además induce la rotura de las SAP débiles.
- iv. Iridoplastia periférica con láser Argón parece resultar más rápido y efectivo que el tratamiento médico convencional (109) en los casos en los que el mecanismo del cierre angular sea distinto al del bloqueo pupilar (p.e. configuración en iris plateau (110)). La iridoplastia periférica con láser de diodo parece tener mayor penetrancia en córneas edematosas, aunque este tipo de láser está poco estudiado. Se puede realizar una paracentesis en cámara anterior para romper el bloqueo cuando éste es refractario al tratamiento médico (111).
- v. La extracción del cristalino con implantación de lente intraocular en cámara posterior arroja resultados muy favorables en cierres angulares agudos, crónicos, secundarios y glaucomatosos, consiguiendo una buena reducción de la PIO y una disminución en el número de tratamientos necesarios para el control de PIO (112).  
En ojos con cristalino transparente, la primera opción de tratamiento es la iridotomía periférica, y si el ángulo no se abre y la PIO no se

controla, se suele proceder a la extracción del cristalino con implantación de lente intraocular (112,113,114,115,116).

- vi. La trabeculectomía en GPAC crónicos está asociada con un mayor riesgo postoperatorio de la que la cámara anterior se estreche, se desarrolle un glaucoma maligno y una mayor probabilidad de que se forme una catarata, comparado con los GPAA (105). Aunque la cirugía filtrante reduzca satisfactoriamente la PIO, la malla trabecular dañada no recupera su función, por lo que no se puede considerar que la enfermedad se haya curado. La cirugía combinada de facotrabeculectomía tiene significativamente más complicaciones que la cirugía de cristalino aislada (117).
- vii. La paracentesis de la cámara anterior (107,111) tiene como ventajas una rápida disminución de la PIO en el cierre angular agudo, alivio instantáneo de los síntomas, previene del daño del nervio óptico y la malla trabecular por la PIO elevada mantenida y permite que se aclare la córnea para posteriormente realizar los procedimientos necesarios para deshacer el bloqueo pupilar. Como desventajas se tiene que el efecto hipotensivo disminuye progresivamente tras la hora de realización del procedimiento, puede hacer que la cámara anterior se estreche aún más, se puede punzar el iris o el cristalino en el acto quirúrgico, puede producirse una efusión coroidea o una hemorragia por la rápida descompresión.
- viii. La goniosinequiólisis (106) se suele realizar en combinación con la facoemulsificación, para romper las sinequias del ángulo en ojos con mínimo o moderado daño en el nervio óptico. Puede verse complicado por hipema, inflamación fibrinosa o sinequias angulares recurrentes.

#### **4.3 Cierre angular agudo en configuración en iris plateau**

Como se ha descrito antes, la configuración en iris plateau se refiere a la situación en la que el plano del iris es plano y la cámara anterior no es superficial axialmente (Imagen 7).

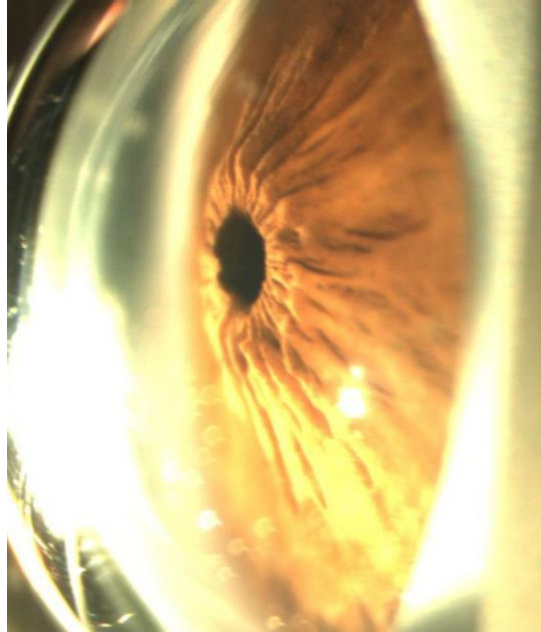


Imagen 7: Iris plateau visto con gonioscopia.

El **tratamiento** médico consiste en contraer la pupila para desplazar la periferia del iris centripetamente hacia la córnea, previniendo así el cierre angular. La iridotomía periférica es esencial para confirmar el diagnóstico, puesto que elimina el componente de bloqueo pupilar. La iridoplastia periférica con láser Argón (118) aplanar el iris y ampliar la cámara anterior.

#### 4.4 Cierre angular intermitente

La **etiología** es similar a la del cierre angular agudo, pero con manifestaciones clínicas más leves y se resuelve espontáneamente.

El **mecanismo fisiopatológico** es el descrito anteriormente (cierre angular primario).

Los **signos** y **síntomas** varían en función del contacto iridotrabecular, pero son similares al del cierre agudo, aunque más leves. En ausencia de mióticos, la pupila es redonda y reactiva, y el anillo neuroretiniano del nervio óptico puede mostrarse atrófico con defecto pupilar aferente.

El **tratamiento** consiste en la constricción pupilar. La iridotomía, iridoplastia o extracción del cristalino deben considerarse acorde al mecanismo principal que determina el cierre angular.

#### 4.5 Glaucoma crónico de ángulo cerrado

La etiología de este tipo de glaucoma son las SAP permanentes en una extensa parte del ángulo, confirmado con gonioscopía de indentación.

El **mecanismo fisiopatológico** es el descrito anteriormente.

Los **signos** son SAP en cualquier zona del ángulo camerular, PIO mayor de 21 mmHg, de cuantía variable en función de la extensión del contacto iridotrabecular, la agudeza visual puede verse disminuida, neuropatía óptica compatible con glaucoma, defectos en el campo visual típicos de glaucoma, Como **síntomas** pueden presentarse halos cuando el cierre intermitente de todo el ángulo cause picos tensionales, alteraciones visuales acorde al estadio de la patología y no suele presentarse dolor.

El **tratamiento** médico aislado está contraindicado, puesto que en todos los casos es necesario deshacer el bloqueo pupilar mediante iridotomía, iridectomía o extracción del cristalino. Si las SAP son en 2 o menos cuadrantes, la iridotomía o iridectomía suele ser suficiente. La iridoplastia periférica con láser de Argón está contraindicada, puesto que crea más sinequias. Cuando el tratamiento médico no es suficiente para el control de PIO tras haber roto el bloqueo pupilar, está indicada la realización de un procedimiento filtrante. Este tipo de casos son más propensos a desarrollar un síndrome erróneo del flujo del humor acuoso, por lo que han de extremarse las precauciones.

#### 4.6 Situación tras un ataque agudo de cierre angular

Los **signos** pueden ser atrofia iridiana desigual, sinequias posteriores en espiral, pupila poco o no reactiva, Glaukomflecken en la cara anterior del cristalino, SAP y densidad endotelial corneal disminuida.

El **tratamiento** debe ser acorde con la situación del ángulo, cristalino, PIO, estado del nervio óptico y campo visual. En caso de necesitar extracción de cristalino, ha de tenerse en cuenta la poca dilatación de la pupila, la baja densidad endotelial corneal y la fragilidad de la zónula.

El estudio EAGLE analiza en el cierre angular primario, el coste-efectividad de la extracción de cristalino vs iridotomía láser periférica combinada con tratamiento tópico, el cual se realizó en 22 centros de Reino Unido. De los 419 pacientes incluidos, 155 tenían cierre angular primario, y 263 glaucoma primario de ángulo cerrado, y fueron seguidos a 36 meses. En 208 casos se realizó una extracción de cristalino, mientras que a los 211 casos restantes se les realizó una iridotomía láser periférica combinada con tratamiento tópico. Como resultados, se obtuvo una puntuación de 0.052 puntos mayor (95%CI, 0.05-0.088,  $p=0.005$ ) en el cuestionario de calidad de vida QLD-5, y 1.18 mmHg menor (95% CI, -1.99 a -0.38,  $p=0.004$ ) tras la extracción de cristalino con respecto a la iridectomía láser periférica combinado con tratamiento tópico. Además, el estudio revela que, aunque el coste inicial es mayor para la extracción de cristalino, ésta técnica tiene una probabilidad del 67-89% de ser rentable a los 3 años, pudiendo ahorrar costos a largo plazo (10 años) (119,120,121).

## 5. CIERRE ANGULAR SECUNDARIO

Existen múltiples causas para un cierre angular secundario, y los signos varían en función de la condición subyacente, como por ejemplo, en el cierre angular agudo secundario al contacto iridotrabecular, que puede revertirse, mientras que el cierre angular crónico secundario, en el cual el cierre angular no se puede revertir debido a las SAP.

### 5.1 Cierre angular secundario con bloqueo pupilar

La **etiología** de este subtipo es una larga lista de condiciones que lo pueden provocar, como son el engrosamiento del cristalino, dislocación anterior del cristalino, sinequias posteriores, oclusión de la pupila, protusión del vítreo o de

aceite de silicona en afaquia, microesferoafaquia, bloqueo pupilar inducido por miosis o bloqueo pupilar inducido por lente intraocular (de cámara anterior, fáquica, lente de cámara posterior dislocada) (122).

El **mecanismo fisiopatológico** consiste en el empuje del iris hacia adelante por el bloqueo pupilar, que conlleva a la oclusión del ángulo. En las iritis o iridociclitis, la formación de sinequias posteriores puede desencadenar un bloqueo pupilar completo, con el consecuente abombamiento del iris (iris bombé).

Los **signos** suelen ser PIO mayor de 21 y aspecto del nervio óptico glaucomatoso.

El **tratamiento** es el descrito anteriormente, acorde con el mecanismo causante: tratamiento hipotensor tópico y/o sistémico, iridotomía periférica, iridectomía periférica, extracción de cristalino, vitrectomía, dilatación pupilar o sinequiólisis.

## 5.2 Cierre angular secundario con mecanismo de tracción anterior sin bloqueo pupilar

El **mecanismo fisiopatológico** es la obstrucción de la malla trabecular por tejido iridiano o una membrana. El iris y/o la membrana empujan progresivamente hasta ocluir el ángulo.

- **Glaucoma neovascular:** la membrana fibrovascular iridotrabecular es causada por una enfermedad microvascular con isquemia retiniana. Inicialmente, la membrana neovascular cubre el ángulo, por lo que realmente se incluye como una forma secundaria de glaucoma de ángulo abierto. El tratamiento consiste en atropina y corticoesteroides tópicos, hipotensores tópicos y sistémicos, ablación retiniana con láser o crioterapia, cirugía filtrante con antimetabolitos, sistemas de drenaje. Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF están demostrando buenos resultados para esta indicación.

- *Síndrome irido-corneo-endotelial*: formación progresiva de una membrana endotelial y adhesiones iridotrabeculares. Las SAP se producen por el cierre angular prolongado, por lo que se considera un CAP. El tratamiento consiste en tratamiento tópico y sistémico hipotensor, cirugía filtrante con antimetabolitos o sistemas de drenaje.
- *Distrofia polimorfa posterior*: el tratamiento consiste en tratamiento tópico y sistémico hipotensor o cirugía filtrante con antimetabolitos.
- *Crecimiento fibroso y epitelial* tras cirugía del segmento anterior o traumatismo penetrante: membrana inflamatoria epitelial y fibrosa que se puede formar tras una cirugía intraocular del segmento anterior o tras un traumatismo penetrante. El tratamiento consiste en hipotensores tópicos o sistémicos, escisión del tejido, cirugía filtrante con antimetabolitos, sistema de drenaje o ciclodestrucción.
- *Sinequias anteriores periféricas y membrana endotelial* cubriendo la malla trabecular tras trabeculoplastia con láser Argón: puede ser de inicio temprano o tardío. El tratamiento consiste en tratamiento hipotensor tópico o sistémico, o cirugía filtrante.
- *Aniridia*: el tratamiento consiste en hipotensores tópicos o sistémicos, trabeculotomía, cirugía filtrante con antimetabolitos, sistema de drenaje o ciclodestrucción.

### **5.3 Cierre angular secundario con mecanismo de empuje posterior sin bloqueo pupilar**

- *Flujo erróneo del humor acuoso*: como se ha comentado anteriormente, el cierre angular es causado por una rotación hacia adelante del iris y cuerpo ciliar. El flujo erróneo del humor acuoso o glaucoma maligno es un tipo raro de glaucoma secundario por cierre angular, normalmente observado tras cirugía filtrante, aunque puede producirse espontáneamente o tras cualquier tipo de cirugía intraocular. El

tratamiento suele consistir en parasimpaticolíticos, supresores de la producción de humor acuoso o hiperosmóticos. Los mióticos están contraindicados. Como tratamiento quirúrgico, se tiene la iridotomía láser (si no se ha realizado previamente), vitreolisis o capsulotomía YAG, vitrectomía anterior, ciclocoagulación con láser de diodo o extracción del cristalino en casos concretos.

- *Quistes de iris y cuerpo ciliar o tumores intraoculares:* el tratamiento consiste en la escisión o radiación del tumor, cirugía filtrante o ciclodestrucción.
- *Aceite de silicona o gas en la cavidad vítrea:* se trata mediante hipotensores tópicos o sistémicos, retirada del aceite de silicona o gas, cirugía filtrante, sistema de drenaje o ciclodestrucción (106).
- *Efusión uveal:* puede ser causada por una inflamación (123,124) (como puede ser una escleritis, uveítis o por VIH), por un aumento en la presión venosa coroidea (como se da en el nanofthalmos, panfotocoagulación retiniana, oclusión de la vena central de la retina o en la comunicación arteriovenosa) o por un tumor. El tratamiento suele ser antiinflamatorios, hipotensores tópicos o sistémicos, liberación de la tensión escleral o ciclodestrucción.
- *Retinopatía del prematuro:* suelen presentar ojo rojo, dolor y edema corneal si la PIO es mayor de 21 mmHg. La cámara anterior suele ser intermedia. El tratamiento consiste en tratamiento tópico y sistémico hipotensor, ciclodestrucción, cirugía filtrante con o sin antimetabolitos o sistemas de drenaje.
- *Anomalías congénitas que pueden provocar un glaucoma secundario:* estas condiciones son extremadamente variables en patogénesis, presentación clínica y manejo. Se suele producir un cierre angular por el empuje hacia adelante del cuerpo ciliar y el iris, o por un aumento del volumen del segmento posterior. Las causas pueden ser hipoplasia de iris

familiar, vasos superficiales del iris anómalos, aniridia, síndrome de Sturge-Weber, neurofibromatosis, síndrome de Marfan, síndrome de Pierre Robin, homocistinuria, goniodisgenesia, síndrome de Lowe, microcórnea, microesferoafaquia, rubeola, síndrome de Rubinstein-Taby o hiperplasia del vítreo primario. Suelen presentar PIO mayor de 21 mmHg, dolor, ojo rojo, edema corneal y cámara intermedia, y el tratamiento debe ir acorde con la anomalía primaria, el mecanismo de elevación de la PIO y la calidad de vida del paciente.

## **EL HUMOR ACUOSO**

La aproximación clínica al glaucoma debe iniciarse con el estudio del humor acuoso. El humor acuoso (HA) es producido por el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior y fluye hacia la cámara anterior. Se trata de un ultrafiltrado del plasma (125), con una composición similar a la del líquido cefalorraquídeo. Es un líquido claro, acuoso, de reacción ligeramente alcalina y con índice de refracción de 1,33. El HA difiere del plasma sanguíneo en su composición química, por su menor contenido en proteínas (prácticamente 1/200-1/500 de las encontradas en el plasma), urea y glucosa y su mayor contenido en ascorbato, piruvato y lactato (126). También su contenido electrolítico es diferente al del plasma, pues tiene más hidrógeno y cloro y menos bicarbonato. Entre otros componentes, también contiene factores de crecimiento, enzimas (anhidrasa carbónica, lisozimas, activador del plasminógeno, fosfolipasa A2, etc.), prostaglandinas, catecolaminas, hormonas esteroideas y ácido hialurónico. Suple de nutrientes a los tejidos no vascularizados del segmento anterior (p.e. malla trabecular, cristalino o endotelio corneal). El humor acuoso abandona el ojo a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm y los canales colectores (vía convencional o trabecular) o a través del músculo ciliar u otros tejidos (vía alternativa o uveoescleral).

Su presencia es fundamental. La córnea y el cristalino han de ser transparentes para permitir la entrada de la luz y por tanto no pueden contener vasos. El humor acuoso va a permitir que estas estructuras puedan ser avasculares, aportando los nutrientes necesarios y recolectando los productos de desecho del metabolismo de sus células, transportando neurotransmisores, estabilizando la estructura ocular y contribuye a la homeostasis de estos tejidos oculares. El humor acuoso también permite a las células inflamatorias y mediadores circular en el ojo en situaciones patológicas, así como la distribución de distintos fármacos por las distintas estructuras del ojo. El HA provee de un medio transparente entre la córnea y el cristalino participando en el sistema óptico ocular.

## 1. FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

La formación del HA es un proceso biológico, sujeto a ritmos circadianos. El HA se forma en los procesos ciliares, cada uno de los cuales está formado por una doble capa de epitelio sobre un estroma con rica vascularización de capilares fenestrados. Cada uno de los aproximadamente 80 procesos contiene un gran número de capilares, que son irrigados por ramas de la arteria circular mayor del iris.

Los procesos ciliares, o epitelio ciliar, revisten la superficie interna del cuerpo ciliar. El epitelio ciliar está constituido por dos capas de células. La capa interna, de elementos no pigmentados, limita la cámara posterior. La capa externa, pigmentada, se apoya sobre el estroma del cuerpo ciliar. Hacia la raíz del iris, las células de la capa epitelial interna van acumulando progresivamente gránulos de pigmento. En razón del origen embrionario del epitelio ciliar a partir del borde del esbozo óptico de doble pared, el polo de las células no pigmentadas que se dirige hacia el interior del ojo se designa ordinariamente como base celular, mientras que la base de las células pigmentadas es el extremo que contacta con el estroma del cuerpo ciliar. De este modo, la porción apical de las células epiteliales pigmentadas y no pigmentadas se enfrentan una a otra.

A intervalos, están separadas por espacios intercelulares discontinuos llamados canales ciliares. Una lámina basal reviste ambas superficies del epitelio ciliar; la que se dirige al estroma del cuerpo ciliar se continúa con la lámina basal del epitelio pigmentario de la retina; la otra se continúa con la membrana limitante interna de la retina. Las regiones basal y lateral de las células no pigmentadas están ocupadas por un laberinto de prolongaciones interdigitadas que antes se designaba como “plegamientos de membrana”. El epitelio ciliar es muy especial entre los epitelios dedicados al transporte activo, porque está constituido por dos capas de células, ambas provistas de un laberinto basal de prolongaciones interdigitadas. Estas especializaciones estructurales sugieren que el epitelio ciliar representa un dispositivo biológico único constituido por dos bombas que trabajan en serie. Esto podría dar como resultado una considerable ampliación de la eficacia del transporte, pero exigiría una exacta sincronización de la actividad

celular. Las uniones de fisura aseguran probablemente tal coordinación precisa de la función de una multitud de unidades celulares independientes; conectan células pigmentarias vecinas. Además, las superficies laterales de las células no pigmentadas están conectadas unas con otras por medio de zónulas ocluyentes muy complejas, zónulas adherentes y unos pocos desmosomas (126).

Se cree que son las células no pigmentadas el lugar de formación y secreción del HA, que se produce mediante 3 procesos:

- Secreción activa. Acontece en el epitelio ciliar. Se produce gasto de energía para transportar sustancias en contra de un gradiente electroquímico. Los iones transportados no se conocen con exactitud, pero se sabe que el sodio, cloro y bicarbonato están implicados. La secreción activa es responsable de la formación de la mayoría del HA, y es favorecida por la actividad de la anhidrasa carbónica II.
- Ultrafiltración. Se trata de un movimiento presión-dependiente a través de un gradiente de presión. En los procesos ciliares, la diferencia de presión entre la presión capilar y la PIO favorece el flujo al interior del ojo, mientras que el gradiente osmótico actúa en contra.
- Difusión simple. Se trata del movimiento pasivo de iones a través de la membrana en relación a su carga y concentración.

La secreción de un líquido tal como el humor acuoso, con una composición diferente a la del plasma, sólo es posible si se impide la libre difusión de solutos entre la sangre y las cámaras del ojo. Este es el papel de la llamada barrera hemato-acuosa, un mecanismo fisiológico peculiar que impide el intercambio de materiales entre el compartimento vascular y el interior del ojo. Cuando se inyecta en el torrente sanguíneo un marcador ultraestructural, como la peroxidasa de rábano, difunde rápidamente a través de las paredes permeables de los vasos del cuerpo ciliar, empapa el estroma subyacente al epitelio ciliar, pero queda finalmente bloqueado por las uniones firmes que unen entre sí las porciones apicales de las células no pigmentadas (127).

Por ello, se cree que estas uniones, que limitan el libre movimiento de las moléculas entre el estroma del cuerpo ciliar y la cámara posterior, representan el asiento más importante de la barrera hemato-acuosa. El HA es segregado de modo continuo por el epitelio ciliar, llena la cámara posterior, nutre al cristalino e imbebe al cuerpo vítreo. Desde la cámara posterior fluye a la cámara anterior a través de la pupila y es drenado a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm.

La producción normal de producción de HA es alrededor de 2  $\mu$ litros/min (amplitud: 1,8-4,3). Esta producción disminuye con la edad (un 2% por década) y durante el sueño (un 45% de media). También disminuye con la inflamación debido a una interrupción de la barrera hemato-acuosa. Los anestésicos generales, el riego sanguíneo deficiente y algunas medicaciones antiglaucomatosas también pueden disminuir la producción.

## **2. DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO**

La mayor parte del humor acuoso abandona la cámara anterior del ojo a través de la vía convencional de drenaje o vía trabecular, que consta de la malla trabecular (mallas uveal y corneoescleral), tejido conectivo yuxtacanalicular, el tapiz endotelial del canal de Schlemm, los canales colectores y las venas acuosas.

Existe otra vía, con presión independiente, llamada vía no convencional o uveoescleral, a través de la región de la inserción anterior del músculo ciliar, pues no existe capa endotelial o epitelial completa que cubra la superficie anterior del cuerpo ciliar.

### **2.1 Vía convencional**

Para entender el drenaje trabecular del humor acuoso debemos detenernos primero en la descripción anatómica del ángulo camerular, porción interna del limbo esclerocorneal (128).

Éste, de unos 1.5 a 2 mm de ancho, presenta en su superficie externa una superficie aplanada, llamada surco escleral externo, donde la curvatura de la esclera se continua suavemente con la más convexa de la córnea. En su cara interna presenta una depresión circular, el surco escleral interno, que está ocupado por la malla trabecular y el canal de Schlemm, tejidos especializados que constituyen el sistema de drenaje del humor acuoso. En el labio posterior del surco escleral interno, el estroma de la esclera se proyecta hacia el interior del ojo, formando una cresta circular denominada espolón escleral, que proporciona inserción por delante a la malla trabecular y por detrás al músculo ciliar. En el limbo se produce una continuación gradual del estroma escleral en el corneal, en la que los haces de colágeno adquieren progresivamente el diámetro pequeño y uniforme y la disposición ordenada típica de la córnea. Por debajo del estroma limbar, donde termina la membrana de Descemet, comienza el tejido esponjoso de la malla trabecular, situado entre la cámara anterior, la raíz del iris, el estroma limbar y el espolón escleral.

La malla trabecular está compuesta por un gran número de láminas de tejido conjuntivo aplanadas y fenestradas y por trabéculas anastomosadas y ramificadas. Estas láminas se localizan en la porción uveal y porción corneoescleral de la malla trabecular. La primera es adyacente a la cámara anterior y consta de una a tres capas de bandas o lamelas trabeculares que se extienden desde la raíz del iris y el cuerpo ciliar hasta la córnea periférica, cerca del final de la membrana de Descemet (línea de Schwalbe). La malla trabecular corneoescleral consta de 8 a 15 capas de láminas trabeculares, que son más anchas que las de la porción uveal. Estas láminas se extienden desde el espolón escleral a la pared lateral del surco escleral interno. La tercera parte de la malla es el tejido yuxtacanalicular o malla cribiforme, que en realidad constituye la pared interna del canal de Schlemm. El tejido yuxtacanalicular es la porción más pequeña de la malla trabecular, con un grosor de 2-20 $\mu$ . No forma láminas o bandas conectivas, sino que está formado por tejido conectivo que incluye de 2 a 5 capas de células dispersas imbuidas en una matriz extracelular fibrilar poco organizada. Las células del tejido yuxtacanalicular forman largos procesos por lo que se unen entre ellas, o bien a las fibras de la matriz extracelular o a las células del endotelio del canal de Schlemm. Los espacios entre las células del tejido

yuxtacanalicular y las fibras de la matriz extracelular sirven de vía para el flujo del HA.

Cada lámina trabecular de la malla trabecular uveal o corneoescleral contiene colágeno y fibras elásticas en una disposición muy compacta. El colágeno es predominantemente de tipo I y III, mientras que las fibras elásticas, situadas en el núcleo de la lámina, difieren de las del resto del organismo, pues contienen considerables cantidades de material electrodensito. Las láminas trabeculares están revestidas por completo por un endotelio plano, continuación del corneal, que reposa en una membrana basal rica en colágeno tipo IV y laminina. Limitan un sistema laberíntico de estrechos pasillos, los espacios intertrabeculares, que comunican con la cámara anterior y que están llenos de HA. Las células trabeculares tienen capacidad fagocítica y con la edad van adquiriendo gran cantidad de gránulos de pigmento en su citoplasma (procedente en su mayoría del iris), lo que confiere al trabeculum un aspecto marronáceo. Se cree que esta fagocitosis puede ser parte de un importante mecanismo de auto limpieza de la malla trabecular. La región de la malla trabecular que contiene un alto número de células pigmentadas parece localizarse de forma preferente junto a los canales colectores, lo que sugiere la existencia de “vías preferentes” en el drenaje del humor acuoso. Dado que el canal de Schlemm es más corto en dirección antero-posterior que la malla trabecular, se distingue una porción “filtrante” de la malla trabecular de una no filtrante, que no tiene canal de Schlemm junto a su porción externa. Las células de esta porción no filtrante difieren de las de la filtrante, y parecen servir como nicho de células con propiedades de células madre progenitoras, que son capaces de dividirse y repoblar la parte filtrante de la malla trabecular tras una lesión (129).

Debido a su alta porosidad, la porción uveal y la porción corneoescleral de la malla trabecular no proporcionan una resistencia significativa al flujo de HA. Diversos estudios experimentales soportan esta teoría (130), así como cálculos teóricos usando la ley de Poiseuille (131). Por el contrario, existe fuerte evidencia de que la resistencia al flujo normal de HA reside en la pared interna del canal de Schlemm (132), que está formado por tejido yuxtacanalicular y el endotelio de la cara interna del canal.

Entre la malla trabecular y el estroma limbar está situado el canal de Schlemm, un vaso aplanado que se extiende alrededor de toda la circunferencia del limbo. Tiene un diámetro aproximado de 370 micras. El canal de Schlemm tiene un perfil varicoso y en algunos puntos se divide en ramas irregulares que vuelven a reunirse. La pared del canal está constituida por un endotelio, una lámina basal discontinua y una delgada capa de tejido conectivo. Sobre la pared externa del canal, esto es, hacia el estroma limbar, el endotelio es extraordinariamente delgado. En la pared interna del canal, hacia la malla trabecular, el endotelio muestra grandes variaciones de espesor según las técnicas de preparación, conteniendo grandes vacuolas intra o intercelulares que comunican con los espacios intertrabeculares. Parece que estas vacuolas están implicadas en el proceso de absorción del HA desde la cámara anterior, formándose en respuesta al gradiente de presión del flujo. Estas vacuolas gigantes están frecuentemente asociadas a poros intracelulares que tienen un diámetro de 0,1 a 2 micras. También se han descrito poros paracelulares, de un diámetro similar, pero en menor número. La importancia de estos poros en la resistencia al flujo de HA está en discusión, aunque parece que la cifra clásica que establece un valor del 10% (133) debe ser revisada al alza (134).

La luz del canal no comunica directamente con los espacios de la malla trabecular, sino que está separada de ellos por las siguientes capas:

1. el endotelio que reviste la pared interna del canal,
2. el tejido conectivo de la adventicia del canal, que corresponde al tejido conectivo yuxtacanalicular,
3. el revestimiento endotelial de los espacios trabeculares.

A partir de la pared externa del canal se originan de 25 a 35 canales colectores, que se reúnen con las venas profundas del limbo; éstas, a su vez, pasan a la superficie del estroma limbar y se vacían en las venas episclerales, que a su vez drenan en las venas ciliares anteriores y oftálmica superior, que terminan en el seno cavernoso.

El proceso de drenaje del HA también tiene una influencia “contráctil”. Por un lado, las fibras musculares del músculo ciliar forman tendones en la región de su inserción anterior, que se fijan en el espolón escleral o se continúan con la matriz extracelular de la malla trabecular. De este modo, la contracción del músculo ciliar tira del espolón hacia posterior y/o amplía los espacios trabeculares, induciendo cambios en la geometría de la malla trabecular que reducen la resistencia al flujo de HA (135).

Por otro lado, existe otra población de células contráctiles en esta área, que muy probablemente afecta al tono de la malla trabecular (136). Las células del espolón escleral contienen numerosos filamentos de actina, caracterizada como actina del músculo liso  $\alpha$ , y que generalmente expresan un fenotipo tipo miofibroblasto. Estas células del espolón escleral forman contactos tipo tendón con las fibras elásticas del espolón, que a su vez se continúan con las fibras elásticas de la malla y el plexo cribiforme del tejido yuxtacanalicular.

Así, cambios en el tono de las células del espolón modulan la resistencia al flujo de HA alterando la arquitectura de las vías de drenaje de la malla trabecular. Dada la orientación de las células contráctiles del espolón escleral, su acción parece ser antagónica a la realizada por el músculo ciliar, aumentando la resistencia al flujo de HA.

Se han descrito terminaciones nerviosas, derivadas de axones mielinizados, en toda la circunferencia del espolón escleral (137). Su ultraestructura es similar a la de los mecanorreceptores de otras partes del organismo y están en contacto directo con las fibras elásticas del espolón, lo que es característico de este tipo de receptores, pues así pueden medir el tono de las fibras extracelulares. Estos mecanorreceptores parecen actuar como propioceptores de las fibras musculares del músculo ciliar, o bien modular el tono de las células del espolón, actuando como un “barorreceptor” que modifica la arquitectura de la malla en respuesta a los cambios en la PIO.

La vía convencional de drenaje del humor acuoso participa en la salida de aproximadamente el 80% del HA de la cámara anterior (138), y su flujo es presión dependiente.

## 2.2 Vía no convencional (139)

La vía uveoescleral fue descrita por primera vez por Anders Bill en los años 60, en ojos de monos macacos cynomolgus observando la salida de trazadores radioactivos de la cámara anterior del ojo de este mono llegando a la conclusión de que aproximadamente el 20% del HA había salido de cámara anterior por la vía no convencional por poros de aproximadamente 0,16 micras. La vía no convencional, o vía uveoescleral, de drenaje del HA, implica varios mecanismos de drenaje, predominantemente el paso de HA a través del músculo ciliar y de ahí al espacio supraciliar y supracoroideo (140) para terminar en las venas episclerales.

Esta vía puede aumentar su flujo en situaciones de inflamación (como ruta alternativa para proteínas de mayor tamaño o componentes tisulares), tras ciclodiálisis o tras la administración de algunos fármacos como las prostaglandinas que favorecen esta vía reduciendo la producción de matriz extracelular, aumentando la degradación de la matriz y limpiando elementos de tejido conectivo del músculo ciliar.

Esta reducción de flujo no parece tener una gran significación en los niveles de PIO (Figura 1). La vía uveoescleral permite un flujo de líquido constante que no se modifica con descensos de PIO hasta que ésta no caiga a menos de 4 mmHg, donde el flujo se interrumpe bruscamente. A presiones más altas de lo normal el flujo por esta vía varía menos que por la vía convencional. Así pues, la vía no convencional es independiente de los niveles de PIO, mientras que la convencional es presión dependiente, aumentando el drenaje de HA ante aumentos de PIO (141).

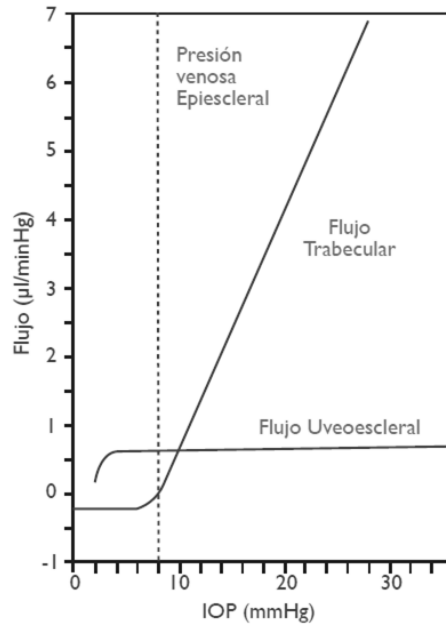


Figura 1: Influencia de la PIO en el drenaje del HA por la vía trabecular y uveoescleral.

## **CIRUGÍA DE GLAUCOMA**

La cirugía en el tratamiento del glaucoma está indicada cuando la PIO no puede mantenerse controlada mediante terapia no quirúrgica a un nivel suficientemente bajo para evitar que empeore la lesión del nervio óptico o la pérdida de campo visual. El glaucoma puede estar mal controlado por varios motivos: el tratamiento médico máximo tolerado por el paciente no es suficiente para descender la PIO, existe progresión del daño en el campo visual o en el defecto de capa de fibras del nervio óptico a pesar de unos niveles de PIO considerados adecuados con tratamiento médico, o el paciente no cumple el régimen farmacológico prescrito.

Las distintas técnicas quirúrgicas de las que disponemos tienen indicaciones diferentes dependiendo del tipo de glaucoma y además, a la hora de tomar una decisión, se debería tener en cuenta otros factores como:

- Edad y estado general del paciente.
- PIO objetivo según el estado del paciente.
- Los antecedentes del paciente (cirugías previas, medicaciones, grado de deterioro visual).
- El perfil de riesgo (ojo único, profesión del paciente).
- Preferencias y experiencia del equipo quirúrgico.
- La opinión del paciente, expectativas y cumplimiento postoperatorio.

La primera técnica quirúrgica fue descrita por Wecker en 1882 denominándola “cicatriz filtrante”. Desde entonces, se han intentado numerosos procedimientos para crear una fistula entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival, una vía que permita sortear a modo de bypass la malla trabecular ya que es la dificultad de la salida del HA el componente común a los pacientes con glaucoma.

Entre los nuevos procedimientos, destacan aquellos que tratan de desarrollar nuevos materiales de dispositivos de drenaje en combinación con nuevos fármacos que eviten la fibrosación del espacio subconjuntival, evitando así que se colapse esta nueva vía de drenaje y el consecuente fracaso de la cirugía (142).

## 1. TRABECULECTOMÍA

Cairns describió por primera vez la trabeculectomía en 1968 (143) y mostró buenos resultados en series de pacientes con glaucoma. Desde entonces la trabeculectomía se ha convertido en el primer procedimiento filtrante y la técnica más utilizada como cirugía del glaucoma. Hasta la fecha, el gold standard de la cirugía del glaucoma es esta técnica debido a su gran eficacia en descenso de PIO y por la baja incidencia de complicaciones postquirúrgicas.

Una trabeculectomía consiste en un procedimiento de filtración controlada que permite que el humor acuoso escape de forma gradual a través de una pequeña apertura en la esclera (colgajo escleral superficial extirpando a continuación en todo su espesor un bloque de tejido esclera que incluye trabeculum y canal de Schlemm) cubierta por un flap delgado de conjuntiva. La acumulación resultante de fluido fuera de la esclera empuja la conjuntiva, delgada y transparente, formando la llamada ampolla de filtración. El humor acuoso drena desde esta área hacia las venas y vasos linfáticos (Imagen 8).

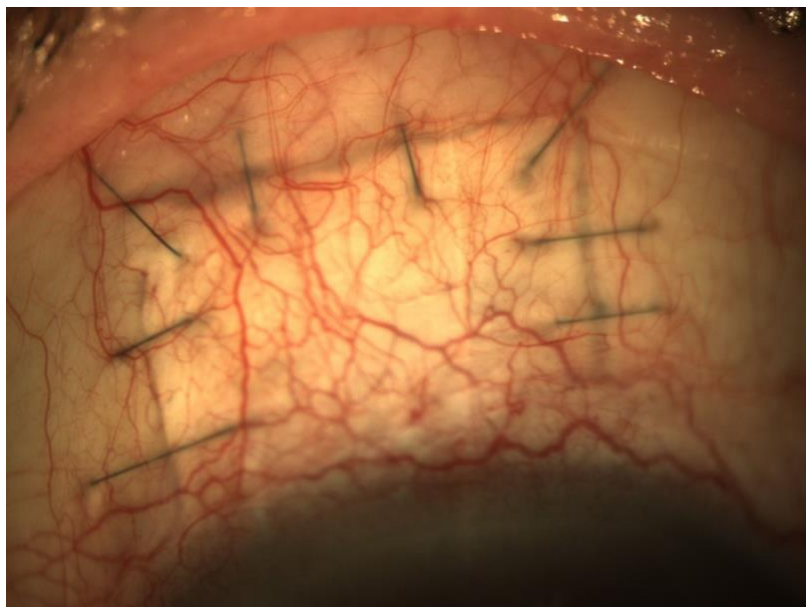


Imagen 8: Apariencia del tapete escleral suturado en la trabeculectomía.

Aunque el control a largo plazo se consigue con frecuencia, muchos pacientes pueden requerir más terapia o una reintervención, lo que conlleva a mayor riesgo de fracaso (144). Más allá, la cirugía filtrante aumenta la posibilidad de que los

ojos fágicos requieran cirugía de catarata (145). En ojos que hayan tenido cirugía de catarata previa que comprometa la conjuntiva, la tasa de éxito de la cirugía inicial de glaucoma se reduce. Los agentes antifibróticos se pueden usar intra y postoperatorios para reducir la cicatrización subconjuntival después de la cirugía filtrante, lo que puede provocar el fracaso de la cirugía. El uso de mitomicina C intraoperatoria reduce el riesgo de fracaso tanto en ojos con alto riesgo de fracaso quirúrgico como en ojos que no han tenido cirugía previa (146,147). La mayoría de los estudios han demostrado una eficacia similar del uso de 5-fluorouracilo (148).

Sin embargo, el uso de un agente antifibrótico puede también aumentar las complicaciones relacionadas con la ampolla como maculopatía por hipotonía (149), fugas tardías de la ampolla (150) e infección tardía (151) que se debe contrastar con los beneficios cuando se decida usar o no usar estos agentes.

Las principales complicaciones de la trabeculectomía pueden ser:

- *Complicaciones intraoperatorias:*
  - Agujero conjuntival o perforación.
  - Amputación del flap escleral total o parcial.
  - Hemorragia en cámara anterior: por debajo del flap conjuntival, coroidea, expulsiva.
  - Daño al cristalino.
  - Pérdida vítrea.
  - Efusión coroidea.
  - Ciclodíálisis.
  
- *Complicaciones postquirúrgicas tempranas:*
  - Hipotonía ocular.
  - Cámara anterior plana o estrecha.
  - Desprendimiento coroideo: seroso o por hemorragia supracoroidea.
  - Fugas.
  - PIO elevada.
  - Hipema.
  - Iritis con sinequias posteriores o anteriores.

- Formación de catarata.
  - Dellen.
  - Pérdida de islote central o temporal de la visión.
  - Glaucoma maligno.
- *Complicaciones postquirúrgicas tardías:*
    - Disección de la ampolla filtrante a la córnea.
    - Fuga de la ampolla por ruptura
    - Fallo de filtración.
    - Fibrosis de la ampolla.
    - Membrana pupilar.
    - Hipema.
    - Edema corneal.
    - Retracción del párpado superior.
    - Ptosis.
    - Desprendimiento coroideo.
    - Estafiloma escleral.
    - Oftalmia simpática.
    - Blebitis / endoftalmitis.
    - Catarata.
    - Glaucoma maligno

La macrotrabeculectomía es una modificación de la técnica de Watson propugnada por el Prof. J. García Sánchez (152). En ella el colgajo escleral es de 11x6mm, mientras que la trabeculectomía convencional tiene un tamaño de 4x4 a 5x5mm. A diferencia de la trabeculectomía, se realiza una extirpación del espolón escleral y del tejido epicoroideo, y la iridectomía es basal, longitudinal y de la misma extensión que la pieza de trabeculectomía. El mayor tamaño permite aprovechar al máximo los mecanismos de acción de la trabeculectomía convencional y, al ser la filtración al espacio subconjuntival de bajo flujo, disminuye la formación de ampollas circunscritas.

Existen tres hallazgos bioultrasonográficos característicos de la macrotrabeculectomía, que son una ampolla conjuntival generalmente plana

debida a la filtración de bajo flujo, la presencia de un espacio uveoescleral abierto de forma casi constante y la atrofia del cuerpo ciliar (153). Estos hallazgos se corresponden con los mecanismos de acción de la macrotrabeculectomía: En primer lugar, la filtración externa hacia el espacio subconjuntival, determinada por la superficie de filtración y la tensión de las suturas del tapete escleral. Suturas apretadas llevan a un descenso de PIO moderado al inicio, progresivo, y con baja incidencia de complicaciones relacionadas con descompresiones bruscas e intensas. Las ampollas conjuntivales son, en general, planas y difusas. El segundo mecanismo de acción de la macrotrabeculectomía radica en la filtración hacia el espacio posterior supracoroideo. La comunicación entre el espacio supracoroideo y la cámara anterior se establece al incluir el espólón escleral en el colgajo escleral profundo reseado. Por último, debido al gran tamaño de la trabeculectomía se consigue un cierto efecto ciclodiálisis.

## **2. ESCLEROTOMÍA PROFUNDA NO PERFORANTE (EPNP)**

La esclerectomía profunda es una técnica de cirugía filtrante antiglaucomatosa no perforante, introducida por Zimmerman y cols en 1984 bajo el nombre de “Trabeculectomía no perforante” (154). Posteriormente, otros autores han ido introduciendo diferentes modificaciones de la técnica quirúrgica. En 1989 Fyodorov y cols (155) propusieron que la disección del plano profundo escleral debería llegar hasta la membrana de Descemet, denominando a esta técnica quirúrgica como “Esclerectomía profunda”. Más tarde Kozlov y cols (156) añadieron un implante de colágeno en el lecho de la esclerectomía para facilitar el drenaje del humor acuoso.

Esta técnica consiste en la disección de un colgajo escleral superficial, y en el lecho obtenido se disecciona otro colgajo escleral profundo procediendo a su resección. Se deja únicamente el plano de la Descemet yuxtalímbica, sin llegar a perforar la cámara anterior. El acuoso filtra a través de esta membrana trabéculo-descemética hacia el lago escleral creado, de allí hacia el canal de Schlemm y al espacio subconjuntival.

La EPNP pretende minimizar las complicaciones postoperatorias de la trabeculectomía, técnica considerada como el procedimiento quirúrgico filtrante

estándar para el glaucoma. Básicamente la EPNP se diferencia de la trabeculectomía en que el mecanismo filtrante del humor acuoso desde la cámara anterior se establece sin apertura de la misma, intentando disminuir así todas las complicaciones potenciales de la apertura de la cámara anterior (hipotonías, desprendimientos coroideos, inflamación intraocular, endoftalmitis, etc.).

En una revisión bibliográfica realizada en 2014 comparando la efectividad de la EPNP vs trabeculectomía, se concluye que aunque la trabeculectomía tiene mayor incidencia de formación de catarata temprana y presenta más complicaciones postoperatorias (65% vs 17%), parece tener mejores resultados en términos de reducción de PIO sin tratamiento tópico asociado, no siendo concluyente cuando se analizan los resultados de PIO con tratamiento tópico asociado (157). Serían necesarios más ensayos randomizados para afianzar estos resultados.

### **3. DISPOSITIVOS DE DRENAJE**

Los dispositivos de drenaje para el glaucoma buscan conseguir una comunicación directa entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival. Un tubo de silicona permanece alojado en la cámara anterior o en el surco ciliar y el humor acuoso fluye a su través hasta un reservorio situado en el espacio epiescleral a nivel del ecuador del globo. Pueden ser valvulados o no valvulados, ofreciendo los primeros un mayor control de la filtración de humor acuoso. Los dispositivos de drenaje más empleados actualmente son el de Molteno (158), el de Baerveldt (159), el de Ahmed (160) y el de Krupin (161).

Tienen en común el estar fabricados con materiales a los cuales los fibroblastos no se puedan adherir. En ellos el plato o cuerpo del dispositivo queda ubicado a nivel del ecuador del globo y el diámetro externo y la luz del tubo son similares en los distintos modelos, por lo que el flujo de salida de humor acuoso es comparable. Alrededor del plato se forma una ampolla de filtración, a través de la cual difunde el humor acuoso de forma pasiva a los capilares venosos. Para evitar la posible hipotonía los implantes restrictivos disponen de un dispositivo valvular que permite la salida de humor acuoso solamente cuando la presión de

la cámara anterior alcanza un determinado nivel; en el caso de la válvula de Ahmed (Imagen 9), la presión teórica de apertura es de 12 mmHg (162). Se emplean habitualmente en glaucomas refractarios en los que ha fracasado la cirugía filtrante convencional, y son de primera elección en el glaucoma neovascular (163), síndromes irido-corneo-endoteliales (164) y glaucomas inflamatorios (165). Podrían emplearse también de primera elección en aquellos casos en los que la trabeculectomía tiene pocas probabilidades de éxito, como es el caso de pacientes con síndromes de cicatrización conjuntival, glaucomas postraumáticos, pacientes afáquicos o pseudofáquicos con cicatrización conjuntival y corneal extensa en los 180° superiores, aquellos con trasplante de córnea o que van a ser trasplantados o bien con patología vitreoretiniana que vayan a ser intervenidos de vitrectomía vía pars plana.



Imagen 9: Cuerpo valvular de la Válvula de Ahmed

Las complicaciones más habituales son:

- hipotonía postoperatoria, más frecuente con dispositivos no valvulados.
- hipertonía postoperatoria ya sea por obstrucción del tubo, por encapsulamiento de la ampolla o por glaucoma maligno.
- extrusión del tubo del dispositivo.
- limitaciones de la motilidad ocular extrínseca.
- alteraciones de estructuras adyacentes, como la descompensación endotelial, Dellen corneal o la aparición o progresión de la catarata.

Debe evitarse dentro de lo posible su colocación en cuadrantes inferiores ya que, si bien la eficacia hipotensora es similar en implantes alojados en cuadrantes superiores e inferiores, la incidencia de complicaciones importantes como extrusión del implante o endoftalmitis es mayor en aquellos alojados en estos cuadrantes (166).

En comparación con la trabeculectomía, se ha demostrado que ambas técnicas mantienen la PIO por debajo de 10 mmHg en un seguimiento a 5 años, necesitando los dispositivos de drenaje más tasa de tratamiento tópico durante los dos primeros años de seguimiento que la trabeculectomía. La trabeculectomía presenta mayor ratio de complicaciones tempranas, no siendo así en las complicaciones tardías, las cuales presentan el mismo ratio con respecto a los dispositivos de drenaje. La trabeculectomía usando 0.4 mg/ml durante 4 minutos presenta mayor tasa de fracaso que los implantes de drenaje a los tres años de seguimiento (30.7% vs 15.1%) (167) .

#### **4. CANALOPLASTIA**

Durante el renacimiento de las técnicas no perforantes para el tratamiento del glaucoma, hacia los años 80 y 90, se desarrolló la viscocanalostomía. Con esta técnica se conseguía reducir de forma eficaz la PIO, a la vez que se limitaban las complicaciones asociadas a la trabeculectomía (168,169). Sin embargo, numerosos estudios clínicos demostraron una mayor reducción significativa de la PIO media con la trabeculectomía en comparación con esta técnica, especialmente si se empleaban antimetabolitos (170,171). Otra cuestión que estaba patente era la necesidad de una goniopunción con láser Nd:YAG para conseguir estos resultados en la mayoría de los pacientes (172). Por todo esto, esta técnica cayó en desuso en la última década.

Los recientes avances en la tecnología han permitido el desarrollo de un microcatéter flexible con una punta iluminada, que pasa a través del canal de Schlemm. La aparición de este microcatéter junto a los avances en técnicas de imagen con ultrasonidos y en viscoelásticos ha permitido el desarrollo de la

Canaloplastia. Ésta consiste básicamente en la viscodilatación y sutura circunferencial de tensión con Prolene 10-0 del canal de Schlemm (al igual que la viscocanalostomía) con la ayuda del microcatéter (Imagen 10) y de ultrasonidos intraoperatorios. Se ha desarrollado un equipo de ultrasonidos específico para esta técnica que permite el escaneo de alta resolución de la cámara anterior del ojo a 5-7 imágenes por segundo. Permite la precisa localización del canal de Schlemm antes y durante la cirugía, así como la visualización y confirmación directa de los hallazgos postoperatorios esperados, en concreto la dilatación del canal de Schlemm (173).

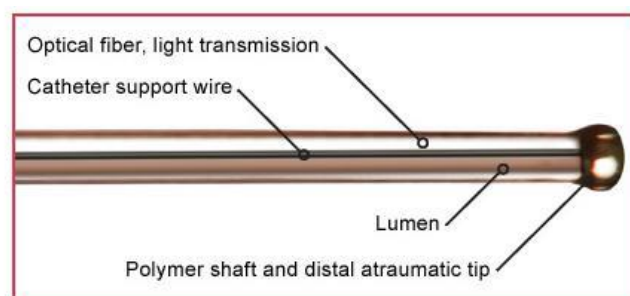


Imagen 10: Punta del microcatéter usado en la canaloplastia

La canaloplastia reduce la PIO facilitando el drenaje del HA al dilatar el canal de Schlemm. Se argumenta que la sutura de tensión actúa aumentando la permeabilidad de la malla trabecular de forma similar a como lo hace la pilocarpina, es decir, modificando el tono del músculo ciliar.

Las complicaciones descritas en esta técnica son la imposibilidad de conseguir canalizar los 360° del canal de Schlemm, imposibilidad de introducir la sutura de tensión, formación de ampolla inadvertida, conversión intraoperatoria a trabeculectomía, hipema y picos tensionales postquirúrgicos.

En un estudio reciente, se analizan resultados comparando la trabeculectomía versus canaloplastia a dos años sin tratamiento tópico asociado. Se ha observado que la trabeculectomía resulta más efectiva en la reducción de PIO vs canaloplastia (74.2% vs 39.1% con  $PIO \leq 18$  mmHg y 67.7% vs 39.1% con  $PIO \leq 21$  mmHg con reducción de  $PIO \geq 20\%$ ) aunque con mayores

complicaciones asociadas (hipotonía 37.5%, desprendimiento coroideo 12.5% y PIO elevada 25.0%) (174).

## 5. GOLD GLAUCOMA MICRO-SHUNT

Con un interés mayor hacia la vía de drenaje alternativa del humor acuoso (vía uveoescleral) la tecnología está desarrollando dispositivos cuyo objetivo sea fomentar la salida natural del humor acuoso en el ojo hasta conseguir resultados similares a la trabeculectomía sin las complicaciones asociadas. En este contexto se desarrolló el Gold Glaucoma Micro-Shunt (GGMS) (Solx, Inc, Waltham, Massachussets) (Imagen 11).

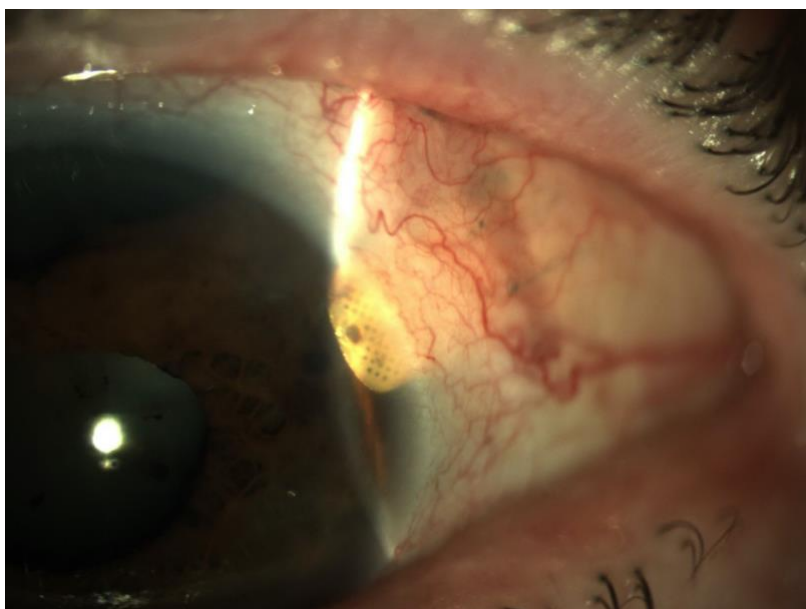


Imagen 11: Apariencia del implante Gold Glaucoma Microshunt

El GGMS es un dispositivo de drenaje plano, no valvulado, hecho de oro de 24K. El dispositivo mide 3,2 mm de ancho y 5,2 mm de longitud y tiene 44 micras de espesor. Tiene una forma rectangular con bordes redondeados y unas finas lengüetas en el extremo distal para anclar el dispositivo en el espacio supracoroideo. El extremo proximal proporciona la entrada para el humor acuoso; el extremo distal proporciona un drenaje a través de unos microcanales del fluido de la cámara anterior al espacio supracoroideo. El diseño actual contiene 19 túbulos de los cuales 9 están abiertos y 10 cerrados. El extremo posterior del dispositivo contiene una cuadrícula de 117 agujeros de 110 micras

de diámetro en cada lado del implante para permitir que el fluido fluya desde el dispositivo. En el extremo anterior hay 60 agujeros de 100 micras de diámetro. El extremo proximal dispone 12 canales laterales adicionales de 50 micras para permitir un aumento del flujo. Para su correcto funcionamiento, el implante debe quedar visible 1 o 1,5 mm en la cámara anterior (175,176,177).

Las posibles complicaciones descritas asociadas a esta técnica son la exposición del implante, la formación de sinequias e hipema.

Un estudio realizado en nuestro centro, el Hospital Clínico San Carlos, en pacientes con cirugía de glaucoma previa (macrotrabeculectomía) demuestra un descenso medio de PIO del 17,44% a los 12 meses de seguimiento tras la implantación del GGMS. Se observa también una disminución de la necesidad de tratamiento médico del 28,51%, con un 11,1% de los pacientes sin tratamiento a los 12 meses de la cirugía. La tasa de éxito a los 12 meses, definido éxito como  $PIO \leq 21\text{mmHg}$  con o sin tratamiento médico, fue del 88,88% (178).

Sin embargo, la baja eficacia a largo plazo de estos dispositivos han sido quizás la causa por la que no se ha continuado con su aplicación en la clínica diaria. La experiencia obtenida en ensayos clínicos randomizados multicéntricos con este dispositivo han contribuido al reciente interés en la vía supracoroidea como alternativa de drenaje quirúrgico (179).

## **6. EYEPASS**

El implante de cirugía de glaucoma Eyepass® (Glaukos® Corporation, California, USA) (Imagen 12) es un doble tubo de silicona de 6 mm de longitud unido en un extremo, lo que le confiere forma en Y. Tiene un diámetro interno de 125  $\mu\text{m}$  y uno externo de 250  $\mu\text{m}$ , con lo que el tubo es lo suficientemente estrecho como para ajustar en el canal de Schlemm. El microtubo conecta la luz del canal de Schlemm con la cámara anterior y es insertado en el canal mediante un abordaje ab-externo. Estudios experimentales iniciales in vitro demostraron la compatibilidad del implante con la anatomía del ángulo camerular, respetando la pared interna del canal de Schlemm (180).



Imagen 12: Implante Eyepass en cámara anterior

En 2008 se publicaron los resultados preliminares de un estudio prospectivo en el que se combina el implante Eyepass con cirugía de catarata en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o pseudoexfoliativo, con un seguimiento medio tras la cirugía de 7 meses. Se objetivó un descenso significativo de la PIO y del número de medicaciones, aunque un 40% de los pacientes presentaba una PIO mayor de 18 mmHg al final del seguimiento. Entre las posibles complicaciones de este implante se han reportado perforación de la malla trabecular durante la implantación, hipotonía leve sin colapso de cámara anterior y desprendimiento coroideo periférico (181).

Más recientemente, en 2017, se publican los resultados de seguridad y eficacia a largo plazo del implante Eyepass en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Se observó una reducción media de la PIO del 62.1% en los 5 años de seguimiento, así como una reducción del 42.8% de tratamiento tópico antiglaucomatoso, siendo solo el 35.7% de los pacientes los que no necesitaron ningún tipo de tratamiento durante todo el estudio (182).

## 7. TRABECTOME

Este proceso es una trabeculotomía ab interno usando un microelectrocauterio capaz de ablacionar la malla trabecular y la pared interna del canal de Schlemm sin dañar los tejidos circundantes. Este nuevo instrumento se denomina Trabectome (NeoMedix Inc, Tustin, California, USA) (Imagen 13) y permite emplear esta técnica en ojos fáquicos o pseudofáquicos, y se puede combinar con cirugía de catarata. Esta destrucción de la malla trabecular es la clave que permite el paso directo del humor acuoso desde la cámara anterior evitando la resistencia interpuesta por la malla trabecular. Este proceso restaura la vía natural de drenaje del ojo sin necesidad de ningún implante ni dispositivo.



Imagen 13: Punta del dispositivo Trabectome

Se han publicado descensos tensionales cercanos al 40% a los seis meses de seguimiento, con descenso significativo del número de fármacos necesarios para el control tensional (183). Dos estudios exponen la eficacia de la técnica asociada a cirugía de cataratas, consiguiendo tasas de éxito (definido como descenso de PIO cercano al 20% y consecución de PIO objetivo) del 64% a los 12 meses de seguimiento, con reducción del número de colirios antiglaucomatosos (184,185). La tasa de fracaso (necesidad de nueva cirugía para el glaucoma) fue del 14% en el grupo de solo Trabectome del estudio con

más pacientes y mayor seguimiento. La mayoría de los fracasos (el 76%) ocurrió durante los seis meses siguientes a la primera cirugía (185).

La complicación más frecuente descrita tras el procedimiento es la presencia de un hipema transitorio (presente en aproximadamente el 80% de los pacientes), que se aclara en pocos días. Otras complicaciones raras descritas con esta técnica son iridodiálisis, ciclotriálisis y picos tensionales.

El Trabectome fue aprobado por la FDA para el tratamiento quirúrgico del glaucoma en 2004 (186).

En un estudio publicado recientemente comparando esta técnica con el sistema de drenaje de Baerveldt, se demuestra que a 30 meses de seguimiento se obtienen resultados similares de PIO ( $15.0 \pm 3.9$  mmHg vs  $15.0 \pm 5.7$  mmHg) con menor tratamiento tópico ( $1.5 \pm 1.3$  vs  $2.4 \pm 1.2$ ). Al año de seguimiento, el Trabectome presenta mayor tasa de éxito (PIO  $< 21$  mmHg,  $< 20\%$  reducción y no reintervención) respecto al sistema de drenaje de Baerveldt (56% vs 55%), no siendo así a los 2.5 años de seguimiento (50% vs 52%) (187).

## **8. iSTENT**

El concepto quirúrgico en el que se basa el iStent (Glaukos® Corporation, California, USA) (Imagen 14) es crear una conexión estable entre la cámara anterior y el canal de Schlemm mediante un abordaje ab-interno, dejando intacta la conjuntiva. El implante trabecular Glaukos® tiene forma de L y unas dimensiones aproximadas de 1.0 mm de longitud y 0.5 mm de anchura, lo que le convierte en el instrumento más pequeño jamás implantado en el ojo. Su diámetro externo es de 180 micras, diseñado para encajar en la luz del canal de Schlemm (que tiene un diámetro medio de 276 micras en ojos normales y de 261 micras en ojos de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (188)). La porción más larga de la L es la que se introduce en el canal de Schlemm, y está unida a la porción corta, que, a modo de periscopio, está diseñada para atravesar la malla trabecular y conectar con el segmento anterior. La porción alargada, la del canal, es curva y se dispone con la cara convexa contra la pared interna del

canal, lo que evita el contacto con la pared externa del canal y los orificios de los canales colectores que penetran por dicha pared externa. La porción distal de esta porción está biselada y afilada para facilitar la penetración en el tejido de la malla trabecular. En la superficie externa presenta tres resaltes que impiden el movimiento del implante una vez insertado. El peso del implante es de aproximadamente 0.1 mg. El implante se presenta colocado en la punta de un aplicador estéril con un botón que permite liberar el iStent.

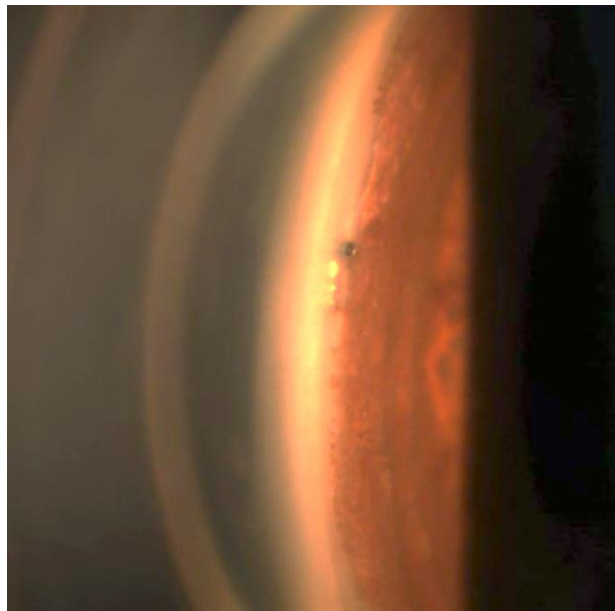


Imagen 14: Apariencia del implante iStent mediante gonioscopía

El iStent está fabricado en Titanio y rodeado de una capa de heparina, que permite un mejor paso del humor acuoso a través de la luz del mismo.

Un primer estudio in vitro demostró la eficacia del iStent Glaukos® en segmentos anteriores humanos cultivados (189), pues se conseguía una reducción de la PIO experimental del 42% con un solo stent, lo que significa un aumento de salida de HA del 84%. La implantación de más stent de forma secuencial conseguía bajadas adicionales de PIO, pero no significativas respecto a la conseguida con el primero. En alguno de los ojos en los que se implantaron 3 stent se realizó una resección de la malla trabecular restante, resultando en un descenso adicional de PIO del 47%, lo que indica que incluso 3 stent no consigue evitar toda la resistencia del sistema malla trabecular-canal de Schlemm.

Existen numerosas publicaciones sobre la eficacia de este implante sólo y en combinación de la cirugía de catarata, cuyos resultados son ampliamente variables:

- Un primer estudio en el que se realiza solo la implantación del stent, revela un descenso medio de la PIO del 24,25% a los 12 meses de seguimiento y una discreta y no significativa bajada del número de colirios antiglaucomatosos (190).
- Un segundo estudio a 15 meses de seguimiento, demuestra un descenso medio tensional del 17.3% en cirugía combinada, con diferencia significativa respecto al implante aislado, que fue del 9.24%. También se evidencia un descenso significativo del número de colirios, siendo significativamente mayor en el grupo de cirugía combinada (191).
- Un tercer estudio determinaba además el flujo del humor acuoso mediante fluorofotometría, en pacientes intervenidos de cirugía combinada y sólo con implante iStent. Se observó un incremento del flujo de HA y de la facilidad de salida significativamente mayor en el grupo de cirugía combinada 12 meses de la cirugía, así como un descenso tensional del 27.13%, con una reducción significativa del número de colirios (192).
- El último estudio se realiza a 12 meses de seguimiento, pero con una muestra notablemente mayor en ambos grupos. Se observó que el 72% de los pacientes intervenidos de cirugía combinada alcanzaron una PIO menor a 21 mmHg, frente a un 50% del grupo control. Además, el 66% alcanzó un descenso de la PIO superior al 20%, frente al 48% que lo hizo en el grupo control (193).

Las complicaciones más frecuentes descritas con este implante son el sangrado en el acto quirúrgico y obstrucción del implante.

Probablemente sean necesarios resultados a largo plazo para considerarla una técnica realmente eficaz en la reducción de PIO en pacientes con glaucoma y catarata ya que los resultados a un año revelan descensos porcentuales de PIO entre el 9 y 24%, siendo el descenso mucho mayor si se realiza el implante de forma combinada con cirugía de cataratas.

## 9. iSTENT SUPRA

Glaukos Corporation diseñó un nuevo dispositivo, el Glaukos Suprachoroidal Stent Model G3 que recibió en junio 2012 la aprobación de la FDA para el tratamiento de los glaucomas incipientes o moderados en combinación con la cirugía de cataratas.



Imagen 15: Dispositivo iStent supra

Su mecanismo es totalmente diferente a los dispositivos de primera generación que diseñó la casa Glaukos. Los primeros actúan sobre la malla trabecular, mientras que este nuevo implante permite la salida del humor acuoso desde la cámara anterior hacia el espacio supracoroideo.

Se ha demostrado una tasa de éxito del iStent Supra del 98% de los casos (reducción de PIO  $\geq 20\%$  con un tratamiento tópico) a 12 meses de seguimiento, sin complicaciones mayores tras la cirugía (194).

## 10. CYPASS

El CyPass (Transcend Medical, Menlo Park, California) (Imagen 16) es un dispositivo supraciliar diseñado para crear una ciclodiálisis controlada hacia el espacio supracoroideo. El dispositivo es un tubo que mide 6,35 mm de largo con

un diámetro exterior de 0,51 mm; está hecho de un material de poliamida similar al utilizado en los hápticos de las lentes intraoculares, y se puede colocar a través de una incisión corneal de 1,5-mm, via ab-interno. Se inserta con un alambre guía con una punta especial que separa el iris desde el espolón escleral, el dispositivo se inserta en la hendidura que se crea. Una vez en su lugar, las aberturas a lo largo de toda la longitud del tubo permiten que el acuoso fluya hacia el espacio supracoroideo.

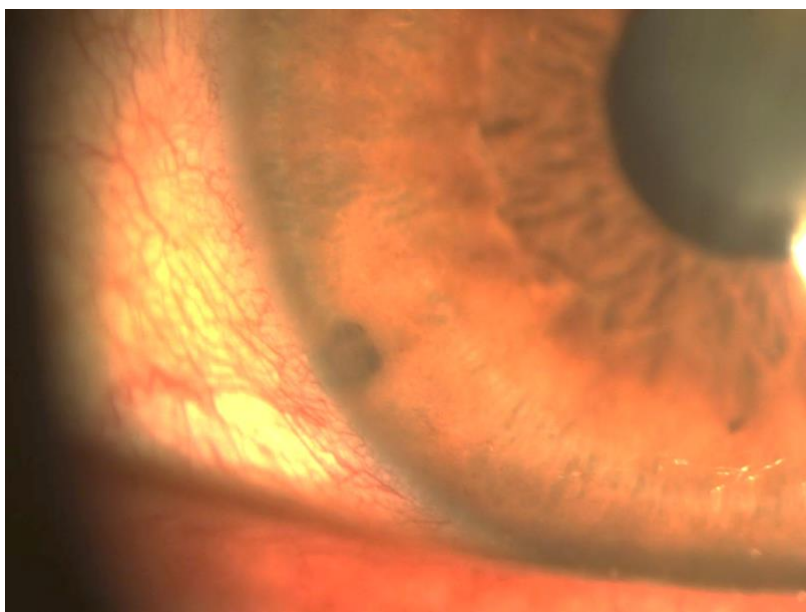


Imagen 16: Implante Cypass visto con lámpara de hendidura

Los estudios realizados sobre este implante en combinación con cirugía de cataratas, arrojan un descenso estadísticamente significativo de la PIO del 16.8% a los 12 meses, y del 16.1% a los 24 meses de seguimiento, mientras que la reducción en el número de fármacos también fue estadísticamente significativa, siendo del 82.2% a los 12 meses y del 80.1% a los 24 meses de seguimiento (195).

Los datos obtenidos para el estudio realizado en cirugía aislada del implante CyPass, resultan en un descenso estadísticamente significativo del 23.11 % a los 12 meses y del 26.93% a los 24 meses de seguimiento. La reducción de fármacos también resultó ser estadísticamente significativa, con una reducción del 39.3% a los 12 meses, y del 33.2% a los 24 meses de seguimiento (195).

La complicación más frecuente comunicada ha sido la aparición de picos hipertensivos transitorios en los primeros cinco meses tras la cirugía.

## **11. HYDRUS**

El Hydrus (Ivantis Inc., Irvine, CA, USA) (Imagen 17) es un dispositivo de 8mm de longitud fabricado en un material biocompatible, muy elástico, llamado nitinol. Se coloca en el interior del canal de Schlemm, de forma combinada con cirugía de catarata y distiende dicho canal, aumentando el paso de humor acuoso de la cámara anterior al canal de Schlemm. Pfeiffer et al publicaron los resultados de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico para estudiar la seguridad y eficacia hipotensora del Hydrus en combinación con la facoemulsificación en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Al final del periodo de seguimiento de 12 meses, observaron un mayor porcentaje de pacientes con descenso de PIO significativo (80% vs 46%), una menor PIO sin tratamiento (16,9mmHg vs 19,2mmHg) y un mayor porcentaje de pacientes que no precisaron medicación hipotensora (73% vs 38%) en el grupo de pacientes intervenidos de facoemulsificación e implante del Hydrus que en los intervenidos de facoemulsificación de forma aislada. Observaron una mayor frecuencia de formación de sinequias anteriores periféricas en el grupo de pacientes sometidos a cirugía combinada, que no parece afectar a la eficacia hipotensora del dispositivo. Por otro lado, en este estudio se observó una reducción de PIO en el grupo control, (pacientes operados únicamente de cataratas) de 9 mmHg, la mayor reducción de PIO asociada a la cirugía de cataratas que se ha publicado (196).

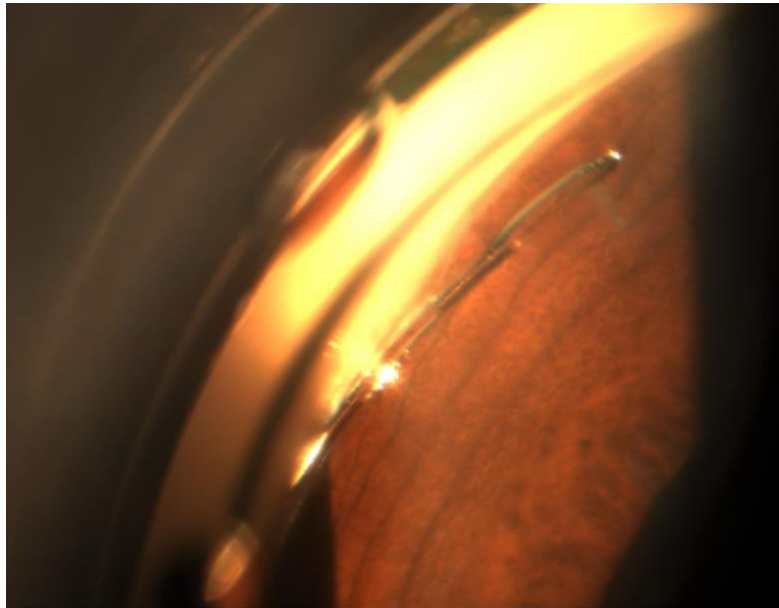


Imagen 17: Apariencia de un implante Hydrus mal posicionado visto mediante gonioscopia

Un reciente estudio de revisión, analiza la seguridad y eficacia del implante Hydrus, tanto sólo como en cirugía combinada de facoemulsificación, así como con otras técnicas (sólo faco, SLT, iStent, canaloplastia). La cirugía combinada de facoemulsificación e implante Hydrus resultó ser la que menor tasa de complicaciones intra y post-operatorias presentaba (197).

Este año se han publicado los resultados de un ensayo clínico prospectivo randomizado que compara la implantación de un Hydrus con la implantación de 2 implantes iStent. Se ha demostrado que el Hydrus presenta mayor tasa de éxito a los 12 meses (35.6% vs 10.5%, PIO $\leq$ 18 mmHg sin tratamiento y sin reintervenciones o tratamientos láser). También resultó ser el grupo de Hydrus el que menos tratamiento tópico usaban a los 24 meses de seguimiento (1,0 vs 1,4) (198).

## 12. EXPRESS

El implante ExPRESS (Alcon Healthcare, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España) (Imagen 18) es un tubo de acero inoxidable, no valvulado, de 3 mm de largo que se inserta en la cámara anterior a través del limbo y permite drenar el humor acuoso hasta el espacio subconjuntival con la consiguiente formación de una ampolla de filtración. Inicialmente se diseñó con objeto de implantarse

subconjuntivalmente, pero la alta tasa de complicaciones severas relacionadas fundamentalmente con la erosión conjuntival hizo que se optara por el implante y la ubicación bajo un tapete escleral. En esta intervención se suele utilizar antimetabólicos para modular la cicatrización como coadyuvantes. Las ventajas teóricas frente a la trabeculectomía son un menor riesgo de hipotonía y aplanamiento de cámara anterior y un control de la filtración más uniforme, aunque también se ha demostrado que estos dispositivos no están exentos de complicaciones graves como la hipotonía o el seidel.

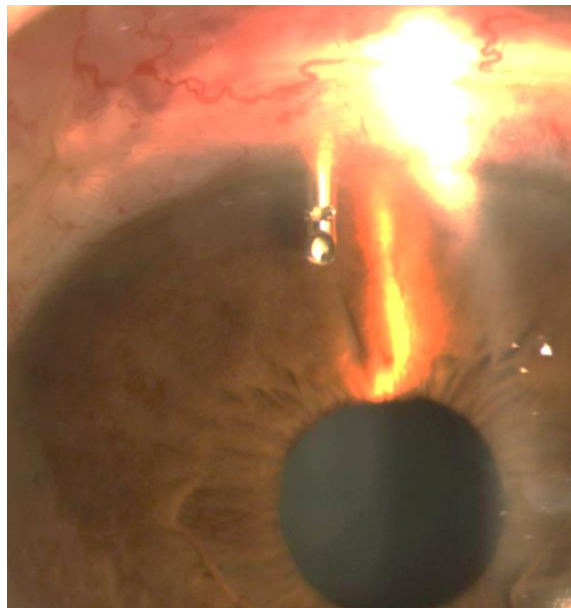


Imagen 18: Aspecto del implante ExPRESS en cámara anterior

En un estudio realizado en 2014 que analiza una serie de casos en glaucomas uveícticos no controlados, obtienen que el 80% de los pacientes alcanzaron una PIO <21 mmHg sin tratamiento a un seguimiento de 6 meses (199).

En un ensayo clínico randomizado comparando los resultados del implante ExPRESS versus trabeculectomía a 2 años de seguimiento en 120 ojos, se observa mayor tasa de éxito del ExPRESS (83% vs 79%,  $5 \leq \text{PIO} \leq 18$  mmHg) y con menor incidencia de complicaciones postoperatorias (200).

En un estudio mas reciente a 3 años de seguimiento compara la efectividad del ExPRESS versus trabeculectomía. Considerando un éxito absoluto a 3 años como  $5 \leq \text{PIO} \leq 18$  mmHg, reducción de PIO  $\geq 20\%$  respecto a la basal y sin

tratamiento tópico, y éxito relativo como  $5 \text{ mmHg} \leq \text{PIO} \leq 18 \text{ mmHg}$ , reducción de  $\text{PIO} \geq 20\%$  respecto a la basal y con tratamiento tópico, se obtuvo una mayor tasa de éxito del ExPRESS, tanto absoluto (42% vs 38%) como relativo (76% vs 61%) (201).

En 2014 se publicaron los resultados de un ensayo clínico randomizado que analizaba la diferencia de costes a 1 año de seguimiento entre el implante ExPRESS y la trabeculectomía. De este ensayo se deduce que el coste quirúrgico neto del Express es 956\$ mayor respecto a la trabeculectomía, y que el incremento del ratio costo-efectividad fue de 9625\$ (202).

### **13. CICLODESTRUCCIÓN**

La ciclofotocoagulación transescleral (CFT) constituye habitualmente el último escalón terapéutico en el tratamiento del glaucoma. Se busca la atrofia del cuerpo ciliar y, con ella, una disminución en la producción de humor acuoso. Inicialmente se empleaba una técnica de no contacto con un láser Nd:YAG, mientras que actualmente la modalidad de tratamiento más común es con láser diodo de contacto. Recientemente se ha descrito la ciclofotocoagulación endoscópica (CFE) que permite tratar el cuerpo ciliar bajo visión directa. La ventaja fundamental de esta técnica es una mayor precisión de la energía aplicada y del sitio de tratamiento y presenta como desventajas los riesgos asociados a cualquier procedimiento intraocular. El mejor control de la localización e intensidad del tratamiento hacen que la técnica no sea tan impredecible en cuanto a resultados.

En un artículo que revisa la indicación, técnica y resultados de estos dos procedimientos, resulta ser igual de efectivos ambas técnicas, pero con menor tasa de complicaciones de la CFE en glaucomas refractarios a tratamientos (203).

### **14. XEN**

El implante XEN® Gel Stent (Allergan, AbbVie Inc, North Chicago, Illinois, USA) (Imagen 19) es un tubo hidrófilo compuesto de colágeno y sometido a cross-

linking, presentando una excelente biocompatibilidad y tolerancia. La implantación se realiza desde un acceso quirúrgico ab-interno, resultando mínimamente invasivo y conservando la integridad de la conjuntiva del paciente, preservando así las rutas naturales de drenaje del ojo. Disminuye la presión intraocular mediante la creación de una microfístula permanente, desde la cámara anterior al espacio subconjuntival, creando un flujo de drenaje suave y distribuido, dejando intacta la conjuntiva. De esta forma, se reduce al mínimo la inflamación y la fibrosis posterior, y al evitar la incisión externa escleral, se minimizan las complicaciones asociadas a procedimientos más invasivos, como la trabeculectomía. El inyector está diseñado para utilizar una pequeña aguja de calibre 25 o 27 G. Debe ser introducido desde la cámara anterior, a través del ángulo iridocorneal, y comunicando con el espacio subconjuntival, aproximadamente de 2,5 a 3,5 mm por detrás del limbo. La zona de entrada del ángulo es un área no específica, dando flexibilidad para utilizar gonioscopia o no durante el procedimiento.

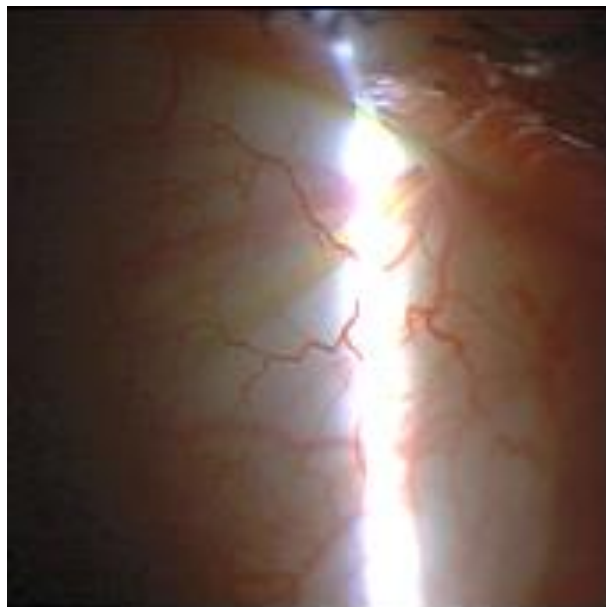


Imagen 19: Apariencia del implante XEN visto con lámpara de hendidura

A medida que los fluidos corporales entran en contacto con el implante, el material se hidrata, volviéndose suave, flexible y expandiéndose. La expansión del diámetro exterior asegura su estabilidad y retención del implante en el lugar deseado después de la implantación quirúrgica. Tras la implantación se forma una ampolla subconjuntival amplia y plana debido a la dispersión suave y difusa

del humor acuoso al espacio subconjuntival. En esta intervención se suele utilizar antimetabólicos para modular la cicatrización de la ampolla subconjuntival como coadyuvantes.

En un estudio comparativo realizado en 2018, se analiza la eficacia y seguridad de la cirugía con implante XEN versus combinada con facoemulsificación en 149 ojos. El 62,1% de todos los pacientes presentan a 1 año, una reducción de PIO  $\geq 20\%$  respecto a la preoperatoria con tratamiento tópico, siendo mayor el porcentaje de pacientes con solo el implante. El 57.7% de los pacientes alcanzaron un éxito absoluto (PIO < 16 mmHg sin tratamiento) frente al 71.1% que alcanzó un éxito relativo (PIO < 16 mmHg con o sin tratamiento) (204).

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo a 12 meses de 73 ojos, donde compara la implantación del XEN en glaucomas primarios y secundarios. En el glaucoma primario, se redujo la PIO una media de 7.3 mmHg, mientras que en secundario fue de 6.6 mmHg. EL 72.6% de los pacientes tuvieron un éxito absoluto de la cirugía (reducción de PIO  $\geq 20\%$  respecto a la preoperatoria y sin tratamiento) (205).

En 2019 se publican los resultados de un estudio comparativo retrospectivo de 121 ojos, donde se compara la efectividad del implante XEN respecto a la trabeculectomía. El 67.7% de XEN vs 76.8% de trabeculectomías consiguieron a los 12 meses de seguimiento  $6 \leq \text{PIO} \leq 16$  mmHg sin tratamiento, por lo que parece resultar una buena alternativa a la cirugía convencional (206).

## **15. PRESERFLO™ MICROSHUNT**

El implante Preserflo™ Microshunt (Santen Pharmaceutical Company Ltd, Osaka, Japón) (Imagen 20) consiste en un tubo de drenaje de humor acuoso diseñado para ser implantado ab-externo mediante la disección de la conjuntiva y de la cápsula de Tenon. El mecanismo de este implante es comunicar la cámara anterior con el espacio subconjuntival, creando una corriente continua de humor acuoso hacia el plexo venoso episcleral.

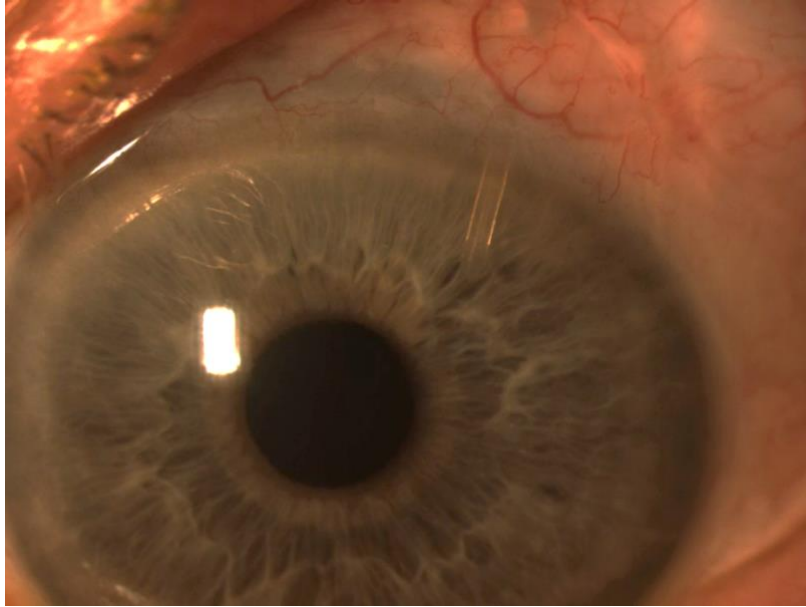


Imagen 20: Implante Preserflo™ Microshunt en cámara anterior

En un estudio realizado a 2 años con distintas concentraciones de mitomicina C, obtienen a los 12 meses una tasa de éxito relativo + absoluto del 74,1%, mientras que a los 24 meses obtienen una tasa de éxito absoluto del 73,8%, resultando ser más efectiva la concentración de 0,4mg/ml (207).

En un estudio publicado en 2022 que comparan el implante XEN45 con Preserflo™ Microshunt, obtienen para este último una reducción media de PIO de 8,2 mmHg a dos años, con una reducción estadísticamente significativa de colirios hipotensores (208).

En una reciente tesis doctoral del 2022, analizan la relación entre la posición del tubo con respecto al endotelio corneal, obteniendo a los 12 meses una reducción entre el 1% (>500µm) y el 18% (<200µm) (209).

En el reciente estudio realizado por Martínez-de-la-Casa et al (210) en el que analizan la eficacia del implante en combinación con cirugía de catarata, demuestran que el implante resulta efectivo tanto en cirugía combinada como aislada.

La cirugía de glaucoma mínimamente invasiva (MIGS por sus siglas en inglés) se ha desarrollado como una alternativa quirúrgica para pacientes glaucomatosos. En un meta-análisis realizado en 2017 de los estudios realizados con estas técnicas, se analiza la PIO y los tratamientos tópicos con el Trabectome, iStent, Trabeculotomía con láser Excimer, iStent Supra, Cypass, XEN, Hydrus, Fugo Blade, Canaloplastia ab-interno y Trabeculotomía transliminal asistida por gonioscopía. Se incluyeron ensayos de control aleatorizados (ECA) y no ECA (estudios comparativos no aleatorizados y estudios pre-post). Se consideraron estudios con al menos un año de seguimiento en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó usando las herramientas Cochrane de riesgo de sesgo y las herramientas Robins-I. El resultado principal fue el efecto de los dispositivos MIGS en comparación con el tratamiento tópico, cirugía de cataratas, otras cirugías de glaucoma y otros MIGS, tanto en la PIO como en el uso de tratamientos tópicos coadyuvantes a los 12 meses de la cirugía. Las medidas de resultado fueron la diferencia media en el cambio de PIO y la medicación para el glaucoma, en comparación con el valor basal a uno y dos años, y todos los eventos adversos oculares.

De un total de 3.069 estudios, se incluyeron 9 ECA y 21 series de casos, con un total de 2.928 ojos. Las principales preocupaciones sobre el riesgo de sesgo en los ECA fueron la ausencia de ciego, enmascaramiento y el sesgo de deserción, mientras que en los no ECA estuvo representado por la selección de pacientes, enmascaramiento y en las reintervenciones. Se encontraron pruebas limitadas basadas en los ECA y no ECA que compararon la cirugía MIGS con la terapia médica u otros MIGS. En series de pre-post, los MIGS parecen efectivos para reducir tanto la PIO como el número de tratamientos para el glaucoma. Los MIGS mostraron un buen perfil de seguridad: los picos de PIO fueron las complicaciones más frecuentes y no se informaron casos de infección o pérdida de agudeza visual por el glaucoma.

Esto parece indicar que, aunque los MIGS parecen eficientes en la reducción de la PIO y el número de tratamientos tópicos usados, y muestran un buen perfil de

seguridad, esta evidencia proviene principalmente de estudios no comparativos y, además, se justifican ECA de buena calidad (211).

# **EL ENDOTELIO CORNEAL**

## **1. ESTRUCTURA DEL ENDOTELIO CORNEAL**

### **1.1 Morfología**

El endotelio corneal es una monocapa de células aplanadas hexagonales situada en la superficie posterior de la córnea y en contacto directo con el humor acuoso. Son células con citoplasma de aspecto cuboidal. El hexágono es la forma dominante, pues al ser casi circular permite cubrir el plano endotelial, manteniendo el perímetro celular total y reduciendo el espacio intercelular (212). La célula endotelial humana típica es de 4 a 6  $\mu\text{m}$  de grosor y unas 18-20  $\mu\text{m}$  de diámetro (213).

La superficie posterior presenta un número variable de microvellosidades que se proyectan hacia la cámara anterior (214), mientras que existen numerosas interdigitaciones en la membrana basal entre células vecinas.

La membrana celular anterior de las células endoteliales está en contacto directo con la Membrana de Descemet (MD) y dado que no existen complejos de unión entre ambas, las células pueden ser separadas por traumatismo mecánico, aunque parecen existir placas de adhesión. Una banda circunferencial de filamentos de actina localizada en la unión apical facilita el movimiento celular para cubrir los defectos endoteliales tras la lesión, manteniendo asimismo la forma de la célula (215).

El citoplasma de las células endoteliales es rico en organelas, lo que sugiere un transporte activo y una síntesis de proteínas importante. El abundante número de mitocondrias indica la alta actividad metabólica de estas células. Existe un paso de vesículas de pinocitosis desde la membrana celular posterior hacia las membranas lateral y anterior, así como gránulos pigmentarios derivados de la fagocitosis de la melanina dispersada desde el estroma y el epitelio pigmentario del iris (213).

Existen uniones estrechas (*“macula ocludens”*) en la zona apical de las membranas laterales de las células y uniones en “hendidura” (*Gap junctions*)

más anteriores, todas ellas dirigidas hacia el espacio intercelular, de unas 30 micras de longitud (216,217).

## 1.2 Fisiología

El endotelio corneal tiene un cometido primordial, que es mantener la transparencia y el grosor normal de la córnea mediante su función de barrera biológica y bomba metabólica activa. El endotelio corneal se comporta como una membrana parcialmente permeable al movimiento de líquidos desde la cámara anterior hacia el estroma corneal (218). Existe un gradiente de presión derivado de la existencia de glucosaminoglicanos estromales que producen una presión de imbibición de 60 mmHg, que tiende a llevar agua hacia el estroma corneal, explicando así la tendencia natural de la córnea a edematizarse (219). Para contrarrestar tal tendencia, existe una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal que extrae agua del estroma, manteniendo así la córnea en un estado relativamente deshidratado, con un contenido de agua estromal del 78% y un grosor promedio de unas 540 micras (218). Este proceso activo de mantenimiento de la deshidratación corneal está asistido por mecanismos pasivos. La evaporación puede aumentar la osmolaridad de la película lagrimal y sacar agua del estroma. La PIO, en presencia de un endotelio intacto, puede “estrujar” el estroma forzando así la salida de agua (220). El endotelio, a su vez, presenta una dualidad de comportamiento en relación a la PIO. Si el endotelio se encuentra intacto, una elevación de la PIO moderadamente mantenida en el tiempo conllevaría una disminución del espesor corneal, mientras que en presencia de un endotelio con un daño agudo se produciría un aumento del espesor corneal. Una PIO excesivamente baja generaría un edema y engrosamiento estromal a causa de una pérdida del efecto compresivo.

De este modo, bajo condiciones fisiológicas,  $6.7 \mu\text{l/h/cm}^2$  de HA pasan continuamente a través del endotelio hacia el estroma corneal, aportando nutrientes como glucosa, mientras que la misma cantidad es extraída del estroma por un mecanismo activo de bomba endotelial. Cualquier alteración de este equilibrio, ya sea por disminución de la función de bomba o por aumento de

la permeabilidad endotelial conduce a una edematización y opacificación corneal (221).

Las fibrillas de colágeno del estroma forman una estructura reticular ordenada, de modo que la dispersión de la luz es eliminada por la interferencia mutua de cada fibrilla aislada. Mientras las fibrillas se mantengan regularmente ordenadas formando el retículo y con una separación entre sí menor que la longitud de onda de la luz, la córnea permanecerá transparente; en caso de ser mayor este espacio (como en el edema) no se produce interferencia, dispersándose entonces la luz (222). Se ha descrito el límite mínimo de densidad celular a partir del cual aparece la descompensación corneal en unas 500 células/mm<sup>2</sup> (223).

- *Función de barrera biológica:* La permeabilidad endotelial a los solutos depende del tamaño molecular de las sustancias, lo que indica que los solutos atraviesan el endotelio por simple difusión a través de los espacios intercelulares (224). Las dimensiones normales de estos espacios (entre 25 y 40 nm) se reducen a aproximadamente 3 nm en las zonas de unión, que constituyen la principal barrera para el paso de solutos (225). Con todo, no son una barrera impermeable al paso de sustancias a su través (226). Estos complejos de unión requieren de Calcio y glutatión para un correcto funcionamiento. En definitiva, la permeabilidad del endotelio corneal a los solutos refleja el estado de sus complejos de unión (225). El margen de pH tolerable para el endotelio está comprendido entre 6.8-7.2. Todas aquellas soluciones que no se ajusten a estos límites generarán una alteración de la barrera endotelial (227).
  
- *Función de bomba metabólica:* La primera evidencia de que existía una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal responsable de la deturgescencia de la córnea fue hecha por Harris en 1956 (228). Maurice en 1968 (229) demostró que el endotelio con una delgada capa de estroma es capaz de transportar líquido desde el estroma corneal hacia el HA contra la presión hidrostática a una tasa de aproximadamente 5 µl/h/cm<sup>2</sup>. El endotelio contrarresta la tendencia del estroma a hidratarse con dos bombas metabólicas, como son la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y la Mg<sup>2+</sup>-ATPasa dependiente de bicarbonato (230,231). Los tres iones son

fundamentales para mantener una adecuada función de transporte activo de fluidos. Estas bombas metabólicas están situadas en la membrana plasmática lateral de las células endoteliales. Los principales requerimientos energéticos necesarios para el normal funcionamiento de la bomba endotelial son aportados por la glucosa que procede fundamentalmente del HA y es metabolizada en condiciones aeróbicas a nivel mitocondrial generando así el ATP necesario (225). El oxígeno requerido se cree que difunde dentro de las células endoteliales desde la cámara anterior más que desde la película lagrimal. El posterior movimiento de agua hacia la cámara anterior a través del endotelio es pasivo y sigue el flujo de los iones transportados activamente a través de la membrana celular posterior (232). Recientes estudios sugieren que, además de las bombas metabólicas, las acuaporinas pueden jugar un papel en el movimiento de líquido a través del endotelio. Las acuaporinas son proteínas integrales de membrana que actúan como canales selectivos para el agua. Una isoforma de acuaporina, en concreto la AQP1, se expresa en células endoteliales humanas (233). En ratones con *knock out* de ese gen, la recuperación de la transparencia y grosor corneal después de un engrosamiento hipotónico está muy retrasado, indicando que la AQP1 juega un papel activo en movimiento de fluido del estroma a través del endotelio (234).

## **2. CAMBIOS EN EL ENDOTELIO CORNEAL**

### **2.1 Endotelio y edad**

Estudios con microscopía electrónica en ojos humanos en desarrollo indican que el endotelio corneal procede de una ola primaria de células mesenquimales localizadas en la periferia de la córnea primitiva (235). Estas células mesenquimales migran y proliferan hacia la zona central en el fino estroma primario localizado entre el epitelio corneal y el cristalino, formando la monocapa endotelial (236). El análisis de microfotografías de transmisión de electrones sugiere que la proliferación de esas células endoteliales cesa cuando se han formado los contactos intercelulares (235). Las células endoteliales parecen

proceder de la cresta neural, como sugieren estudios inmunohistoquímicos que han demostrado la expresión de enolasa específica de neuronas, proteína S-100 y molécula de adhesión celular N-CAM en esas células (237,238,239).

Análisis morfométricos de densidad celular proporcionan evidencia de que, tras la formación de la monocapa, el endotelio corneal humano no se replica en vivo con una tasa suficiente como para reemplazar las células dañadas o muertas. El número de células endoteliales presentes al nacimiento es muy similar al encontrado durante el segundo trimestre del desarrollo fetal, lo que permite concluir que la proliferación no contribuye a la densidad celular más allá del segundo trimestre (240). Durante el desarrollo fetal y el periodo neonatal, la densidad celular decrece a un alto ritmo debido al crecimiento normal del ojo y el aumento del diámetro corneal (241). Con el paso de los años se produce un descenso en la densidad celular endotelial. La pérdida celular es bimodal, con una pérdida más rápida hasta los 20 años de edad (Figura 4).

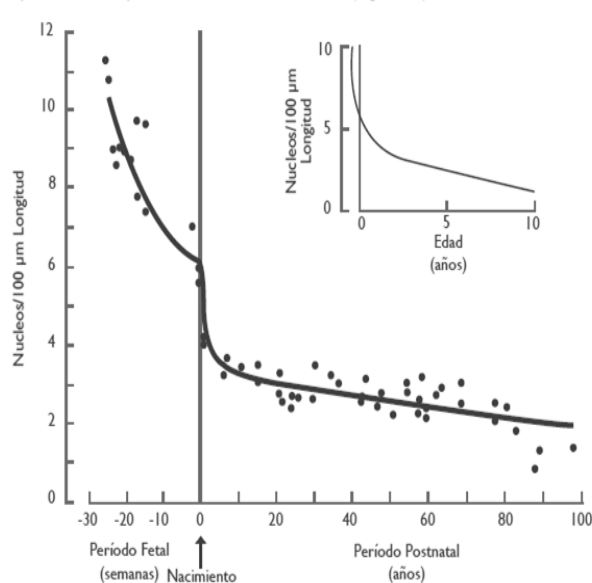


Figura 4: Descenso relacionado con la edad en la densidad de células endoteliales corneales, desde las 16 semanas postgestacionales hasta los 98 años de edad. La densidad celular está expresada en número de núcleos por 100 μm de longitud endotelial. Los periodos pre y postnatal se muestran con diferentes escalas (la gráfica superior muestra los datos en una escala uniforme de edad)

A partir de los 17-20 años de edad se han comunicado tasas de pérdida celular media anual de 0.22% , 0.3% ó 0.6% (242,243,244) (Figura 5).

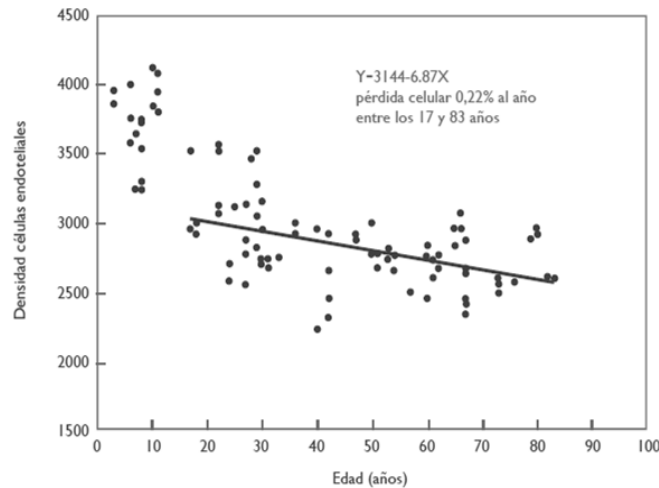


Figura 5: Regresión lineal de pérdida de células endoteliales con la edad.

Se ha descrito una interesante relación entre la localización de las células endoteliales y el descenso de la densidad celular con la edad. Ésta decrece en la córnea humana de la periferia al centro alrededor de un 9%. Este efecto sobre la densidad celular aumenta con el paso de los años debido al descenso en densidad celular (245,246). El endotelio tiene suficiente reserva funcional para mantener sus funciones de barrera y bomba metabólica durante toda la vida. Sin embargo, determinadas causas pueden producir un descenso en la densidad celular más acusado que el debido a la edad. Entre ellas se encuentran distintas cirugías intraoculares como la catarata con implante de LIO, el trasplante de córnea, cirugías vitreoretinianas o cirugías de glaucoma y patología corneal como la distrofia de Fuchs (247,248,249,250,251).

## 2.2 Endotelio y traumatismo

En muchos tipos celulares, incluyendo el epitelio corneal, la división celular contribuye a la reparación de las heridas (252). Sin embargo, la evidencia sugiere que la división celular, de ocurrir, juega solo un papel menor como mecanismo de reparación en el endotelio corneal maduro. Laing y cols emplearon un microscopio especular para observar la morfología de las células endoteliales y hacer mediciones en serie del área celular en trasplantes de córnea tras un rechazo (253). Se observaban algunas imágenes sugestivas de mitosis y, con el tiempo, se vieron racimos de células de menor tamaño que las de alrededor, lo que sugería la existencia de proliferación celular en regiones del endotelio,

incrementado la densidad celular de manera localizada. Otros estudios han demostrado, sin embargo, que la migración celular es el principal mecanismo de reparación del endotelio corneal, mientras que la proliferación celular no es significativa en la curación de la herida (254). Cuando solo un pequeño número de células se han dañado, la reparación se realiza exclusivamente por aumento del tamaño de las células adyacentes a la herida. La reparación parece iniciarse con un fruncimiento de membrana en el área dañada. Una vez que las células han establecido contacto entre ellas, se detiene el plegamiento y se establecen contactos intercelulares maduros. Este mecanismo de reparación no solo conlleva aumento de tamaño de las células, sino también aplanamiento. De este modo, con la edad no sólo se produce un aumento de tamaño de las células endoteliales (polimegatismo), sino también una alteración gradual desde la forma típica hexagonal a una más poligonal, para finalizar en una forma pleomórfica (polimorfismo) (255,240,256).

En grandes heridas, la reparación ocurre fundamentalmente como resultado de un aumento de tamaño coordinado de las células adyacentes a la herida y unas pocas filas en el borde de la herida. Tras una lesión endotelial, las células adyacentes primero aumentan su tamaño y se alargan hacia la zona dañada, para posteriormente cambiar su posición y cubrirla. Sin perder contacto con las células vecinas, esas células alargadas se contraen y tiran de las células adyacentes hacia la herida. Esta forma de reparación se ha denominado extensión en monocapa. Con todo, la migración celular también contribuye a la reparación de largas heridas (257,258,259).

La ausencia de una respuesta proliferativa robusta a la pérdida celular hace del endotelio un tejido frágil. Si ocurre una pérdida celular excesiva, el endotelio puede no actuar de forma efectiva como barrera al flujo de líquido, siendo incapaz de prevenir la hidratación del estroma corneal, porque la bomba endotelial no es capaz de compensar la pérdida de la función de barrera, a pesar de existir un aumento de las bombas iónicas en aquellas células presentes en córneas descompensadas (225,260).

### 2.3 Endotelio y cirugía de catarata

Como ya se ha comentado previamente, la cirugía de cataratas, al igual que el resto de intervenciones quirúrgicas que incluyen maniobras sobre el segmento anterior del ojo, lleva implícito daño endotelial con disminución de su densidad celular. El número de células que se perderá es directamente proporcional al grado de estabilidad endotelial previo y a las manipulaciones intraoperatorias.

Los factores que influyen en el daño endotelial asociado a la cirugía de cataratas son:

#### 1.- Patología corneal preexistente:

- Cirugía previa
- Uveítis
- Distrofia endotelial
- Baja densidad celular inexplicada

#### 2.- Factores intraoperatorios:

- Contacto endotelial con instrumentos, cristalino y LIO
- Efectos nocivos ultrasonidos
- Turbulencias de los líquidos de irrigación
- Aire intracamerular

#### 3.- Factores postoperatorio:

- Adherencias vitreocorneales
- Inflamación persistente
- Elevación PIO
- Contacto LIO-endotelio

Si la pérdida celular es importante, o se parte de un bajo recuento endotelial, puede desarrollarse una queratopatía bullosa, aunque debido a la migración y reagrupamiento celular endotelial su instauración no suele ser brusca, sino insidiosa y diferida en el tiempo (221). Las técnicas iniciales de cirugía de cataratas arrojaban porcentajes de pérdidas celulares muy elevados, incluso mayores del 70%, pues no se hacía ningún esfuerzo para evitar el contacto endotelial. Con la llegada de la facoemulsificación del cristalino, los primeros

casos realizados se asociaron a una elevada incidencia de complicaciones con gran daño endotelial, desaconsejándose incluso el procedimiento en ojos con densidades menores de 2000 células/mm<sup>2</sup>. El desarrollo de la técnica y el instrumental, unido al aumento de experiencia quirúrgica ha hecho que la moderna facoemulsificación suponga cifras de descenso endotelial en torno al 7-12%, aunque se aceptan como normales cifras de hasta el 20%. Se ha encontrado relación directa entre el porcentaje de pérdida de células endoteliales y la edad, la dureza del cristalino, el tiempo de ultrasonidos o la presencia de complicaciones como la rotura de la cápsula posterior con vitreorragia, mientras que existe relación inversa con la profundidad de la cámara anterior (261,262,263,264).

El daño endotelial asociado a la facoemulsificación se deriva de varios factores. En primer lugar, del trauma intraoperatorio directo. Pero también se ha relacionado con las ondas de choque procedentes del facoemulsificador, los líquidos de infusión, las pequeñas burbujas de aire liberadas por la cavitación, el contacto con material cristalino, la propia implantación de la LIO o la liberación de radicales libres (265,266,267,268).

Aunque algunos autores defienden que el trauma quirúrgico ocasionado produce una pérdida celular continuada superior a la relacionada con la edad (247), la mayoría han encontrado descensos de densidad celular que se estabilizan a los 3-6 meses de la cirugía, registrándose posteriormente la pérdida celular asociada a la edad (269); si bien todos los estudios a largo plazo evalúan resultados tras cirugía extracapsular, no tras facoemulsificación.

#### **2.4 Endotelio y glaucoma**

Diversos trabajos han evaluado el estado del endotelio corneal en pacientes con glaucoma, con resultados contradictorios en muchos casos. No es así en lo referente al glaucoma de ángulo cerrado. Se ha descrito una pérdida significativa en la densidad de células endoteliales en pacientes con un ataque agudo de glaucoma, siendo mayor el descenso cuanto más se prolongue el ataque. También se ha reportado un descenso significativo en pacientes con GPAC (270,271,272).

En cuanto al GPAA, se ha reportado menor recuento endotelial frente a pacientes normales en varios artículos, cifrando la diferencia entre un 12,96% y un 15.85% (273,274). Otro estudio, por el contrario, no encuentra diferencias significativas en el recuento endotelial entre pacientes con GPAA, HTO (en tratamiento y sin tratamiento) y controles (275). Se ha descrito pérdida celular endotelial en comparación con controles en pacientes con pseudoexfoliación en varios artículos (272,276,277). No así en el síndrome de dispersión pigmentaria o en el glaucoma pigmentario, en los que no se han encontrado diferencias en recuento endotelial respecto a pacientes normales (278,279).

Un estudio prospectivo a casi 6 años de seguimiento en pacientes incluidos en el OHTS, no reportó diferencias en el recuento celular endotelial entre pacientes que recibían tratamiento tópico y los que no lo recibían, concluyendo que la medicación tópica empleada en el glaucoma no provoca alteraciones endoteliales (280). Otros estudios han reportado resultados similares, lo que puede permitir concluir que el uso de colirios para el glaucoma no asocia descenso en la densidad celular endotelial (281). Con todo, algunos estudios que analizan el endotelio para comparar la seguridad de fármacos tópicos no refieren diferencias entre ellos, pero encuentran descensos en el recuento endotelial al año de tratamiento en torno al 4%, que difieren de la pérdida anual normal, estimada en torno al 0.6% (282). Aún así, ese artículo es usado como ejemplo de la seguridad de estos fármacos en algunos artículos, posiblemente de forma poco apropiada.

Las cirugías empleadas para el control tensional en el glaucoma suponen, como cualquier cirugía del segmento anterior, un traumatismo al endotelio, con la consiguiente pérdida de células endoteliales. Pero existen diferencias significativas en el daño endotelial según la cirugía realizada.

Dos son las cirugías filtrantes más empleadas hoy en día en el tratamiento del glaucoma: la trabeculectomía y la EPNP. La trabeculectomía supone una pérdida de células endoteliales en torno al 6%-7% a los 3 meses de la cirugía y cercano al 10% al año (283,250). El empleo de antimetabolitos supone una pérdida anual

similar, aun cuando estudios comparativos encuentran mayor pérdida celular con el uso de MMC (284,285). No se han reportado diferencias en cuanto al daño endotelial entre los dos antimetabolitos más empleados (MMC y 5-FU) (286). Se ha comunicado menor pérdida de células endoteliales en la EPNP que en la trabeculectomía, aunque son escasos los artículos que evalúan la pérdida endotelial tras EPNP (250).

Asociar trabeculectomía con cirugía de cataratas supone, como era de esperar, mayor daño endotelial que realizar la cirugía filtrante de forma aislada (287). En cuanto a la tendencia de realizar la cirugía combinada a través de dos incisiones, no parece mejorar los resultados tensionales y supone mayor pérdida endotelial, por lo que no parece existir evidencia hoy en día que permita defender tal abordaje en la cirugía combinada (288).

El uso de implantes restrictivos al flujo en el tratamiento quirúrgico del glaucoma ha aumentado exponencialmente en los últimos años, a consecuencia del aumento de la experiencia en su uso y de la evidencia de una mejor eficacia de la percibida en un primer momento (167). La principal complicación asociada al empleo de estos dispositivos de drenaje es el daño endotelial, con posible descompensación corneal (289). Se ha comunicado una pérdida endotelial al año del 15.3%, que aumenta al 18.6% a los dos años, con el uso del dispositivo valvulado de Ahmed (290). Es de esperar pérdidas similares con otros diseños (Baerveldt, Molteno...), lo que limita el uso de estos implantes en pacientes con córneas con bajo recuento celular. Implantar el tubo valvular en la cámara posterior puede reducir la probabilidad de daño endotelial (291).

Actualmente existen novedosos sistemas de drenaje para el glaucoma, en algunos de los cuales ya se ha estudiado su impacto sobre el endotelio corneal.

En un estudio reciente realizado con el Gold Glaucoma Micro-Shunt, implante supracoroideo, realizado sin cirugía combinada de cataratas, reporta una pérdida de células endoteliales de 3,28% al mes, 9,64% a los 6 meses y 8,78% a los 12 meses de la cirugía, pudiendo ser comparable a la pérdida debida a trabeculectomía (3,5% al mes, 4,2% a los 3 meses de la cirugía) y al implante de una válvula de Ahmed (3,5% a los 3 meses). En cuanto al coeficiente de

variación del tamaño celular, no existieron cambios estadísticamente significativos durante los 12 meses de seguimiento, lo que es un dato positivo de salud del endotelio corneal (178).

Otro implante estudiado recientemente es el implante trabecular Glaukos, en combinación con cirugía de cataratas. Se objetivó un descenso significativo en el número de células endoteliales, cifrado en el 13,22% a los 12 meses de la cirugía. El descenso hallado en este estudio es similar al publicado tras cirugía de catarata aislada, que se sitúa en torno al 10-15%, por lo que parece que añadir al final de la facoemulsificación el implante de uno o dos Glaukos® iStent no supone un trauma quirúrgico significativo adicional sobre el endotelio corneal (292).

También se ha estudiado el impacto sobre el endotelio corneal el efecto del implante supracoroideo Cypass, tanto en cirugía de glaucoma aislada, como en combinación a la cirugía de cataratas. En el estudio realizado sobre la cirugía combinada, se reportó un descenso de la densidad endotelial del 8,1% a los 6 meses y del 8,8% a los 12 meses. En el estudio realizado sobre la cirugía aislada de glaucoma, el descenso fue de un 6,4% a los 6 meses y de 4,7% a los 12 meses (195).

En un estudio que analiza el impacto sobre el endotelio corneal del implante Hydruss, se compara el efecto en el endotelio corneal de la cirugía de catarata senil aislada (grupo 1), cirugía de catarata en paciente con glaucoma aislada (grupo 2) y cirugía de catarata en paciente con glaucoma combinada con Hydrus (grupo 3). Así se observa una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos (9.1% grupo 1, 17.24% grupo 2 y 11.71% grupo 3) siendo comparables los resultados obtenidos entre las cirugías aisladas de glaucoma y la cirugía combinada con el implante Hydrus (197).

Un reciente estudio publicado en este año, evalúa la pérdida de células endoteliales en el implante XEN, y establece una tasa de pérdida del 2.1% a los 3 meses de seguimiento, siendo mayor la tasa de pérdida endotelial en pacientes operados de trabeculectomía (10.0%) (293).

Respecto al ExPRESS, se ha demostrado una pérdida de células endoteliales media de 900 cels/mm<sup>2</sup> en 24 meses de seguimiento (294).

Estos datos parecen apuntar a que los implantes supracoroideos tienen una menor tasa de daño endotelial que los implantes angulares.

# **CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON GLAUCOMA**

## **1. CONCEPTO Y DIMENSIONES DE LA CALIDAD DE VIDA**

Una de las características que mejor describen a las sociedades occidentales es, sin duda, el incremento de la esperanza de vida y el aumento en la demanda de una mejor calidad de la misma. Este fenómeno nos ha llevado en la actualidad a redefinir los objetivos de la terapéutica médica. En este contexto, la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud se ha convertido en uno de los aspectos más relevantes de la práctica clínica (295).

Hace ya varias décadas que la Organización Mundial de la Salud definió la calidad de vida como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no únicamente en ausencia de una enfermedad. De esta definición se deduce que la evaluación de la salud, no puede estar limitada a los factores clínicos tradicionales basados en variables puramente biológicas (296). Así, debe valorarse tanto el estado objetivo de la salud, de funcionalidad y de interacción del individuo con su medio, como los aspectos más subjetivos, que engloban el sentido general de satisfacción del individuo y la percepción de su propia salud (297).

En un intento de dar respuesta a estas valoraciones más amplias de la medición de la salud, a mediados de los años setenta surge el término calidad de vida. Aparece como concepto multidimensional que pretende valorar el efecto que la enfermedad tiene sobre el individuo en su contexto familiar, social e individual. Sin embargo, no existe consenso sobre la definición de calidad de vida, e incluso en la literatura se usan los términos “calidad de vida”, “estado de salud” o “estado funcional” como sinónimos, cuando realmente son términos relacionados, pero responden a conceptos distintos.

La definición propuesta por Shumaker y Naughton refleja adecuadamente el enfoque tomado por muchos investigadores en este campo:

*La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere a la evaluación subjetiva de las influencias del estado de salud actual, los cuidados sanitarios y la promoción de la salud sobre la capacidad del individuo para lograr y mantener un nivel global de*

*funcionamiento que permite seguir aquellas actividades que son importantes para el individuo y que afectan a su estado general de bienestar. Las dimensiones que son importantes para la medición de la CVRS son:*

- 1. El funcionamiento social, físico y cognitivo*
- 2. La movilidad y el cuidado personal*
- 3. El bienestar emocional*

Los aspectos más importantes de esta definición son el hecho de que pone el énfasis en la evaluación subjetiva que el individuo hace de su propia calidad de vida, es decir, que refleja la opinión del individuo sobre los distintos aspectos de su calidad de vida, e incorpora un número limitado y bien definido de dimensiones.

La CVRS, así definida, incorpora solamente aquellas dimensiones que el individuo experimenta directamente, y no incluye otros elementos que, aunque son importantes en la salud, el individuo no percibe directamente. Tampoco incorpora aspectos externos como la vivienda, el medio ambiente, o incluso, la situación política y económica del país.

Aún así, no es fácil a la hora de operativizar estos conceptos en instrumentos, separar qué parte del bienestar/malestar en algunas dimensiones es debida elementos relacionados con la salud y la atención sanitaria, y qué parte es debida a aspectos económicos, sociales o políticos, dado que todo se relaciona entre sí. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su definición de calidad de vida, hace referencia a la importancia del contexto cultural y de valores en que se vive, así como la relación que tiene la calidad de vida con las expectativas del propio individuo:

*“Calidad de Vida es la percepción que tiene un individuo de su situación en la vida, dentro de un contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses”*

Por tanto, no debemos olvidar que la calidad de vida está sometida a determinantes económicos, sociales y culturales. De este modo, la CVRS o salud

percibida, integra aquellos aspectos de la vida que están directamente relacionados con el funcionamiento físico y mental, y con el estado de bienestar, que pueden agruparse en cuatro apartados:

1. Estado físico y capacidad funcional.
2. Estado psicológico y bienestar.
3. Integraciones sociales.
4. Estado económico y sus factores.

Por otro lado, la CVRS contribuye una importante variable de medida subjetiva del impacto que la enfermedad y su tratamiento producen en la vida del sujeto. Su valoración nos permite detectar alteraciones e intervenir precozmente, así como establecer comparaciones entre las distintas opciones terapéuticas. La evaluación de la CVRS en medicina, nos aporta un resultado final de salud que se centra en la persona, no en la enfermedad: en cómo se siente el paciente, independientemente de los datos clínicos.

## **2. MEDIDAS DE LA CALIDAD DE VIDA**

La historia clínica habitual y pruebas complementarias tienen un uso en clínica muy importante, pero limitado. Cada vez existe mayor consenso sobre la idoneidad de complementarlos con la experiencia del paciente, y cada vez más generalizada la idea de evaluar el beneficio neto de una intervención en la salud de un paciente, conociendo el impacto sobre su calidad de vida y bienestar individual.

Teniendo en cuenta que la CVRS es un concepto multidimensional, desde la percepción del paciente y que cada dimensión de la CVRS cambia con el tiempo, se han diseñado diversos instrumentos para establecer una aproximación a la medida de la CVRS. Estos instrumentos se pueden dividir en:

- **Específicos**: se centran en aspectos de la calidad de vida propios de una enfermedad o síndrome concreto; no tienen, por tanto, la amplitud de los instrumentos genéricos, pero sí pueden ser más sensibles a aspectos de la calidad de vida determinados por efectos de una enfermedad concreta (298).

- Genéricos: son independientes del diagnóstico, por lo que ofrecen la oportunidad de ser aplicables a cualquier tipos de afección (299). Se suelen diferenciar:
  - *Perfiles de salud*: cuestionarios que miden diferentes dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud (estado físico, mental o social). Entre ellos, destaca el SF 36, Sckiness Impact Profile, Nottingham Health Profile y el cuestionario de evaluación multidimensional OARS.
  - *Medidas de utilidad*: se basan en las preferencias o utilidades que los individuos otorgan a diferentes estados de salud. Estos instrumentos derivan de la economía y la teoría de las decisiones, y han sido desarrollados para la evaluación económica de diferentes problemas de salud. Entre ellos destaca el cuestionario EuroQol.

### **3. CALIDAD DE VIDA EN OFTALMOLOGÍA**

En al ámbito de la oftalmología, la cirugía ocular en general y la de cataratas en particular, no han sido ajenas a tales instrumentos de medida y han sido valoradas tanto desde la perspectiva de la calidad de vida relacionada con la salud como desde la perspectiva de la calidad de vida relacionada con la visión. La cirugía de catarata ha experimentado un aumento exponencial en el número de operaciones realizadas; esto se debe tanto a los avances tecnológicos, que han permitido ofertar esta cirugía como un acto quirúrgico de corta duración y pronta recuperación, como al envejecimiento de la población. Este envejecimiento hace cada vez más patente la discapacidad producida por la disminución en la visión, constituyendo un problema social cada vez mas importante. Además, el deseo de independencia, de manejarse por uno mismo, hace subir la demanda de la cirugía de catarata, considerándose por tanto en los resultados de una cirugía exitosa no en la recuperación visual y la ausencia de morbilidad, sino también en la calidad de vida de los pacientes (300,301).

La medición de los resultados en la cirugía de la catarata se ha centrado fundamentalmente en la agudeza visual, ya que su finalidad es mejorarla, y por tanto la función visual, considerando que esto implica una mejoría en la calidad

de vida. Normalmente esta mejoría se mide clínicamente como lo que varía la agudeza visual según el test de Snellen; sin embargo, en la medicina actual, la medición de los resultados de cualquier intervención, incluye, cada vez más a menudo, la medición de impacto de dicha intervención en la calidad de vida del paciente.

Al estudiar la relación calidad de vida y catarata encontramos comparaciones entre la cirugía del primer ojo y del segundo (302), y entre el implante de lente intraocular monofocal y multifocal (303,304). También se ha valorado la velocidad de recuperación visual tras facoemulsificación con la mejoría paralela en las funciones de los cuestionarios de Calidad de Vida relacionados con la salud y la consiguiente recuperación de la independencia y salud. Existen también cuestionarios ya validados, que son prueba de la mala correlación entre la agudeza visual medida en la consulta y la discapacidad visual percibida en los pacientes. Además, se ha visto la discordancia en el registro de la agudeza visual entre distintos hospitales, de tal manera que no puede tomarse como única medida para indicar la cirugía ni para valorar el resultado de la misma (305). Se deben considerar otros aspectos como son los problemas en las actividades de la vida diaria y el empeoramiento en el nivel de independencia del paciente producidos por la catarata, y que estos sean recuperados tras la cirugía. Es más, las discapacidades asociadas a la catarata no suceden aisladas, sino que están integradas en el bienestar de cada persona. Cada vez hay más estudios en la literatura médica que destacan este aspecto, y dichos estudios nos deben ayudar a indicar correctamente la cirugía, a entender lo esperado por el paciente, la necesidad de cirugía uni o bilateral (306,307,308), los intervalos de tiempo entre cirugías, el tipo de procedimiento, etc (309,310). La complejidad de la visión justifica la elaboración de instrumentos de medida apropiados y el estudio y uso de los ya existentes (311).

### **3.1 Función visual y calidad de vida**

Los múltiples componentes de la función visual incluyen: agudeza visual central de cerca, intermedia y de lejos; visión periférica; búsqueda visual; visión binocular; profundidad de percepción; sensibilidad al contraste; percepción del color; adaptación a la oscuridad y velocidad del procesamiento visual (312). La

función visual también puede medirse en términos de incapacidad funcional referida por los propios pacientes debido a una discapacidad visual (313,314,315,316,317). Muchas actividades de la vida diaria requieren una función adecuada en más de uno de los componentes visuales referidos previamente.

La mejora de la función visual y de la calidad de vida son los resultados más importantes y relevantes para el paciente. Estudios observacionales bien diseñados muestran de forma consistente que la cirugía de cataratas tiene un impacto beneficioso significativo en el funcionamiento dependiente de la visión. Hasta el 90% de los pacientes que se someten a cirugía de cataratas en el primer ojo notan una mejoría en el estado funcional y en la satisfacción con su visión (318,319,320,321). Varios estudios muestran una asociación entre la mejoría de la función visual tras la cirugía de cataratas y una calidad de vida más sana (315,322,323,324,325). La función visual desempeña un papel muy importante en el rendimiento físico y el bienestar (326,327,328), sobre todo en términos de movilidad (322,329). La pérdida de visión en las personas mayores está asociada al empeoramiento de su función física y mental, así como a una pérdida de independencia en las actividades cotidianas (330). Algunos ejemplos son la conducción nocturna y diurna, así como otras actividades desempeñadas en casa o fuera de ella.

Una evaluación a largo plazo (10 años) de los pacientes del Blue Mountains Study encontró que los pacientes sometidos a cirugía de cataratas obtenían una mejora significativa en su puntuación en el cuestionario SF-36 que valora la salud mental (331). La cirugía de cataratas también parece ayudar a mejorar estados de insomnio (332,333).

La discapacidad visual, tales como mala percepción de la profundidad y baja sensibilidad al contraste, es un importante factor de riesgo en caídas (334,335) y fractura de cadera (336,337). En un estudio caso control aleatorizado, la cirugía de catarata del primer ojo reducía la frecuencia de caídas y fracturas en un 34% en un periodo de 12 meses (322,338). También se ha confirmado una mejoría similar tras la cirugía del segundo ojo (329,339). La pérdida visual causada por cataratas y el mayor riesgo de caídas son factores que contribuyen en el ingreso en una residencia de ancianos (340). La disminución de la agudeza visual y sensibilidad al contraste se asocia con dificultades en la conducción

(312,341,342,343,344). Los conductores que padecen cataratas visualmente significativas tienen 2,5 veces más probabilidades de ser culpables de un accidente de tráfico en un periodo de 5 años en comparación con los conductores sin cataratas (345).

En un estudio de 277 pacientes con cataratas, aquellos que se sometieron a cirugía se vieron implicados en la mitad de accidentes de tráfico que los que no se sometieron a cirugía en un periodo de seguimiento de 4 a 6 años (346,347).

Un estudio amplio que evaluó la función visual de los pacientes antes y después de la cirugía de cataratas demostró que las mejoras más importantes ocurrían en la “conducción diurna”, “actividades de autocuidado” y “conducción nocturna” (348). Los estudios también demuestran una reducción de la mortalidad después de la cirugía de cataratas (349,350,351) y prueban que esperar más de 4 meses para realizar la cirugía de cataratas desde que ésta está indicada claramente y programada puede también resultar en complicaciones relacionadas con la visión, como caídas y accidentes (352,353).

En resumen, numerosos estudios muestran que la función física, la salud mental, el bienestar emocional, la seguridad y en general la calidad de vida pueden mejorar cuando se recupera la función visual con la extracción de la catarata (354).

### **3.2 Calidad de vida en el glaucoma**

El objetivo final del tratamiento del glaucoma es mantener/conservar la función visual y la calidad de vida de los pacientes. La enfermedad en sí misma, así como el tratamiento médico quirúrgico tiene un enorme impacto en la calidad de vida de un paciente. Incluso el mero diagnóstico de una enfermedad crónica y potencialmente cegadora puede afectar negativamente a la sensación de bienestar del paciente y de su calidad de vida, al provocar una ansiedad significativa. Los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, raramente presentan síntomas visuales, al menos en etapas tempranas de la enfermedad. Una mejor comprensión de la calidad de vida reportada por los pacientes puede hacer que mejore la interacción médico-paciente para el tratamiento personalizado, basado en el perfil individual de cada paciente, optimizando así el pronóstico a largo plazo de la enfermedad (355).

El concepto de calidad de vida se ha convertido en las últimas décadas en el foco de interés de muchos médicos, especialmente los que tratan a pacientes con enfermedades crónicas. Para comprender el concepto de calidad de vida y su propósito en el diagnóstico y tratamiento de pacientes, los investigadores deben conocer los parámetros que lo componen: físico, funcional, social y psicológico. La comorbilidad de la depresión y el glaucoma interfiere en todos estos parámetros. En la práctica, hay varios instrumentos disponibles para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con glaucoma (356,357,358,359), que se pueden dividir en tres grupos: calidad de vida relacionada con la salud, calidad de vida específica de la visión y calidad de vida específica de la enfermedad (instrumentos específicos del glaucoma). No existen cuestionarios de calidad de vida ideales para el glaucoma, pero estos pacientes tienen, generalmente, puntuaciones más bajas de calidad de vida y menos estado funcional. La discapacidad visual que provoca el glaucoma limita la calidad de vida de los pacientes (359). La depresión concomitante con enfermedades crónicas como el glaucoma empeora el estado general de salud de los pacientes y tiene implicaciones negativas en la calidad de vida.

#### **4. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA**

Históricamente, la investigación de la calidad de vida relacionada con la salud se ha llevado a cabo usando cuestionarios administrados por entrevistas o autoinformados para presentar una evaluación subjetiva, basada en el paciente, el impacto de una enfermedad y su tratamiento en su bienestar. En la investigación de la visión, los cuestionarios se usan para evaluar las capacidades funcionales visuales percibidas de los pacientes con respuestas a menudo relacionadas con medidas objetivas, como la agudeza visual y campo visual para confirmar un vínculo causal, y por tanto, dar “validez”. Dichos resultados a menudo se usan para inferir que los pacientes con capacidades visuales limitadas tienen una calidad de vida relacionada con la visión más pobre. Los cuestionarios de salud se pueden dividir en términos generales en aquellos que evalúan la salud general, los que son específicos del sistema en sus preguntas y los que son específicos de una enfermedad. Cada uno de estos tipos se ha usado para evaluar la calidad de vida en pacientes con glaucoma.

A continuación, se detallan los cuestionarios más representativos sobre la **calidad de vida general**:

4.1 **WHOQOL-100 y WHOQOL-BREF**: La OMS desarrolló ambos cuestionarios sobre la base de declaraciones de pacientes y profesionales de la salud en una amplia variedad de culturas y enfermedades, en 15 centros colaboradores de todo el mundo. Los centros de campo fueron seleccionados para cubrir las diferencias en los niveles de industrialización, los servicios de salud disponibles y otros marcadores relevantes para medir la calidad de vida (por ejemplo, el papel de la familia, la percepción del tiempo, la percepción de uno mismo, la religión dominante, etc). Esta estructura significa que los resultados de estos cuestionarios son comparables entre las poblaciones en diferentes entornos socioeconómicos (360).

4.2 **Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)**: Este cuestionario es una encuesta de salud médica multipropósito, que contiene 36 preguntas. Es fácil de usar, se tarda aproximadamente 10 minutos en completar y se considera fiable. Desgraciadamente, existe una correlación débil entre todos los dominios del SF-36 y la agudeza visual o el deterioro del campo visual, que es el punto final de cualquier medida de terapia de glaucoma. Por esto, no se considera que este cuestionario sea una herramienta de evaluación adecuadamente sólida en pacientes con glaucoma **(361)**.

4.3 **Sickness Impact Profile (SIP)**: El objetivo principal del desarrollo de este test, fue proporcionar un instrumento medible del estado de salud percibido, que sea lo suficientemente robusto como para detectar cambios o diferencias en el estado de salud que ocurren en el tiempo o entre grupos. Hay 136 categorías, 12 dominios y se tarda más de 30 minutos en completar. Aunque se ha investigado la validez y fiabilidad del SIP, se sugirió que no es un cuestionario fácil de completar y es muy largo, por lo que se considera poco práctico para su uso en entorno clínico (362).

4.4 EuroQOL-5D (EQ5D): Es un cuestionario genérico multidimensional compuesto de dos partes: el sistema descriptivo EQ5D y la escala visual EQ (EQ-VAS). Se analizan cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene tres niveles: sin problemas, algunos problemas y problemas graves. Cada respuesta se convierte en un número de un dígito, y los dígitos de cada dimensión se combinan en un número de cinco dígitos, que describe el estado de salud del paciente. Este número de cinco dígitos se elabora usando un algoritmo de puntuación unificado basado en datos de compensación de tiempos de varios estudios europeos. Las escalas EQ-VAS miden el estado de salud general autoinformado, usando una escala vertical analógica de termómetro, donde los puntos finales están etiquetados como “el mejor estado de salud imaginable” y “el peor estado de salud imaginable” (363,364,365).

Estos son los cuestionarios más representativos sobre la **calidad de vida específicos de la visión**:

4.5 Visual Function-14 (VF-14): Este cuestionario fue diseñado para evaluar actividades funcionales específicas de la visión en pacientes con cataratas. Consiste en 14 preguntas de actividad relacionadas con la visión. Los estudios sugieren que el VF-14 tiene una buena consistencia interna, y que los puntos obtenidos se correlacionan con una agudeza visual más elevada que los instrumentos relacionados con la salud. Después de su uso en pacientes con glaucoma, el VF-14 mostró una correlación moderada con la pérdida del campo visual y la agudeza visual. Sin embargo, este cuestionario demostró ser incapaz de distinguir sujetos normales de glaucomatosos. En otra publicación, los pacientes con glaucoma presentaron peor puntuación promedio que los sujetos con catarata, pero mejor que los pacientes con degeneración macular asociada a la edad. Además, no evalúa la visión del color y otros factores significativos que indican daño en el nervio óptico, lo que lo hace inapropiado para la calificación de la calidad de vida en el glaucoma y en las neuropatías ópticas en general (366,367,368).

4.6 Activities of Daily Vision Scale (ADVS): Este cuestionario incluye 20 elementos divididos en las siguientes subescalas: visión de lejos, visión/conducción diurna y nocturna, deslumbramiento y visión general. Es una herramienta orientada a la catarata con buenas propiedades psicométricas y es fácil de usar. El ADVS pudo discriminar a pacientes con glaucoma de sujetos sanos, y las puntuaciones mostraron una correlación significativa con la agudeza visual y campo visual en pacientes con glaucoma. Además, las personas con glaucoma bilateral, reportaron hasta 3 veces más dificultad que los sujetos normales mientras que el deterioro más avanzado de la función visual binocular se relacionó con una mayor probabilidad de seleccionar la mayor dificultad (escala de respuesta). Este cuestionario no evalúa el campo periférico, por lo que es menos relativo a los pacientes con glaucoma (369,370,371).

4.7 National Eye Institute Visual Function Questionnaire-51(NEI-VFQ) y -25 (NEI-VFQ25): Estos cuestionarios se usan como puntos de referencia en la evaluación de la calidad de vida relacionada con la visión, y muchas herramientas específicas de la enfermedad se comparan con ellos para establecer su eficacia. El NEI-VFQ es una herramienta de 12 dominios y 51 ítems, totalmente validada, que ha sido ampliamente usada en varias morbidades oculares. El NEI-VFQ25 es un instrumento de 12 dominios y 25 ítems, que es una versión más corta y práctica, diseñado principalmente para entornos clínicos y cuya validez ha demostrado ser similar al NEI-VFQ. Hay estudios que concluyen que los dominios más afectados en los pacientes con glaucoma son principalmente la salud general, la visión general, la salud mental, las expectativas, la conducción y las actividades en visión próxima para ambos cuestionarios. Ambas herramientas han demostrado ser capaces de distinguir el glaucoma de los sujetos sanos, y las puntuaciones de los pacientes con glaucoma son significativamente más bajas en la mayoría de las subescalas. Además, las puntuaciones más bajas se correlacionan bien con la pérdida de campo visual en pacientes con glaucoma en el ojo con menor deterioro de campo visual (368,366,372,373).

4.8 Impact Vision Impairment (IVI): Este cuestionario es un instrumento de calidad de vida específico para la visión que consta de 32 preguntas divididas en 5 subescalas: ocio y trabajo, interacción familiar y social, cuidado doméstico y personal, movilidad y reacción emocional a la pérdida de visión. Después de su uso en pacientes con glaucoma y degeneración macular asociada a la edad, las respuestas de los pacientes con glaucoma fueron mayores en la mayoría de las subescalas (lo que implica mayor dificultad para un determinado dominio) incluida la reacción emocional a la pérdida de visión, ocio, movilidad e interacción familiar. Sólo la subescala de interacción social fue mayor para los pacientes con degeneración macular asociada a la edad. Cuando se presentó solo a pacientes con glaucoma, las respuestas de la subescala de movilidad fueron las más limitadas y se demostró que se correlaciona significativamente con el deterioro del campo visual binocular (374,375).

4.9 Visual Activities Questionnaire (VAQ): Consta de 33 ítems que evalúan la dificultad de las personas para realizar actividades visuales comunes. Se usa una calificación de 1 a 5 para cada ítem con respecto a la frecuencia de cada problema visual. Una puntuación de 1 indica “nunca”, y una puntuación de 5 indica “siempre”. Los ítems se organizan en 8 subescalas: agudeza/visión espacial, visión periférica, búsqueda visual, velocidad de procesamiento visual, discriminación del color, deslumbramiento, adaptación a la luz/oscuridad y percepción de profundidad. Con respecto al glaucoma, este cuestionario fue usado en el estudio CIGTS demostrando buenas características psicométricas. La puntuación total y de la subescala, se correlacionan débil pero significativamente con la agudeza visual y campo visual en el mejor ojo. La subescala de visión periférica mostró correlación mas fuerte con medidas clínicas (AV, defecto medio del campo visual...). Se demostró que este cuestionario se correlacionaba mas débilmente con medidas clínicas relacionadas con el glaucoma que el NEI-VFQ (376,377).

Los cuestionarios más usados específicamente sobre la **calidad de vida en el glaucoma** son:

4.10 *Glaucoma Symptom Scale (GSS)*: Califica diez síntomas comúnmente experimentados por pacientes con glaucoma, en una escala de puntuación de 5 puntos. Las preguntas se dividen en las que evalúan los síntomas no visuales (como por ejemplo el picor y sensación de cuerpo extraño) y las que evalúan síntomas visuales (que incluyen dificultad para ver a la luz del día y visión borrosa). No evalúa el desempeño de tareas específicas. El GSS puede discriminar de forma efectiva entre pacientes sanos y glaucomatosos, pero no se ha encontrado relación entre la puntuación y el campo visual binocular (378).

4.11 *Comparison of Ophthalmic Medication for Tolerability (COMTOL)*: Este es un cuestionario de 37 ítems y 13 dominios con 4 preguntas globales. Es específico para la tolerancia del tratamiento oftálmico teniendo buena consistencia interna, reproducibilidad y fiabilidad. El papel de este cuestionario como herramienta general es, por tanto, muy limitado (378).

4.12 *Glaucoma Quality of Life-15 (GQL-15)*: Este es un cuestionario de 15 ítems y 4 dominios, corto y fácil de usar. Se basa en la premisa de que la discapacidad visual percibida (adaptación a la oscuridad, deslumbramiento discapacitante, tareas de movilidad al aire libre y actividades en las que es necesaria la visión periférica) se asocia significativamente con la pérdida de campo visual binocular. Tiene buena consistencia interna y fiabilidad. Se ha demostrado que demuestra que las dificultades en la vida cotidiana se reflejan en el bajo rendimiento de una serie de pruebas psicofísicas. El cuestionario se centra en el impacto físico del proceso de la enfermedad y no aborda factores de calidad de vida más amplios. Sin embargo, si se abordan estos factores, el cuestionario se vuelve más difícil de usar en la práctica clínica habitual (379).

4.13 Symptom Impact Glaucoma Score (SIG) y Glaucoma Health Perceptions Index (GHPI): Este cuestionario consta de 43 ítems y 4 dominios. El GHPI contiene 4 ítems que abordan el estrés físico, emocional, social y el estrés asociado a la vida con glaucoma. Ambos fueron diseñados para el estudio CIGTS y son excelentes herramientas de investigación. Los dos han demostrado ser válidos y fiables. Sin embargo, fueron diseñados principalmente para investigación, y parecen tener una relevancia clínica cruzada limitada.

4.14 Viswanathan: Conta de 10 preguntas, y las respuestas del paciente son binarias. Incluye preguntas sobre tropezarse con objetos, encontrar objetos caídos y tropezar y dificultad con las escaleras. Este cuestionario incluyó entre sus preguntas la discapacidad del cuestionario GSS en pacientes con glaucoma severo. Las respuestas se correlacionan bien con la desviación media del campo visual y la desviación estándar del patrón, además de con la puntuación del campo visual binocular, lo que sugiere que este cuestionario se dirige efectivamente a actividades específicas para el glaucoma. Es de destacar, que este cuestionario también ha demostrado que incluso los pacientes con pérdida de campo visual glaucomatosa leve-moderada tienen discapacidad visual subjetiva percibida (380,381).

## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO**



## **1. TIPO DE ESTUDIO**

Esta tesis doctoral se centra en los resultados de un estudio prospectivo, no aleatorizado, no enmascarado, unicéntrico de evaluación clínica, cuya finalidad es evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del implante Preserflo™ Microshunt con marcado CE, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto mal controlados con tratamiento máximo tolerado (con progresión de la enfermedad), con presiones intraoculares tratadas entre 15-35 mmHg que precisan cirugía de glaucoma.

## **2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Los pacientes incluidos en el estudio, pertenecen a la Unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

La muestra consta de pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GPAA, GPEX y GP) que precisaban de cirugía de glaucoma por evidencias de progresión de su patología. La muestra consta de 32 ojos de 29 pacientes con glaucoma de ángulo abierto

A todos los participantes se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante la obtención de un consentimiento informado, posterior a la entrega y explicación de una Hoja de Información al Paciente por un facultativo especialista del servicio. La hoja de información incluía una descripción de la patología del paciente y las alternativas terapéuticas en su caso, así como una explicación sobre los objetivos del estudio. También se especificaban los beneficios esperados derivados de la intervención quirúrgica al igual que los posibles riesgos y complicaciones de la misma. Asimismo, se incluía una descripción de las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos. También se comunicaba de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificación y sin perjuicio de la atención médica a recibir.

Una vez había sido el paciente informado de todos los aspectos del estudio, se le daba la posibilidad de confirmar su participación en el estudio por escrito

rellenando el formulario de Consentimiento Informado. Después de firmado dicho documento, se consideraba al sujeto incluido en el estudio.

Todos los documentos (Consentimiento Informado y Hoja de Información y protocolo de estudio) fueron aprobados previamente por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos (Anexo 1, 2).

En el diseño y realización del estudio se cumplieron todos los principios éticos incluidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, en relación a la investigación médica en seres humanos. Se consideró la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, que vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente.” y el Código Internacional de Ética Médica.

En todo momento, el estudio se sometió a normas éticas que garantizaban el respeto a todos los seres humanos y la protección de su salud y sus derechos individuales; conociendo los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos.

Así mismo, se ha seguido la vigente Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, que tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar.

## **2.1. Criterios de inclusión**

Todos los participantes en el estudio, debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Hombre o mujer, entre 40 y 85 años, ambos inclusive.
2. Glaucoma de ángulo abierto, en estadios incipiente a severo, con PIO no controlada con tratamiento médico máximo tolerado, con valores de PIO tratada entre 15-35 mmHg.

Tratamiento médico máximo tolerado se define como:

- a) Tres o más tipos de tratamiento tópico para el glaucoma (análogos de las prostaglandinas,  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos y parasimpaticomiméticos). Las combinaciones que consistan en dos o más principios activos, se contarán por separado.
  - b) Menos de tres tratamientos, siempre y cuando el paciente presente una intolerancia o ineffectividad a alguno de los tratamientos descritos anteriormente.
3. Glaucoma de ángulo abierto basado en:
- a) Desviación media del campo visual igual o menor a -3dB y
  - b) Neuropatía óptica glaucomatosa evidenciada por algunas de las siguientes anomalías del nervio óptico o estructurales de la capa de fibras nerviosas, documentadas con lámpara de hendidura o fotografías del nervio óptico:
    - i. Adelgazamiento difuso, estrechamiento focal o muesca en el anillo del nervio óptico, especialmente en la zona superior o inferior.
    - ii. Anomalías localizadas de la capa de fibras nerviosas peripapilar, especialmente en la zona superior o inferior.
    - iii. Asimetría del anillo neuroretiniano entre ambos ojos, con pérdida de tejido neuroretiniano.
    - iv. Hemorragias en el disco óptico o en la capa de fibras nerviosas.
4. Cirugía no conjuntival de glaucoma ab-interno realizada anteriormente a 6 meses anteriores a la inclusión del paciente en el estudio (p.e. iStent, Trabectome, trabeculotomía transiluminal asistida por gonioscopía).
5. El paciente debe haber firmado y fechado el Consentimiento Informado.
6. El paciente tiene que estar dispuesto a acudir a las visitas postoperatorias programadas.

## 2.2. Criterios de exclusión

Así mismo, todos los participantes no debían cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Pacientes no dispuestos a dar su consentimiento por escrito, o no estar dispuestos a acudir a las visitas programadas.
2. Pacientes menores de 40 años o mayores de 85.
3. Mujeres embarazadas o no dispuestas a usar métodos anticonceptivos durante el periodo de estudio.
4. Visión en nivel o de no percepción de luz.
5. Neovascularización iridiana activa, retinopatía proliferativa activa u otra enfermedad ocular que pueda dar lugar a confusión de los resultados.
6. Síndrome irido-corneo-endotelial.
7. Crecimiento fibroso o epitelial.
8. Glaucoma secundario, como el traumático.
9. Enfermedad ocular inflamatoria crónica
10. Sujetos incluidos en otro estudio o que han completado su participación en otro estudio dentro de los 30 días de ventana de la visita basal.
11. Afaquia.
12. Vítreo en cámara anterior.
13. Historia de cirugía corneal previa (incluido LASIK o PRK), opacidades corneales o patología ocular que pueda influir en la medida de la PIO (p.e. infección corneal activa o distrofia de Fuchs)
14. Blefaritis anterior o posterior severa.
15. Paciente no dispuesto a discontinuar el uso de lentes de contacto tras la cirugía o durante el estudio.
16. Cirugía incisional ocular previa que afecte a la conjuntiva.
17. Cirugía de catarata, angular o de la malla trabecular previa, realizada en los 6 meses previos a la inclusión del paciente en el estudio.
18. Presencia de lente intraocular de cámara anterior.
19. Iridotomía periférica láser realizada en los tres meses previos a la inclusión del paciente en el estudio.

20. Necesidad de cirugía combinada de glaucoma con otros procedimientos, o el conocimiento anticipado de la necesidad de una cirugía ocular durante el período de estudio.
21. Ojo contralateral con agudeza visual mejor corregida menor de 20/80, o puntos dentro de los 5º centrales en ambos hemisferios con sensibilidad de 0dB.
22. Alergia conocida u otra contraindicación para el uso de mitomicina C.
23. Glaucoma de ángulo cerrado o cierre angular evidenciado mediante gonioscopía y clasificado como grado 0 o 1 en la escala de Shaffer.
24. Densidad endotelial central en la visita basal, dentro de alguna de las siguientes situaciones en el ojo de estudio:

EDAD	OJOS FÁQUICOS	OJOS PSEUDOFÁQUICOS
40-45 años	Menor de 2.200 cels/mm <sup>2</sup>	Menor de 1.980 cels/mm <sup>2</sup>
46-55 años	Menor de 2.000 cels/mm <sup>2</sup>	Menor de 1.800 cels/mm <sup>2</sup>
56-65 años	Menor de 1.800 cels/mm <sup>2</sup>	Menor de 1.620 cels/mm <sup>2</sup>
Más de 65 años	Menor de 1.600 cels/mm <sup>2</sup>	Menor de 1.440 cels/mm <sup>2</sup>

25. Cualquier condición que impida la implantación del dispositivo de estudio en la región superior del ojo de estudio (p.e. SAP, estafiloma escleral o cicatrices conjuntivales)
26. Diagnóstico de patología visual degenerativa no asociada con el glaucoma (p.e degeneración macular seca o húmeda avanzada u otras patologías, oclusión de la vena o arteria central de la retina) o coroidopatías (p.e desprendimiento corioideo, coroiditis o neovascularización).
27. Espesor corneal central menor de 450 micras o mayor de 620 micras.
28. Cirugía ciclodestructiva previa.
29. Procedimiento láser retiniano previo, realizado con otro propósito distinto al tratamiento de agujeros retinianos.
30. Patología asociada con aumento de la presión venosa episcleral, como la orbitopatía tiroidea activa, fístula del seno cavernoso, Síndrome de Sturge-Weber, tumores orbitarios o enfermedad congestiva orbitaria.

31. Secuelas clínicamente significativas tras un traumatismo (p.e. quemaduras químicas).
32. Patología ocular o condición médica que, a juicio del investigador, supongan un aumento del riesgo de complicaciones, contraindiquen la implantación del dispositivo o interfieran con la recopilación de los resultados del estudio (p.e. examen oftalmológico, visitas de seguimiento):
  - a. Incapacidad de realizar campos visuales fiables durante el periodo de estudio.
  - b. Enfermedad sistémica no controlada (p.e. diabetes, hipertensión arterial) que pueda comprometer la participación del paciente en el estudio.
  - c. Enfermedades que planteen un riesgo de caída, así como comprometan la realización de campo visuales o el uso de medicación tópica (p.e. Enfermedad de Parkinson).
  - d. Incapacidad de discontinuar anticoagulantes.
  - e. Inmunodeficiencias.
  - f. Respondedor conocido a tratamiento corticoideo que aumente la PIO, el cual le haga no poder seguir el tratamiento postoperatorio con corticoesteroides.
33. Aceite de silicona intraocular.
34. Uso de corticoesteroides en el ojo de estudio o sistémicos, en los tres meses previos al procedimiento quirúrgico (inhaladores o corticoides para uso dermatológico no incluidos).
35. Tratamiento con quimioterapia recibido en los 6 meses previos a la visita basal.
36. Uso de hipotensores orales para el tratamiento del ojo contralateral.
37. Necesidad de anestesia general para el acto quirúrgico.
38. Tratamiento de trabeculoplastia con láser Argón o trabeculoplastia selectiva láser en los 90 días previos a la inclusión del paciente en el estudio.

### 3. CALENDARIO DE VISITAS

Para el correcto desarrollo del estudio y posterior recopilación de los resultados, se siguió el siguiente calendario de visitas:

PROCEDIMIENTO	VISITAS DE SEGUIMIENTO											
	VISITA BASAL	D1	D7	M1	M3	M6	M9	M12	M24	M36	M48	M60
Historia médica ocular	♦											
Medicación ocular	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Refracción	♦			♦	♦	♦		♦				
Agudeza visual	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦				
Campo visual	♦				♦	♦		♦				
Examen con lámpara de hendidura	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
PIO	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Paquimetría	♦							♦				
Recuento endotelial	♦				♦	♦		♦	♦	♦	♦	♦
Gonioscopía	♦											
Examen del fondo de ojo	♦			♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Motilidad	♦				♦	♦		♦				
Cuestionario calidad de vida	♦			♦	♦	♦		♦				
Cuestionario de síntomas oculares	♦		♦	♦	♦	♦		♦				
Efectos Adversos	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦

### 4. HISTORIA CLINICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

El protocolo de exploración acorde con el calendario de visitas mencionado constaba de los siguientes puntos:

#### **4.1. Refracción y mejor agudeza visual corregida para visión lejana**

En la visita basal se midió la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en visión lejana usando la carta retroiluminada “Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study” (EDTRS) situada a 4 metros, en ambos ojos, y usando la notación LogMAR. Esta misma medida y en las mismas condiciones, se realizó las siguientes visitas, desde el mes 1 hasta la finalización del estudio.

La refracción manifiesta se realizó, previa a la medida de la AVMC, usando las cartas EDTRS, en todas las visitas, excepto en la del día 1 y día 7, en las cuales se midió la agudeza visual Snellen o con agujero estenopeico.

La medida de la AVMC se realizó previa al examen con lámpara de hendidura, medida de la PIO o cualquier otra medida que implicase el contacto con el segmento anterior del ojo o la instilación de cualquier medicación tópica.

La medida se realizó con el paciente sentado frente a la carta EDTRS, situado a la distancia adecuada, el cual debía de leer despacio cada letra vista, línea por línea, de derecha a izquierda, desde el principio de la carta.

Para garantizar una medida estandarizada y bien controlada de la medida de la AV durante el estudio, esta medida se realizó para todos y cada uno de los pacientes en las mismas condiciones de iluminación y distancia.

Se siguieron los siguientes pasos para la medida de la AVMC en notación LogMAR:

- El examinador apuntó cada letra identificada correctamente por el paciente redondeándola en una plantilla estandarizada.
- Cada letra leída incorrectamente o no leída se dejaba en blanco.
- Cada letra leída correctamente contaba como un punto.
- La puntuación total para cada ojo era anotada en la plantilla una vez terminada la evaluación.

#### **4.2. Campo visual**

La estrategia de campo visual que se realizó a todos los pacientes en la visita basal y en las visitas de seguimiento fue el 24-2 SITA Standard de Humphrey, con estímulo III. Los campos visuales debían ser fiables en la visita basal,

definido como tener un 33% o menos de falsos positivos, falsos negativos o pérdidas de fijación. Se aceptó como basal un campo visual con la estrategia mencionada realizado en los 90 días previos a la inclusión del paciente en el estudio.

El campo visual se realizó sin dilatar, a no ser que, a juicio del investigador, la pupila estuviese miótica, en cuyo caso se requirió dilatación previa (p.e. pupila menor de 3 mm). Sin embargo, la pupila nunca se dilató antes de la medida de la PIO en ninguna de las visitas.

La interpretación del estadío del glaucoma mediante el campo visual, se realizó en base al valor de la desviación media (DM):

- Incipiente, fuera del rango de inclusión: DM menor a -2.99dB.
- Incipiente, dentro del rango de inclusión: DM de -3.00dB a -6.00dB.
- Moderado: DM de -6.01dB a -12.00dB.
- Avanzado: DM de -12.01dB a -20.00dB.
- Severo: DM igual o menor a -20.01dB.

### **4.3. Examen con lámpara de hendidura**

El examen con lámpara de hendidura incluyó la evaluación de presencia de células en cámara anterior, flare, edema corneal, irregularidades pupilares, atrofia iridiana, dispersión de pigmento y cualquier otro hallazgo clínicamente significativo.

Para ojos fáquicos, se evaluó y gradó la presencia de catarata mediante el sistema de clasificación LOCS III, tanto en la visita basal, como en las visitas de seguimiento, así como su evolución.

Tras la implantación del dispositivo, se observó detalladamente en todas y cada una de las visitas de seguimiento, la posición del implante, el estado de la ampolla de filtración y cualquier otra anomalía que pudiera poner en riesgo el correcto funcionamiento del dispositivo.

#### **4.4. Exploración de la musculatura extrínseca ocular**

La diplopía es una complicación que se ha reportado en la literatura tras la implantación de sistemas de drenaje. La incidencia de estrabismos restrictivos permanentes asociados a los sistemas de drenaje no son conocidos con precisión y no han sido estudiados prospectivamente. Con el fin de abordar esta cuestión, se realizó a todos los pacientes una exploración de la motilidad ocular, y la presencia de diplopía.

Se realizó un cover-uncover test y un cover test alternante tanto en posición primaria de mirada, como en las 8 posiciones diagnósticas restantes, tanto en visión lejana, como en visión próxima. En el caso de presentarse heteroforias o heterotropías, se midió su cuantía con la barra de prismas de mano.

En pacientes incapaces de fijar en el cover test, la desviación se midió centrando los reflejos corneales con prismas usando la técnica modificada de Krismsky.

#### **4.5. Determinación de la PIO**

En todas y cada una de las medidas de la PIO, se usó el tonómetro de Goldmann. Esta medida siempre se realizó previa a la gonioscopía y a la dilatación pupilar. Todas las medidas se realizaron de forma enmascarada (un médico especialista (JGF, JMM y CMH) realizaba la medida de la PIO, mientras que un técnico enmascarado (RSJ) al tratamiento recogía el valor de la PIO) para asegurar la imparcialidad en la medida.

Cada medida de la PIO se tomó dos veces y se anotó la media en el caso en el que la diferencia entre ambas fuese menor o igual a 2 mmHg. En caso contrario, se tomó una tercera medida y se anotó el valor de la mediana entre las tres medidas.

**PIO DIURNA:** Para determinar la PIO diurna, en las visitas basal y 12 meses se tomó la medida a las  $9 \pm 1$ h am,  $12 \pm 1$ h pm y  $4 \pm 1$ h pm. La media de estas tres medidas es el valor considerado PIO diurna.

Durante la visita basal, el médico especialista decidió cual sería el valor de “*PIO postoperatoria intervencional*”, sobre la cual se basaría para reintroducir tratamiento hipotensor, o realizar una intervención física:

- PIO intervencional por defecto: PIO mayor de 21 mmHg (o mayor que la PIO preoperatoria medicada, si esta era menor de 21 mmHg).
- PIO intervencional alternativa: PIO elegida por el médico especialista.

En todos los casos se eligió la PIO intervencional por defecto, salvo en 5 pacientes, cuya PIO basal medicada se encontraba por encima de 21 mmHg, por lo que se eligió una PIO intervencional alternativa de 16 mmHg.

Antes de reintroducir ningún tipo de tratamiento hipotensor, se comprobó, con medidas separadas 1 semana en el tiempo, que era necesario tratar en base a la PIO postoperatoria intervencional.

#### **4.6. Exploración del fondo de ojo**

La exploración del fondo de ojo se realizó bajo dilatación pupilar (Colircusí Tropicamida 1%, Alcon Cusí SA, Barcelona), con lámpara de hendidura (SL-D701, Topcon Healthcare, Madrid, España) y lente de Volk de 90D. Se evaluó el aspecto del nervio óptico, mácula, vasos sanguíneos y periferia en base a la indicación de glaucoma definida en los criterios de inclusión. Se realizó y documentó una medida vertical de la relación excavación-papila (E/P). Las imágenes del nervio óptico se realizaron usando la tomografía de coherencia óptica Spectralis (Heidelberg Engineering Inc., Massachusetts, USA) o un retinógrafo no midriático Canon CR-DGi (Canon Inc., Tokio, Japón).

La exploración se realizó acorde con el calendario de visitas, así como cuando a criterio del investigador fue necesario, como en presencia de algún efecto adverso.

#### **4.7. Gonioscopía**

La gonioscopia se realizó como parte de la visita basal, para identificar cualquier SAP, dispersión de pigmento o anomalía angular que contraindicase la implantación del dispositivo.

Se usó la lente de tres espejos de Volk de 20D para visualizar y gradar el ángulo en los cuatro cuadrantes según la escala de Shaffer:

- Grado 4: muy abierto ( $35^{\circ}$ - $45^{\circ}$ ).
- Grado 3: moderadamente abierto ( $25^{\circ}$ - $34^{\circ}$ ).
- Grado 2: moderadamente estrecho ( $20^{\circ}$ ).
- Grado 1: muy estrecho ( $10^{\circ}$ ).
- Grado 0: cerrado ( $0^{\circ}$ ).

#### **4.8. Paquimetría**

La paquimetría se determinó mediante el paquímetro ultrasónico PachMATE 2 (DGH Technology, Exton, Pensilvania), para determinar el espesor corneal central acorde con los criterios de inclusión. Se realizaron 3 medidas y se recogió la media entre ellas.

#### **4.9. Biomicroscopía especular**

A cada sujeto se le realizó una biomicroscopía especular para determinar la densidad endotelial central, acorde con los criterios de inclusión. Esta medida se realizó siempre después de la gonioscopía.

Para ello, se usó el microscopio especular Konan CellChek SL (Konan Medical USA Inc, Irvine, California), siguiendo las indicaciones del fabricante para una correcta medida. Se realizaron tres medidas en cada ojo del paciente y se tomó como valores de densidad endotelial central, área medida, hexagonalidad y coeficiente de varianza, la media entre las tres medidas arrojadas por el instrumento mediante su análisis automático. En los casos en los que se observó un análisis erróneo del instrumento, se corrigió manualmente para obtener un valor fiable.

#### **4.10. Cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L**

Para documentar la salud general del paciente, se realizó en las visitas seleccionadas el cuestionario de calidad de vida ocular EQ-5D-5L. Este cuestionario, junto al de síntomas oculares, se usó para comparar el estado de salud general del paciente como resultado de la cirugía. Se ha usado este cuestionario en base a la bien documentada historia de su uso, y por la relativa facilidad para completarlo. Este cuestionario consta de 2 partes: el sistema descriptivo EQ-5D-5L y la escala visual análoga EQ-VAS.

El sistema descriptivo comprende 5 dimensiones: movilidad, auto cuidado, actividades cotidianas, dolor/molestias y ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene 5 niveles: sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas severos o imposibilidad. Al paciente se le pide que evalúe su estado de salud seleccionando el nivel más apropiado dentro de cada dimensión.

En la escala visual análoga EQ-VAS, se le pide al paciente que puntúe de 0 a 100 su salud en el momento de la realización del cuestionario, siendo 0 muy mala y 100 muy buena.

#### **4.11. Cuestionario de síntomas oculares QOL**

Este cuestionario se usó para evaluar la función visual y los efectos locales relacionados con la cirugía, y deriva del usado en el CITGS (376).

El cuestionario consta de 18 ítems, 11 relacionados con la función visual, y 7 relacionados con síntomas oculares, que han sido extraídos del cuestionario SIG y GHPI de 43 ítems usado en el CITGS.

Los ítems relacionados con la función visual incluyen problemas de salud y síntomas relacionados con el glaucoma como enfermedad, independientemente de los tratamientos o efectos secundarios (visión borrosa, dificultad visual en sitios oscuros, problemas en la percepción de las distancias, etc.).

Los ítems relacionados con los síntomas oculares, incluyen problemas como irritación, ojo rojo, lagrimeo, etc. Estos ítems evalúan el impacto de la cirugía sobre los síntomas oculares y su evolución en el tiempo.

## 5. IMPLANTE PRESERFLO™ MICROSHUNT

El material biocompatible de construcción del Preserflo™ es el poly (estireno-b-isobutileno-b-estireno). El diámetro externo del implante es de 350 micras, con una longitud de aproximadamente 8,5 mm y un diámetro interno de 70 micras, con dos aletas planas que facilitan su anclaje escleral e impiden que el dispositivo se desplace. La punta es de aproximadamente 1 mm de ancho, y del mismo grosor que el resto del tubo (Imagen 21).

Está diseñado para que el humor acuoso fluya a su través desde la cámara anterior a una ampolla de filtración creada bajo la conjuntiva/Tenon. El flujo del humor acuoso es controlado por el diámetro y la longitud del tubo, que no dispone de dispositivos valvulares y no depende de la tensión de las suturas. Se requiere una presión mínima de 5 mmHg para el paso del humor acuoso a través del dispositivo, y existe una relación lineal entre la presión y el flujo del acuoso a través de su luz.

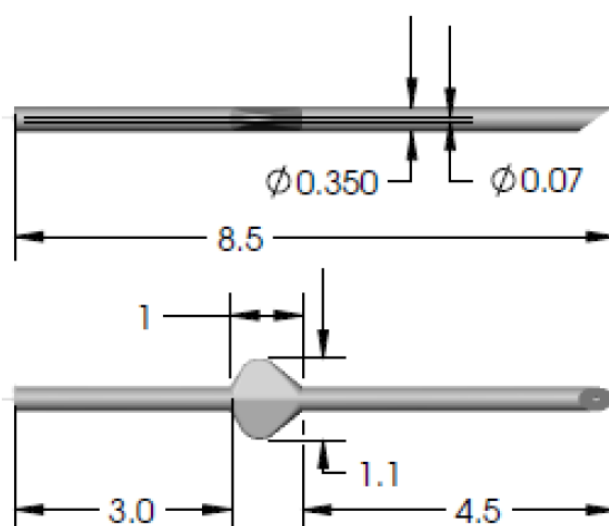


Imagen 21: Diseño del implante Preserflo™ Microshunt

El kit quirúrgico estéril consta de los siguientes elementos:

- Cuchillete angulado: se usa para crear un bolsillo escleral de 1x1 mm para posicionar la aleta del Preserflo™ durante el proceso de inserción.
- Marcador escleral y rotulador morado: se usa para marcar un punto en la esclera a 3 mm del limbo, donde se insertará el cuchillete angulado.
- Aguja de 25G: se usa para crear el canal hacia la cámara anterior, realizando una bisectriz del ángulo iridocorneal.
- Mitomicina C: bajo el nombre comercial Mitosol®, se ha de recomponer, siguiendo las instrucciones del fabricante, los 2 ml necesarios de mitomicina C al 0,02% de concentración.

## 6. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La intervención quirúrgica fue realizada siempre por los mismos cirujanos (Prof. Julián García Feijoo, Dr José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella y Dra. Carmen Méndez Hernández), con amplia experiencia en cirugía de glaucoma y previo entrenamiento del procedimiento.

La cirugía se realizó con anestesia tópica (oxibuprocana 0.40% y tetracaína 0.10%, Anestésico Doble, Alcon Cusi, Barcelona, España).

Todos los procedimientos quirúrgicos se grabaron en vídeo previo consentimiento del paciente, para su posterior análisis en caso de complicación intraoperatoria.

El procedimiento a seguir en todas las cirugías fue (382):

1. Revisar el embalaje del implante para detectar posibles daños que comprometan la esterilidad. Una vez abierto, humedecer el Preserflo™ con una solución salina equilibrada. Por indicación del fabricante, queda terminantemente prohibido cualquier tipo de modificación en el implante (acortamiento), para garantizar un correcto funcionamiento.
2. Reconstitución del volumen necesario de mitomicina C según las instrucciones del fabricante.

3. Una vez preparado el campo quirúrgico sobre el ojo a intervenir, se realiza la disección conjuntival/sub-Tenon en base fornix, creando un bolsillo conjuntival de 90 a 120° y una profundidad de al menos 8 mm, siguiendo la técnica de Peng Khaw (383).
4. Se aplica la mitomicina C en el bolsillo creado, introduciendo cuatro esponjas impregnadas en la mitomicina C previamente preparada. Se mantienen durante 2 minutos en el espacio subconjuntival (empezando a contar el tiempo desde la introducción de la última almohadilla), asegurándose que el borde anterior del bolsillo no está en contacto con la mitomicina. Pasado este tiempo, se procede a la retirada de las esponjas y se lava con abundante solución salina equilibrada la conjuntiva y esclera (al menos 20 ml) para retirar los restos de la mitomicina.
5. Se señala un punto a 3 mm del limbo en la zona donde se va a introducir el implante, usando el rotulador y marcador incluidos en el kit. Si hay vasos sangrantes en la zona se procede a su cauterización, si no, no es necesario.
6. En el punto señalado, se introduce el cuchillete angulado, creando un pequeño bolsillo lo suficientemente grande como para que solo se pueda introducir el implante hasta la aleta.
7. Con la aguja de 25G, se crea un túnel hacia la cámara anterior desde el bolsillo escleral creado hasta el ángulo, justo por encima del iris.
8. Se introduce el Preserflo™ con la boca biselada hacia la córnea en el túnel creado, manteniéndolo paralelo a la esclera y hasta la aleta del implante. Si no queda bien posicionado tras varios intentos, debemos asegurarnos de que el túnel está abierto, usando la aguja de 25G de nuevo en el mismo lugar. Si al volver a intentarlo no resulta viable, se puede realizar un nuevo túnel junto al primero, realizando los mismos pasos previos.
9. Una vez que el implante está bien posicionado, se comprueba el flujo a su través y que la boca del implante no contacta con el endotelio corneal o iris.
10. Se introduce el extremo final del implante bajo el bolsillo subconjuntival/sub-Tenon, asegurándose de que no quede envuelto en la Tenon.

11. Se cierra el bolsillo subconjuntival/sub-Tenon en limbo, usando Nylon de 10/0, realizando una sutura continua. Una vez finalizada, se comprueba que no existen fugas y que los extremos del implante están bien posicionados.
12. Finalmente, se aplica tratamiento antibiótico según protocolo (Cefuroxima intracamerular).

## **7. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO**

Tras la cirugía, los pacientes fueron instruidos en el tratamiento post-operatorio a seguir. Las primeras 24 horas se mantuvo oclusión con vendaje compresivo, similar al utilizado en otras cirugías filtrantes. Tras la primera revisión se procedió a comenzar con el tratamiento postoperatorio standard establecido por protocolo:

- Oftalmolosa Cusí Dexametasona Pomada oftálmica (Alcon Cusí, Barcelona, España), en el ojo operado, una gota del tamaño de un grano de arroz al acostarse, durante una semana.
- Tobradex colirio en suspensión (Dexametasona 1 mg/ml +Tobramicina 3mg/ml, Alcon Cusí, Barcelona, España), en el ojo operado, en la siguiente pauta:
  - Semanas 1-4: una gota cuatro veces al día
  - Semanas 5-8: una gota dos veces al día
  - Semanas 9-12: una gota una vez al día, y suspender.

Para pacientes con intolerancia a cualquiera de los medicamentos anteriores, se aplicó Vigamox colirio en solución (Moxifloxacino hidrocloreuro 5mg/ml, Alcon Cusí, Barcelona, España), en pauta descendente similar a la del Tobradex.

Durante el primer mes, se incrementa el uso de Tobradex/Vigamox a más de 4 veces al día, si precisa, a juicio del cirujano.

Todas las revisiones postoperatorias fueron realizadas por el mismo explorador, el autor de esta tesis doctoral, supervisado por los cirujanos que realizaron la intervención que además tomaron la PIO con tonómetro de aplanación.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el desarrollo de esta tesis se diseña una base de datos con el programa informático Microsoft Excel 2011 para Mac, en las que se registran todas las variables estudiadas.

Para realizar los cálculos estadísticos, se procede a exportar la base de datos al programa SPSS 28.0.1 para Mac (SPSS Inc., IBM company, Chicago, USA).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico en caso de asimetría.

Para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas basales y los endpoints se emplea el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para evaluar las diferencias en las variables cuantitativas se emplea el test de la t de Student.

Se ajustan modelos de regresión logística para evaluar los factores basales de las variables de resultado. Se consideraron las variables que en el análisis univariado presentaron  $p < 0,05$  en los contrastes de hipótesis. Se presentan las odds ratio ajustadas junto a sus IC 95%.

Los parámetros del modelo logístico jerárquico ajustado se estiman con el método de máxima verosimilitud.

En todos los casos se comprueba la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrasta la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechaza la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0,001.

# RESULTADOS



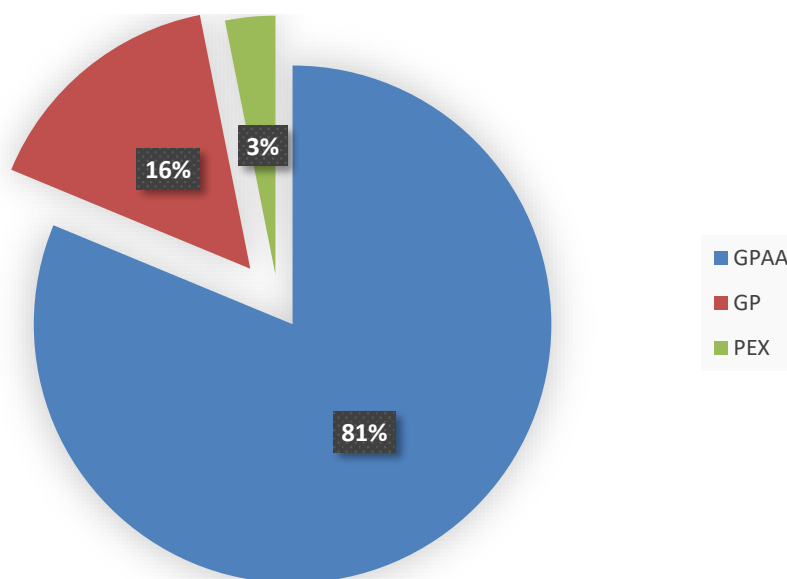
## 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

32 ojos de 29 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mayoría de los pacientes, 28 eran de raza caucásica, y uno era de raza africana. Todos ellos cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, a excepción de dos ojos de dos pacientes que no cumplieron el criterio de inclusión nº 3a, y uno que no cumplió el criterio de inclusión nº 2. A ambos se les realizó el implante del dispositivo en el ojo contralateral incluido en el estudio, dados los buenos resultados obtenidos en el primer ojo. Los resultados obtenidos en ambos ojos fueron incluidos en el análisis estadístico de este estudio.

13 de los 29 pacientes eran hombres (44,8%) y 16 eran mujeres (55,2%). La edad media de los participantes en el estudio fue de  $65,47 \pm 11,91$  años (rango 44-85).

Se incluyeron en el análisis estadístico 15 ojos derechos (46,9%) y 17 ojos izquierdos (53,1%).

En cuanto al tipo de glaucoma que presentaban los pacientes, 26 ojos tenían GPAA (81,3%), 5 tenían glaucoma pigmentario (15,6%) y uno tenía glaucoma pseudoexfoliativo (3,1%) (Gráfica 1).



Gráfica 1: Tipos de glaucoma incluidos en el estudio

Sobre el estado del cristalino, 19 de los 32 ojos eran fásquicos (59,4%), mientras que los 13 ojos restantes eran pseudofásquicos (40,6%).

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 24 meses. De los 32 ojos, la mayoría, 31, fueron evaluados en la visita programada de los 24 meses. Solo un ojo de los 32 evaluados no completó las visitas hasta el mes 24 ya que a los 12 meses del implante hubo de ser reintervenido explantándose el dispositivo.

En la visita de los 36 meses, 27 de los 32 ojos fueron evaluados (84,4%). En este punto del estudio hubo 7 pérdidas de seguimiento, una de las cuales fue debida a problemas de salud que dificultaban acudir a las visitas programadas. A los 48 meses de seguimiento, 24 de los 32 ojos fueron evaluados (75%) y a los 60 meses, 22 ojos (68,75%). Los ojos no evaluados en estas dos últimas visitas, lo fueron por pérdidas de seguimiento (Tabla 1).

<b>Número de pacientes</b>	29	<b>Ojo</b>	
<b>Número de ojos</b>	32	Derecho	15
<b>Edad media ± DE (años)</b>	65,47 ± 11,91	Izquierdo	17
<b>Sexo</b>		Fásquico	19
Hombre	13	Pseudofásquico	13
Mujer	16	<b>Seguimiento</b>	
<b>Tipo de glaucoma</b>		24 meses	31
GPAA	26	36 meses	27
GP	5	48 meses	24
PEX	1	60 meses	22

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio

## 2. CIRUGÍA

El implante del dispositivo Preserflo™ MicroShunt fue realizado por tres cirujanos con amplia experiencia en cirugía de glaucoma. EL cirujano número 1 realizó el 40,6% de las cirugías (13 ojos), el cirujano número 2 realizó el 43,8% de las cirugías (14 ojos) y el cirujano número 3 realizó el 15,6% de las cirugías (5 ojos).

En 31 ojos (96,9%) no hubo acontecimientos adversos intraoperatorios, mientras que en 1 ojo (3,1%) se produjo un colapso de la cámara anterior durante la cirugía, que se resolvió durante la misma intervención.

La mayoría de los dispositivos fueron implantados en el cuadrante temporal superior. 17 de los 32 dispositivos, (53,1%) fueron implantados a la 1h, 14 (43,8%) fueron situados a las 11h, y el implante restante (3,1%) fue situado a las 10h.

En el 15,6% de las cirugías (5 ojos) fueron necesarios 2 intentos para introducir el dispositivo correctamente, mientras que en el 84,4% restante (27 ojos) fueron posicionados correctamente en el primer y único intento.

(Tabla 2).

En el 100% de las cirugías se comprobó que el dispositivo funcionaba correctamente, mediante visualización directa del drenaje espontáneo del humor acuoso por el extremo distal del implante o bien realizando contrapresión o canalizando el tubo de drenaje con una cánula de 23 G e inyección de BSS en cámara anterior, antes de proceder a la sutura de la conjuntiva.

Cirujano		Localización	
1	13 ojos	1h	17 ojos
2	14 ojos	11h	14 ojos
3	5 ojos	10h	1 ojo
Efectos adversos		Intentos	
Ninguno	31 ojos	1	27 ojos
Colapso CA	1 ojo	2	5 ojos
10h	1 ojo		

Tabla 2: Características relacionadas con la cirugía

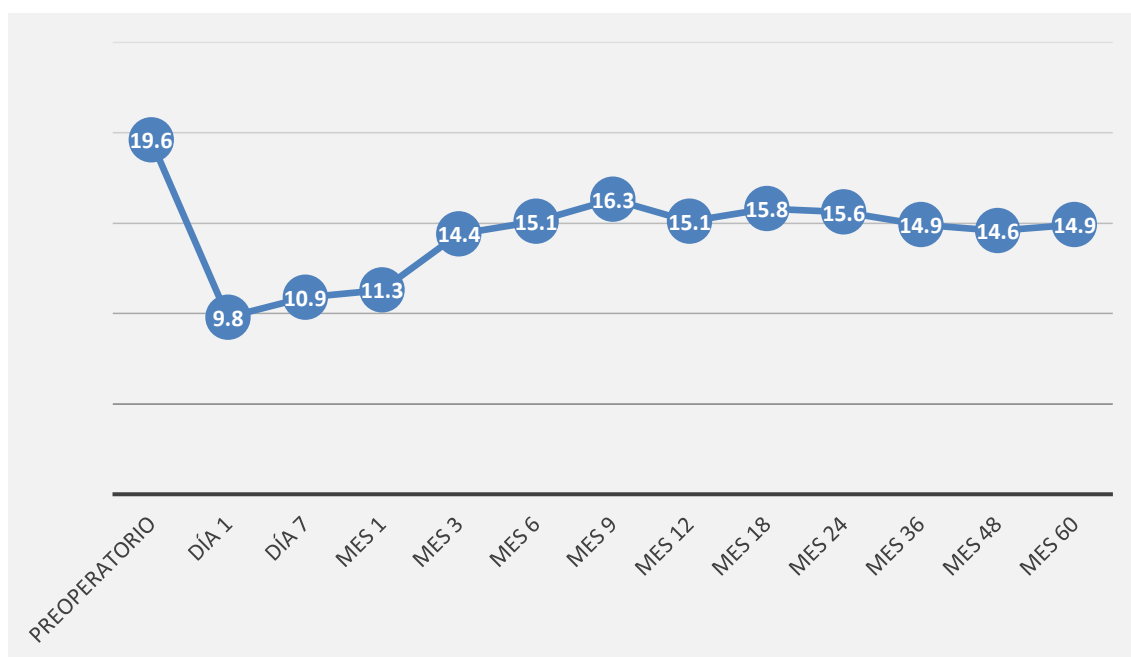
### 3. PRESIÓN INTRAOCULAR

La PIO media medida en la visita basal preoperatoria fue de  $19,6 \pm 3,2$  mmHg. A los 60 meses de seguimiento, la PIO media se redujo hasta  $14,9 \pm 3,1$  mmHg

(Tabla 3) (Gráfica 2), por lo que se produjo un descenso estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ). La reducción media al final del estudio fue de  $4,17 \pm 4,66$  mmHg.

Visita	N	Media (mmHg)	Desviación estándar	Mínimo (mmHg)	Máximo (mmHg)
<b>Preoperatorio</b>	32	19,6	3,2	14,0	28,0
<b>Día 1</b>	29	9,8	3,2	5,5	18,0
<b>Día 7</b>	32	10,9	4,0	5,0	19,5
<b>Mes 1</b>	32	11,3	3,6	6,5	21,0
<b>Mes 3</b>	32	14,4	4,5	8,0	30,0
<b>Mes 6</b>	32	15,1	3,5	9,0	24,0
<b>Mes 9</b>	14	16,3	4,0	9,5	24,0
<b>Mes 12</b>	32	15,1	2,7	10,0	21,0
<b>Mes 18</b>	29	15,8	3,0	10,0	22,5
<b>Mes 24</b>	31	15,6	3,5	10,0	24,0
<b>Mes 36</b>	27	14,9	4,5	8,0	28,0
<b>Mes 48</b>	24	14,6	3,1	9,0	20,0
<b>Mes 60</b>	21	14,9	3,1	9,0	24,0

Tabla 3: PIO media en las distintas visitas

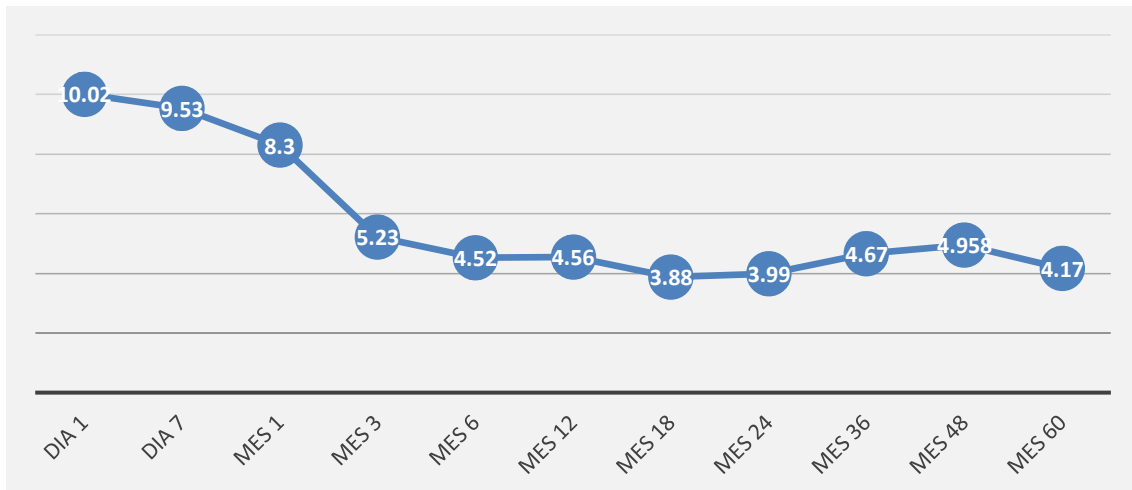


Gráfica 2: Representación de la PIO media en las distintas visitas

En la tabla 4 se presentan los valores de descenso medio de PIO respecto a la visita preoperatoria. Los valores determinados en las visitas intermedias se representan en la gráfica 3.

Visita	N	Diferencia de medias (mmHg)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Día 1	29	10,02	3,74	8,60	11,44	<0,001
Día 7	32	9,53	4,08	8,06	11,00	<0,001
Mes 1	32	8,30	4,25	6,77	9,83	<0,001
Mes 3	32	5,23	5,58	3,22	7,25	<0,001
Mes 6	32	4,52	3,42	3,29	5,75	<0,001
Mes 12	32	4,56	4,25	3,03	6,10	<0,001
Mes 18	29	3,88	3,38	2,59	5,17	<0,001
Mes 24	31	3,99	4,14	2,47	5,51	<0,001
Mes 36	27	4,67	4,38	2,93	6,40	<0,001
Mes 48	24	4,958	3,99	3,27	6,64	<0,001
Mes 60	21	4,17	4,66	2,04	6,29	<0,001

Tabla 4: Diferencia de PIO media respecto a la preoperatoria en las distintas visitas

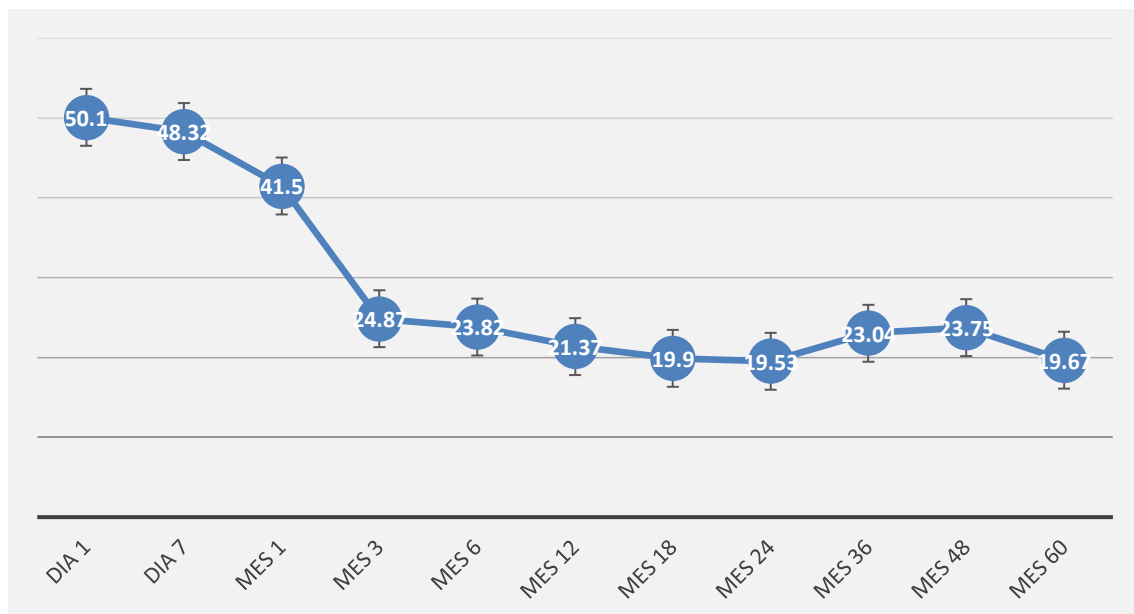


Gráfica 3: Representación de la diferencia de PIO media respecto a la preoperatoria en las distintas visitas

En la tabla 5 se presenta el porcentaje medio del cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria. Los valores medios de PIO se representan en la gráfica 4

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
<b>Día 1</b>	29	50,10	14,53	44,58	55,63	<0,001
<b>Día 7</b>	32	48,32	20,07	41,08	55,55	<0,001
<b>Mes 1</b>	32	41,50	19,34	34,53	48,48	<0,001
<b>Mes 3</b>	32	24,87	26,92	15,16	34,57	<0,001
<b>Mes 6</b>	30	23,82	16,62	17,61	30,02	<0,001
<b>Mes 12</b>	32	21,37	18,78	14,60	28,15	<0,001
<b>Mes 18</b>	27	19,90	16,29	13,45	26,34	<0,001
<b>Mes 24</b>	30	19,53	20,37	11,92	27,14	<0,001
<b>Mes 36</b>	27	23,04	22,14	14,28	31,80	<0,001
<b>Mes 48</b>	24	23,75	19,15	15,67	31,84	<0,001
<b>Mes 60</b>	21	19,67	22,88	9,25	30,08	<0,001

Tabla 5: Porcentaje medio de cambio de la PIO respecto a la preoperatoria



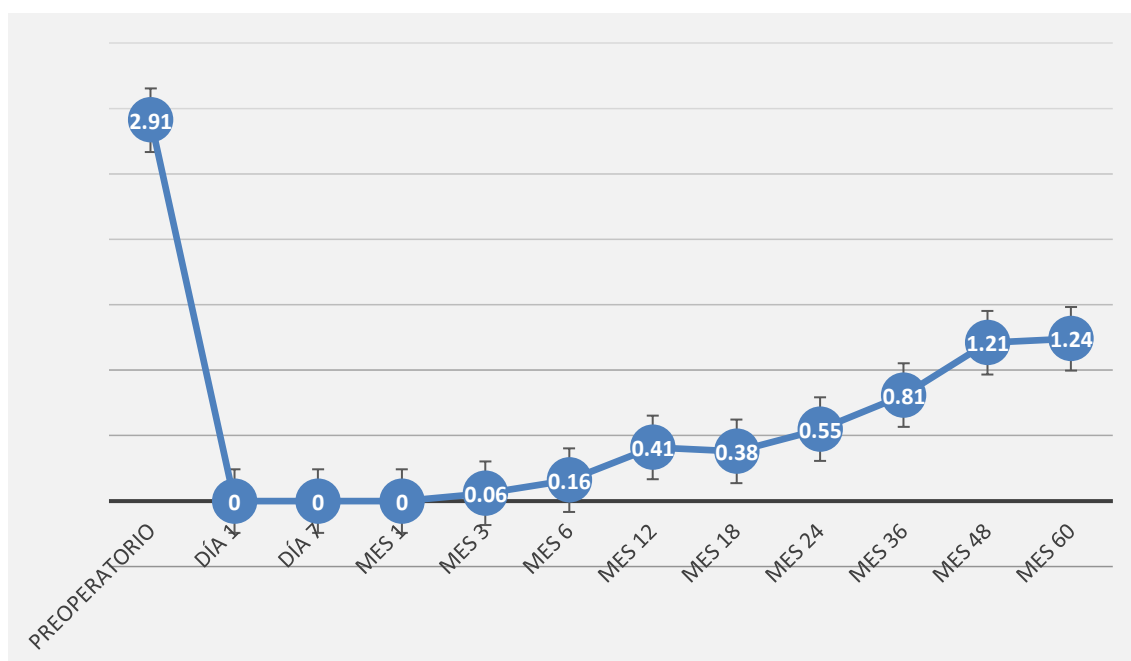
Gráfica 4: Representación del porcentaje medio de cambio de la PIO respecto a la preoperatoria

#### 4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR

El número medio de colirios hipotensores oculares empleado en el momento de la visita preoperatoria fue de  $2,91 \pm 0,89$  (rango 1-4). Al final del seguimiento, mes 60, el número de fármacos antiglaucomatosos empleado fue de  $1,24 \pm 1,18$  (Tabla 6) (Gráfica 5), lo que supone un descenso medio estadísticamente significativo de  $1,57 \pm 1,33$  ( $p < 0,001$ ).

Visita	N	Media (nº colirios)	Desviación estándar	Mínimo (nº colirios)	Máximo (nº colirios)
<b>Preoperatorio</b>	32	2,91	0,89	1	4
<b>Día 1</b>	32	0,00	0,00	0	0
<b>Día 7</b>	32	0,00	0,00	0	0
<b>Mes 1</b>	32	0,00	0,00	0	0
<b>Mes 3</b>	31	0,06	0,36	0	2
<b>Mes 6</b>	32	0,16	0,45	0	2
<b>Mes 12</b>	32	0,41	0,76	0	3
<b>Mes 18</b>	29	0,38	0,73	0	2
<b>Mes 24</b>	31	0,55	0,89	0	3
<b>Mes 36</b>	27	0,81	1,04	0	3
<b>Mes 48</b>	24	1,21	1,25	0	3
<b>Mes 60</b>	21	1,24	1,18	0	3

Tabla 6: Media de colirios hipotensores en cada visita

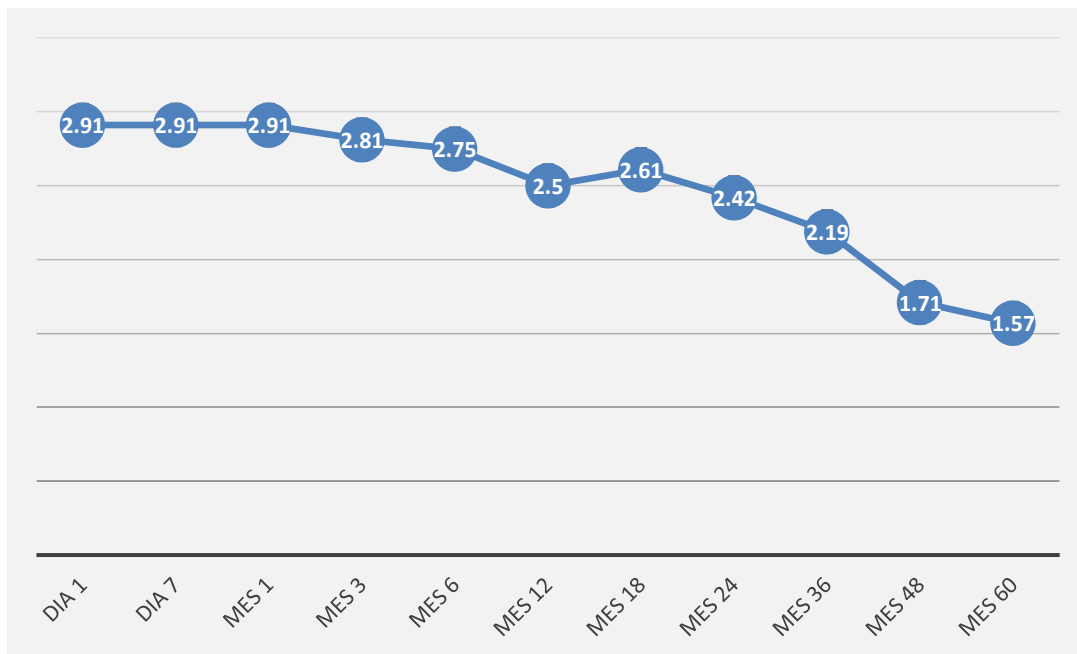


Gráfica 5: Representación de la media de colirios hipotensores en cada visita

En la tabla 7 se presentan los valores de descenso medio respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 6.

Visita	N	Diferencia de medias (nº colirios)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Dia 1	29	2,91	0,890	2,58	3,23	<0,001
Dia 7	32	2,91	0,890	2,58	3,23	<0,001
Mes 1	32	2,91	0,890	2,58	3,23	<0,001
Mes 3	32	2,81	1,03	2,44	3,18	<0,001
Mes 6	32	2,75	0,95	2,41	3,09	<0,001
Mes 12	32	2,50	1,14	2,09	2,91	<0,001
Mes 18	29	2,61	0,95	2,26	2,96	<0,001
Mes 24	31	2,42	0,96	2,07	2,77	<0,001
Mes 36	27	2,19	1,21	1,71	2,66	<0,001
Mes 48	24	1,71	1,37	1,13	2,29	<0,001
Mes 60	21	1,57	1,33	0,97	2,17	<0,001

Tabla 7: Descenso medio de colirios hipotensores de cada visita respecto a la preoperatoria

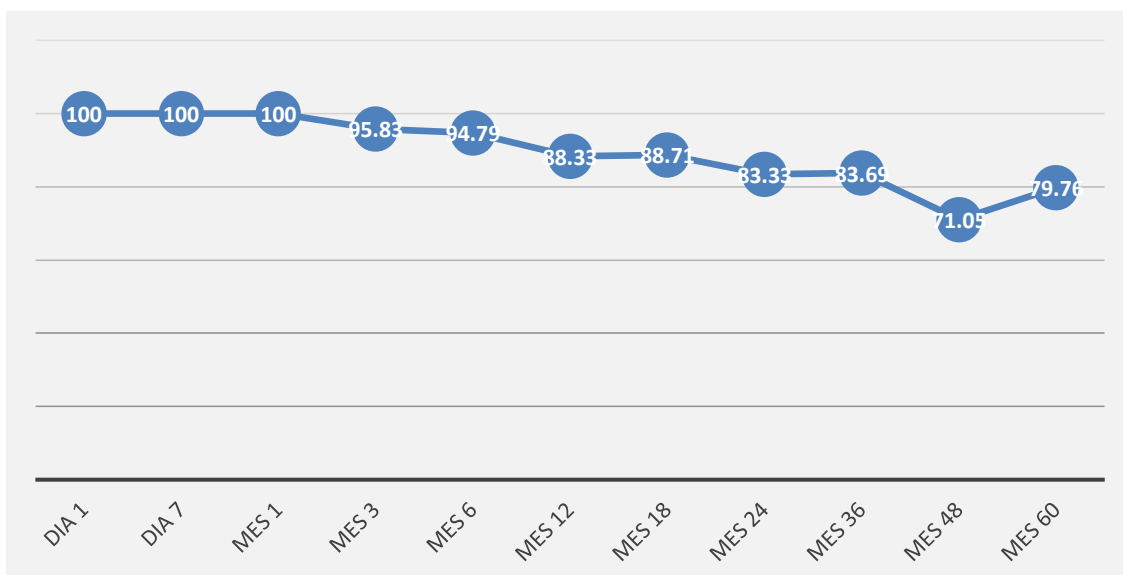


Gráfica 6: Representación del descenso medio de colirios hipotensores de cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 8 se presenta el porcentaje medio de reducción de colirios hipotensores respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 7.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Día 1	32	100,00	0,00	--	--	<0,001
Día 7	32	100,00	0,00	--	--	<0,001
Mes 1	32	100,00	0,00	--	--	<0,001
Mes 3	32	95,83	18,45	89,18	102,49	<0,001
Mes 6	32	94,79	15,37	89,245	100,33	<0,001
Mes 12	30	88,33	22,91	79,78	96,89	<0,001
Mes 18	31	88,71	21,68	80,76	96,66	<0,001
Mes 24	31	83,33	25,91	73,83	92,84	<0,001
Mes 36	23	83,69	25,06	72,86	94,53	<0,001
Mes 48	19	71,05	41,42	51,09	91,02	<0,001
Mes 60	14	79,76	26,50	64,46	95,06	<0,001

Tabla 8: Porcentaje medio de reducción de colirios hipotensores respecto a la visita preoperatoria



Gráfica 7: Representación del porcentaje medio de reducción de colirios hipotensores respecto a la visita preoperatoria

## 5. TASA DE ÉXITO

Como se ha señalado en el apartado anterior, durante la visita basal, el médico especialista decidió cual sería el valor de “PIO postoperatoria intervencional”, sobre la cual se basaría para reintroducir tratamiento hipotensor, o realizar una reintervención

- PIO intervencional por defecto: PIO mayor de 21 mmHg (o mayor que la PIO preoperatoria medicada, si esta era menor de 21 mmHg).
- PIO intervencional alternativa: PIO elegida por el médico especialista en base al campo visual y estado del nervio óptico.

En todos los casos se eligió la PIO intervencional por defecto, salvo en 5 pacientes, cuya PIO basal medicada se encontraba por encima de 21 mmHg, por lo que se eligió una PIO intervencional alternativa de 16 mmHg.

Para analizar los resultados sobre la tasa de éxito del implante, se han determinado los siguientes criterios de éxito (384) y fracaso tras la cirugía:

1. Éxito relativo:  $PIO \leq 18$  mmHg o una reducción  $\geq 20\%$  con tratamiento tópico hipotensor.
2. Éxito absoluto:  $PIO \leq 18$  mmHg o una reducción  $\geq 20\%$  sin tratamiento tópico hipotensor.
3. Fracaso relativo:  $PIO \geq 18$  mmHg o una reducción  $\leq 20\%$  con o sin tratamiento tópico hipotensor.

En la tabla 9 se presenta el número de pacientes y porcentaje que cumplen los criterios de éxito y fracaso en cada visita hasta el final del seguimiento. Los porcentajes se representan en la gráfica 8

Visita	N	Éxito Relativo	Éxito Absoluto	Fracaso relativo
<b>Día 1</b>	29	0 (0%)	29 (100%)	0 (0%)
<b>Día 7</b>	32	0 (0%)	30 (93,75%)	2 (6,25%)
<b>Mes 1</b>	32	0 (0%)	30 (93,75%)	2 (6,25%)
<b>Mes 3</b>	32	1 (3,125%)	29 (90,625%)	2 (6,25%)
<b>Mes 6</b>	32	4 (12,5%)	24 (75,0%)	4 (12,5%)
<b>Mes 12</b>	32	7 (21,875%)	23 (71,875%)	2 (6,25%)
<b>Mes 18</b>	29	7 (24,14%)	20 (68,96%)	2 (6,90%)
<b>Mes 24</b>	31	8 (25,81%)	21 (67,74%)	2 (6,45%)
<b>Mes 36</b>	27	11 (40,74%)	14 (51,85%)	2 (7,41%)
<b>Mes 48</b>	24	13 (54,17%)	10 (41,67%)	1 (4,16%)
<b>Mes 60</b>	21	12 (57,14%)	8 (38,09%)	1 (4,77%)

Tabla 9: Tasas de éxito en las distintas visitas

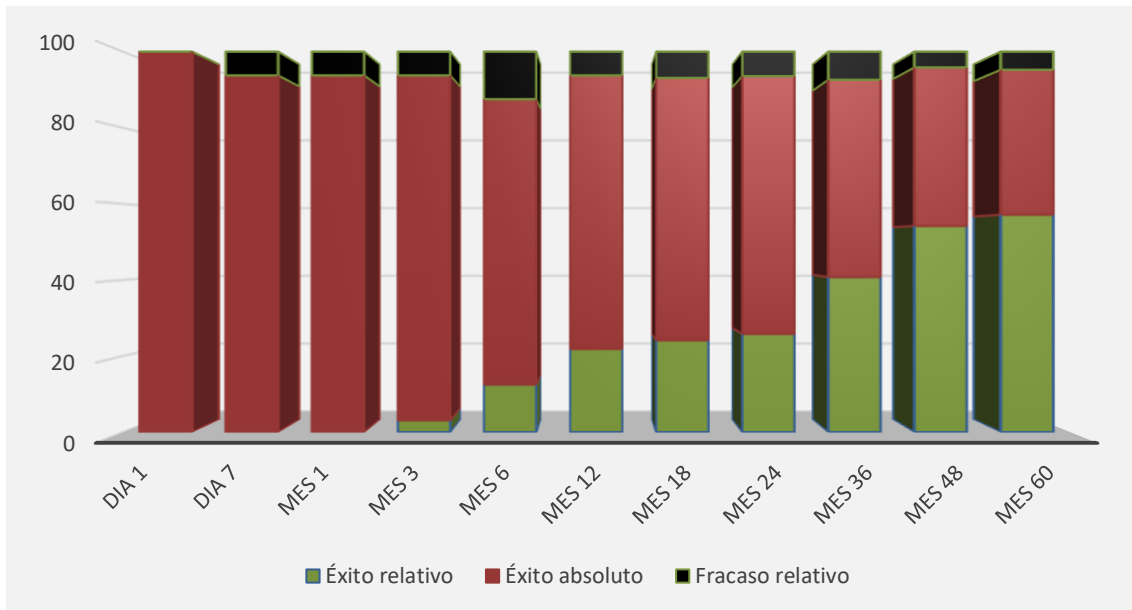


Gráfico 8: Representación de las tasas de éxito en las distintas visitas

## 6. AGUDEZA VISUAL

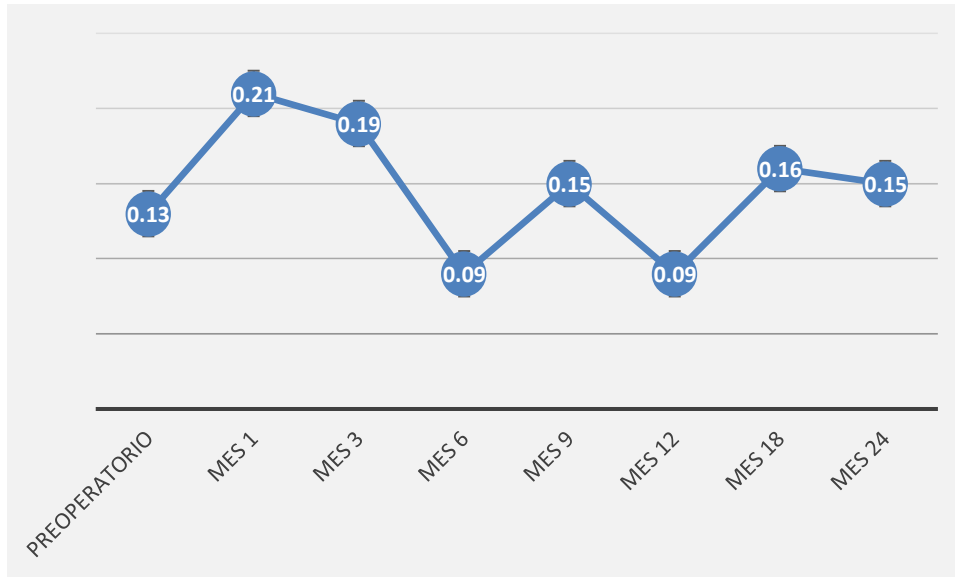
En este apartado se analiza la agudeza visual de los pacientes fáquicos y pseudofáquicos, para determinar si hay diferencias significativas entre ambos grupos.

### a. Pacientes fáquicos

Para los pacientes fáquicos, la AV LogMAR media en la visita preoperatoria fue de  $0,13 \pm 0,15$ . Al final del seguimiento, la AV media fue de  $0,15 \pm 0,18$  (Tabla 10) (Gráfica 9), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $0,01 \pm 0,18$  ( $p=0,375$ ).

Visita	N	Media (LogMAR)	Desviación estándar	Mínimo (LogMAR)	Máximo (LogMAR)
<b>Preoperatorio</b>	19	0,13	0,15	0,00	0,44
<b>Mes 1</b>	18	0,21	0,19	0,00	0,68
<b>Mes 3</b>	19	0,19	0,17	0,00	0,60
<b>Mes 6</b>	19	0,09	0,13	-0,14	0,36
<b>Mes 9</b>	10	0,15	0,12	0,00	0,36
<b>Mes 12</b>	19	0,09	0,15	-0,12	0,50
<b>Mes 18</b>	18	0,16	0,15	-0,14	0,60
<b>Mes 24</b>	19	0,15	0,18	-0,18	0,68

Tabla 10: AV media en pacientes fáquicos en cada visita

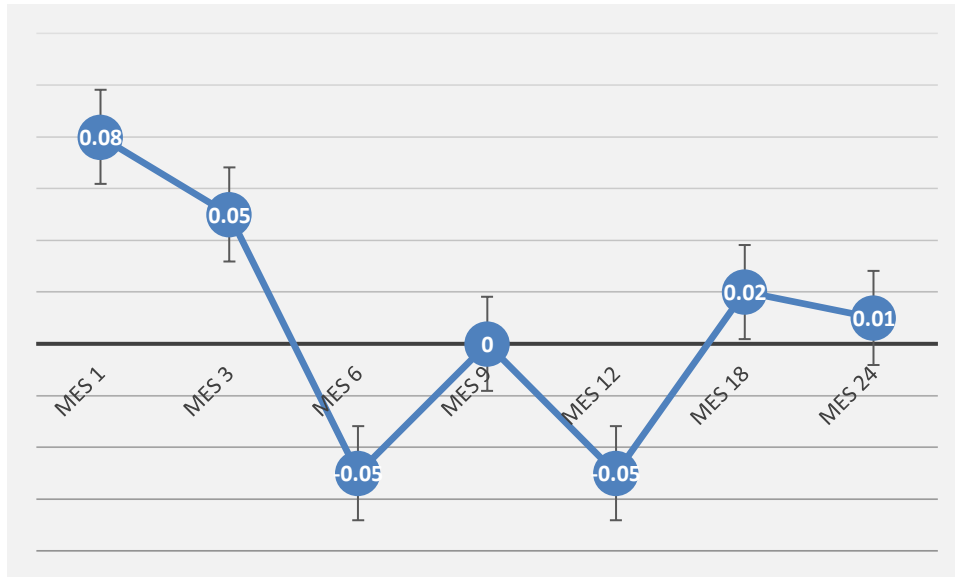


Gráfica 9: Representación de la AV media en pacientes fáquicos en cada visita

En la tabla 11 se presentan los valores de cambios medios en la agudeza visual respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica10.

Visita	N	Diferencia de medias (LogMAR)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	18	0,08	0,19	-0,02	0,18	0,049
Mes 3	19	0,05	0,15	-0,02	0,12	0,080
Mes 6	19	-0,05	0,15	-0,12	0,02	0,095
Mes 9	10	0,00	0,13	-0,10	0,09	0,463
Mes 12	19	-0,05	0,14	-0,12	0,02	0,079
Mes 18	18	0,02	0,16	-0,06	0,10	0,290
Mes 24	19	0,01	0,18	-0,07	0,10	0,375

Tabla 11: Cambio medio de AV en pacientes fáquicos en cada visita respecto a la preoperatoria



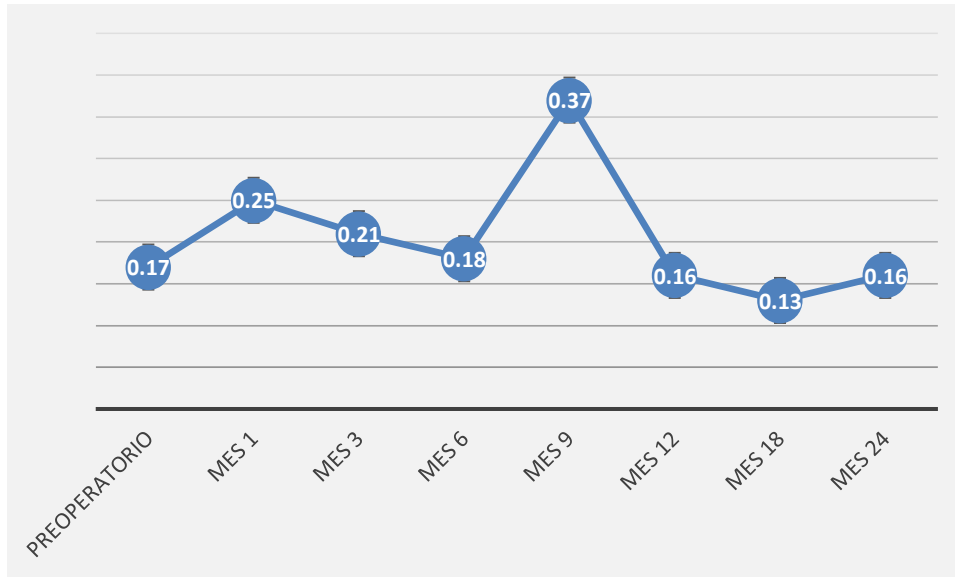
Gráfica 10: Representación del cambio medio de AV en pacientes fáquicos en cada visita respecto a la preoperatoria

### b. Pacientes pseudofáquicos

En los pacientes pseudofáquicos, la AV LogMAR media en la visita preoperatoria fue de  $0,17 \pm 0,17$ . Al final del seguimiento, la AV media fue de  $0,16 \pm 0,11$  (Tabla 12) (Gráfica 11), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $0,03 \pm 0,15$  ( $p=0,228$ ).

Visita	N	Media (LogMAR)	Desviación estándar	Mínimo (LogMAR)	Máximo (LogMAR)
<b>Preoperatorio</b>	13	0,17	0,17	-0,04	0,60
<b>Mes 1</b>	12	0,25	0,20	0,02	0,74
<b>Mes 3</b>	12	0,21	0,20	0,00	0,70
<b>Mes 6</b>	12	0,18	0,19	0,02	0,70
<b>Mes 9</b>	3	0,37	0,29	0,2	0,70
<b>Mes 12</b>	13	0,16	0,18	0,00	0,70
<b>Mes 18</b>	10	0,13	0,09	0,00	0,30
<b>Mes 24</b>	12	0,16	0,11	-0,08	0,30

Tabla 12: AV media en pacientes pseudofáquicos en cada visita

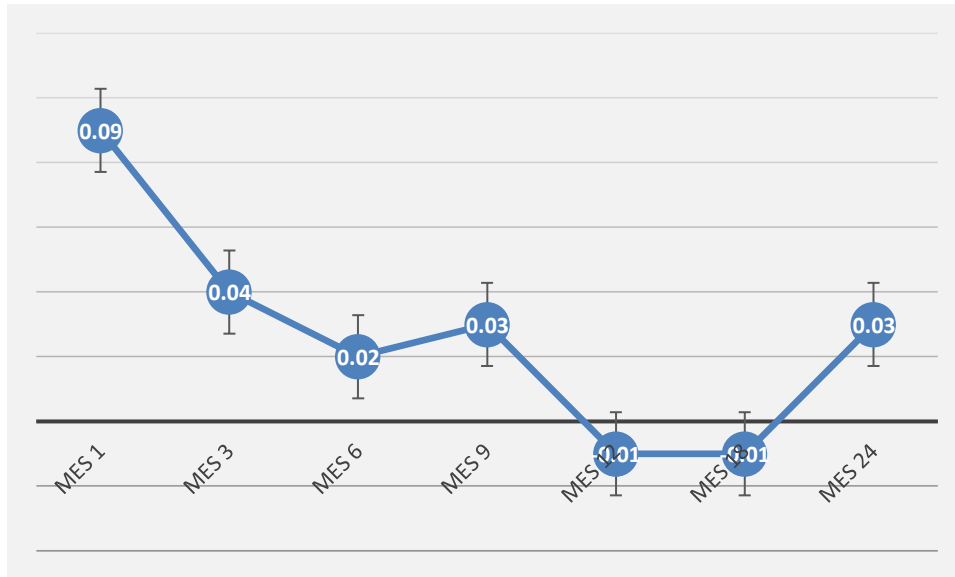


Gráfica 11: Representación de la AV media en pacientes pseudofáquicos en cada visita

En la tabla 13 se presentan los valores de cambios medios en las diferentes visitas programadas en la agudeza visual respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 12.

Visita	N	Diferencia de medias (LogMAR)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	12	0,09	0,09	0,03	0,14	0,003
Mes 3	12	0,04	0,09	-0,01	0,10	0,070
Mes 6	12	0,02	0,06	-0,03	0,05	0,181
Mes 9	3	0,03	0,06	-0,11	0,18	0,211
Mes 12	13	-0,01	0,08	-0,06	0,04	0,346
Mes 18	11	-0,01	0,12	-0,09	0,07	0,422
Mes 24	12	0,03	0,15	-0,06	0,13	0,228

Tabla 13: Cambio medio de la AV en pacientes pseudofáquicos en cada visita respecto a la preoperatoria



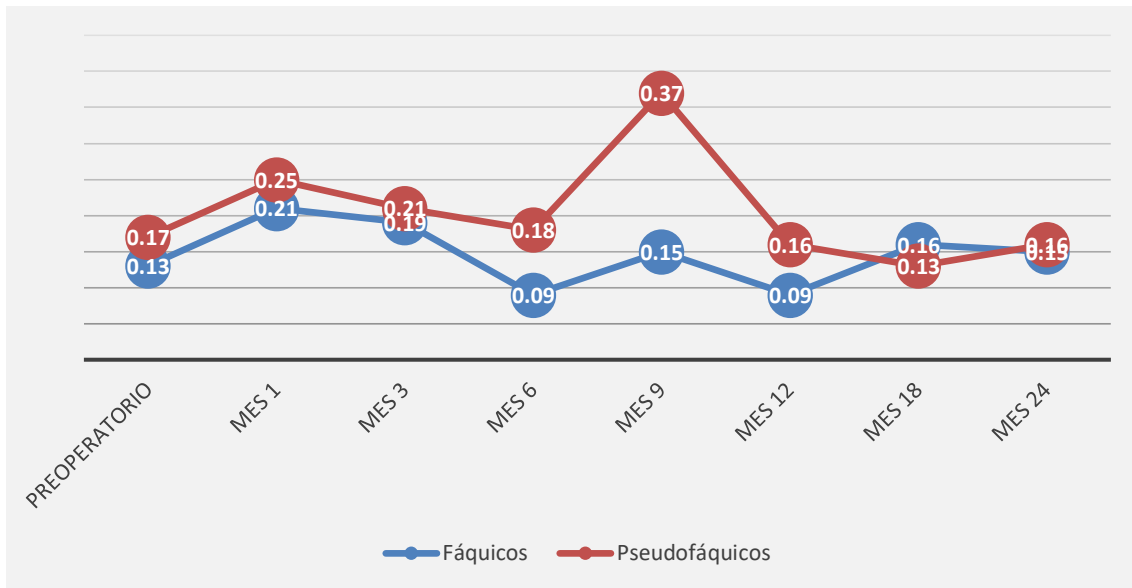
Gráfica 12: Representación del cambio medio de la AV en pacientes pseudofáquicos en cada visita respecto a la preoperatoria

### c. Diferencia entre grupos

Aunque la AV presenta una evolución similar en ambos grupos durante todo el seguimiento, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 14) (Gráfica 13).

Visita	Media $\pm$ DE (LogMAR)		Diferencia de medias	95% IC de la diferencia		p valor
	Fáquicos	Pseudofáquicos		Inferior	Superior	
<b>Preoperatorio</b>	0,13 $\pm$ 0,14	0,17 $\pm$ 0,17	-0,03	-0,15	0,08	0,280
<b>Mes 1</b>	0,21 $\pm$ 0,19	0,25 $\pm$ 0,21	-0,04	-0,19	0,11	0,275
<b>Mes 3</b>	0,19 $\pm$ 0,17	0,21 $\pm$ 0,20	-0,02	-0,16	0,12	0,382
<b>Mes 6</b>	0,09 $\pm$ 0,13	0,18 $\pm$ 0,19	-0,09	-0,21	0,02	0,058
<b>Mes 9</b>	0,15 $\pm$ 0,12	0,37 $\pm$ 0,29	-0,22	-0,46	0,02	0,032
<b>Mes 12</b>	0,09 $\pm$ 0,15	0,16 $\pm$ 0,18	-0,07	-0,19	0,05	0,115
<b>Mes 18</b>	0,16 $\pm$ 0,15	0,13 $\pm$ 0,09	0,03	-0,08	0,14	0,270
<b>Mes 24</b>	0,15 $\pm$ 0,18	0,16 $\pm$ 0,12	-0,02	-0,14	0,10	0,391

Tabla 14: Relación entre ambos grupos de la AV media en cada visita



Gráfica 13: Representación de la AV media de ambos grupos en cada visita

## 7. RECUENTO ENDOTELIAL

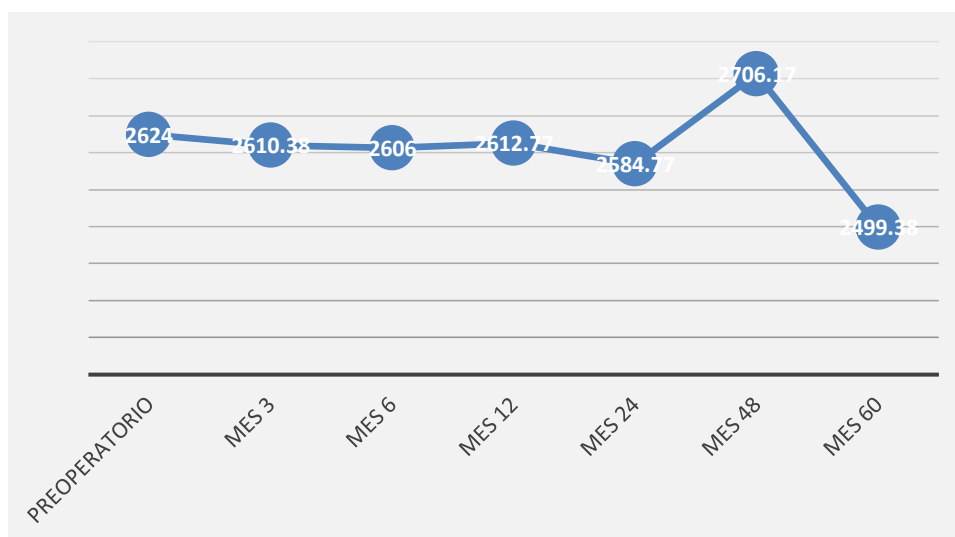
En este apartado, se analiza tanto el recuento endotelial como la hexagonalidad y el coeficiente de variación de las células endoteliales.

### a. Recuento endotelial

El recuento endotelial medio en la visita preoperatoria fue de  $2624,00 \pm 209,77$  células/mm<sup>2</sup> (rango 2315-2976). Al final del seguimiento, el número medio de células endoteliales/mm<sup>2</sup> fue de  $2499,38 \pm 316,27$  (Tabla 15) (Gráfica 14), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $130,00 \pm 210,20$  ( $p=0,062$ ).

Visita	N	Media (cels/mm <sup>2</sup> )	Desviación estándar	Mínimo (cels/mm <sup>2</sup> )	Máximo (cels/mm <sup>2</sup> )
<b>Preoperatorio</b>	13	2624,00	209,77	2315	2976
<b>Mes 3</b>	13	2610,38	155,91	2227	2747
<b>Mes 6</b>	13	2606,00	232,93	2141	3030
<b>Mes 12</b>	13	2612,77	169,93	2353	2915
<b>Mes 24</b>	13	2584,77	252,14	2141	2985
<b>Mes 36</b>	0	--	--	--	--
<b>Mes 48</b>	6	2706,17	207,26	2564	3115
<b>Mes 60</b>	8	2499,38	316,27	2037	2976

Tabla 15: Recuento endotelial medio en cada visita

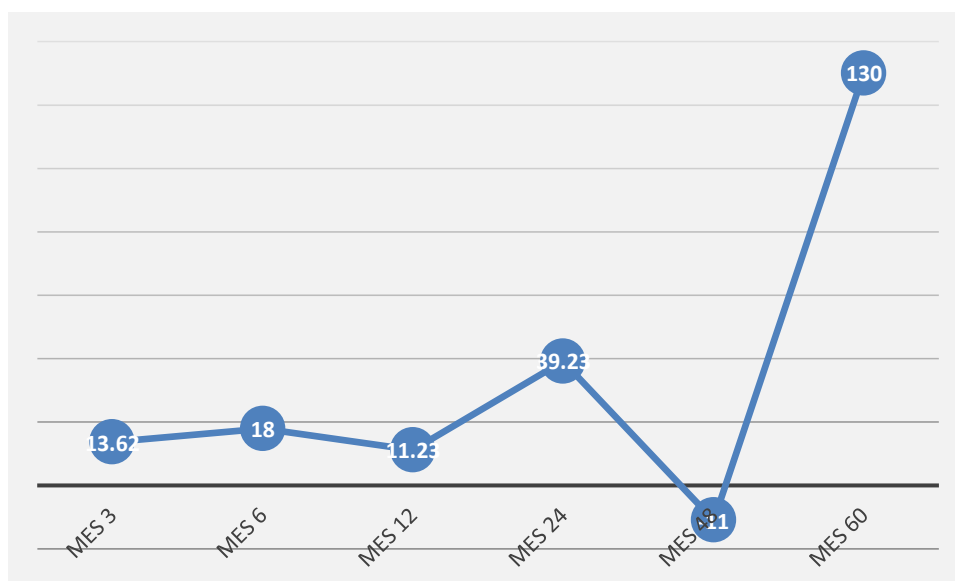


Gráfica 14: Representación del recuento endotelial medio en cada visita

En la tabla 16 se presentan las variaciones del recuento endotelial medio en todas las visitas postoperatorias respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 15.

Visita	N	Diferencia de medias (cels/mm <sup>2</sup> )	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 3	13	13,62	180,21	-95,28	122,51	0,395
Mes 6	13	18,00	158,50	-77,78	113,78	0,345
Mes 12	13	11,23	146,31	-77,19	99,65	0,393
Mes 24	13	39,23	172,79	-65,19	143,65	0,214
Mes 36	0	--	--	--	--	--
Mes 48	6	-11,00	131,28	-148,77	126,77	0,423
Mes 60	8	130,00	210,20	-45,73	305,73	0,062

Tabla 16: Variación del recuento endotelial medio en cada visita respecto a la preoperatoria

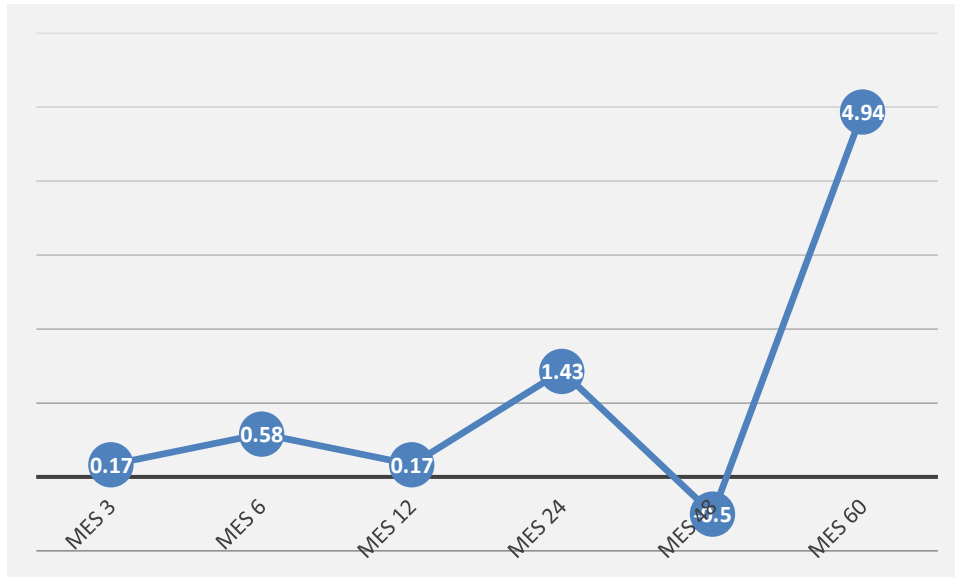


Gráfica 15: Representación de la variación del recuento endotelial medio en cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 17 se representa el porcentaje medio de los cambios en el número de células endoteliales respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 16.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 3	13	0,17	7,13	-4,14	4,47	0,467
Mes 6	13	0,58	6,22	-3,18	4,34	0,371
Mes 12	13	0,17	5,83	-3,35	3,69	0,459
Mes 24	13	1,43	6,90	-2,74	5,60	0,235
Mes 36	0	--	--	--	--	--
Mes 48	6	-0,50	5,06	-5,81	4,80	0,408
Mes 60	8	4,94	8,02	-1,76	11,65	0,063

Tabla 17: Porcentaje medio de variación del recuento endotelial en cada visita



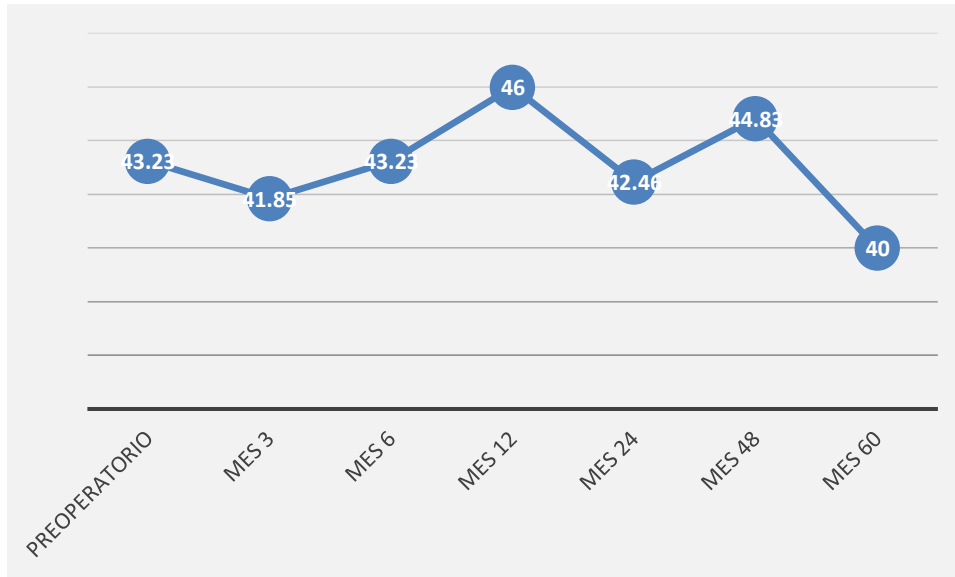
Gráfica 16: Representación del porcentaje medio de variación del recuento endotelial en cada visita

## b. Hexagonalidad

La hexagonalidad media de las células endoteliales en la visita preoperatoria fue de  $43,23 \pm 7,14\%$  (rango 31-57). Al final del seguimiento, la hexagonalidad media fue de  $40,00 \pm 8,59\%$  (Tabla 18) (Gráfica 17), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $5,13 \pm 8,24$  ( $p=0,061$ ).

Visita	N	Media (%)	Desviación estándar	Mínimo (%)	Máximo (%)
<b>Preoperatorio</b>	13	43,23	7,14	31	57
<b>Mes 3</b>	13	41,85	10,01	24	58
<b>Mes 6</b>	13	43,23	8,21	29	60
<b>Mes 12</b>	13	46,00	8,82	31	60
<b>Mes 24</b>	13	42,46	8,29	33	57
<b>Mes 36</b>	0	--	--	--	--
<b>Mes 48</b>	6	44,83	9,04	31	56
<b>Mes 60</b>	8	40,00	8,59	29	49

Tabla 18: Hexagonalidad media de las células endoteliales en cada visita

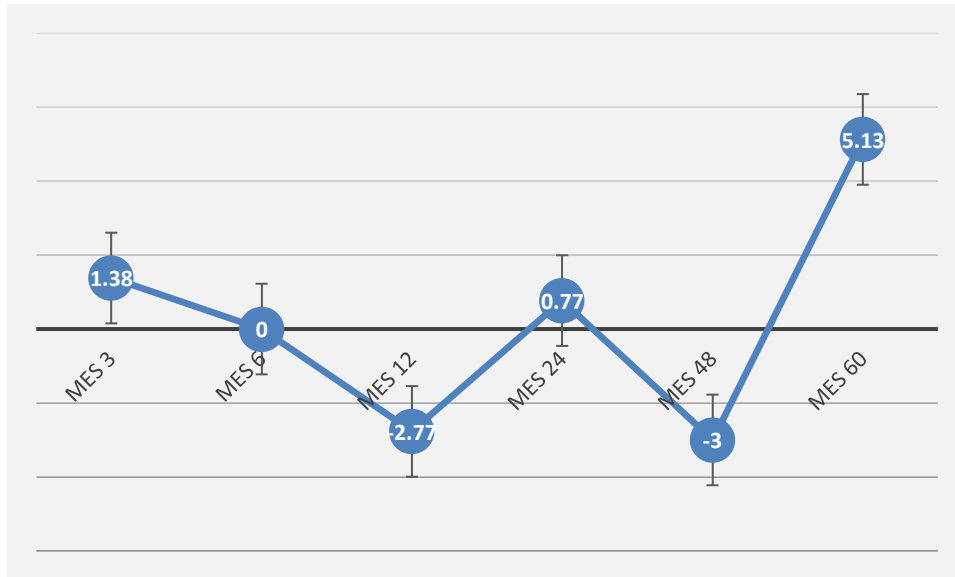


Gráfica 17: Representación de la hexagonalidad media de las células endoteliales en cada visita

En la tabla 19 se presentan los valores medios de cambios de hexagonalidad respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 18.

Visita	N	Diferencia de medias (%)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 3	13	1,38	9,32	-4,25	7,02	0,301
Mes 6	13	0,00	5,16	-3,12	3,12	0,500
Mes 12	13	-2,77	8,14	-7,69	2,15	0,122
Mes 24	13	0,77	8,36	-4,28	5,82	0,373
Mes 36	0	--	--	--	--	--
Mes 48	6	-3,00	3,10	-6,25	0,25	0,032
Mes 60	8	5,13	8,24	-1,76	12,01	0,061

Tabla 19: Cambio medio de hexagonalidad de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria

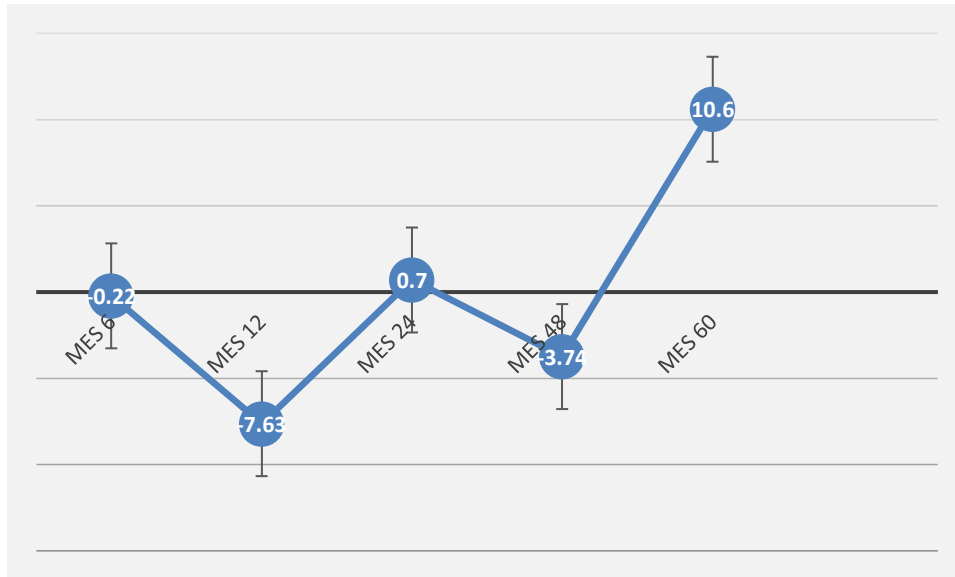


Gráfica 18: Representación del cambio medio de hexagonalidad de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 20 se representa el porcentaje medio de reducción de hexagonalidad de las células endoteliales respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 19.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 3	13	2,29	22,98	-11,60	16,17	0,363
Mes 6	13	-0,22	11,69	-7,280	6,84	0,474
Mes 12	13	-7,63	21,08	-20,36	5,11	0,108
Mes 24	13	0,70	17,95	-10,14	11,55	0,445
Mes 36	0	--	--	--	--	--
Mes 48	6	-3,74	6,31	-7,75	0,27	0,032
Mes 60	8	10,60	18,20	-4,61	25,82	0,072

Tabla 20: Porcentaje medio de reducción de hexagonalidad de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria



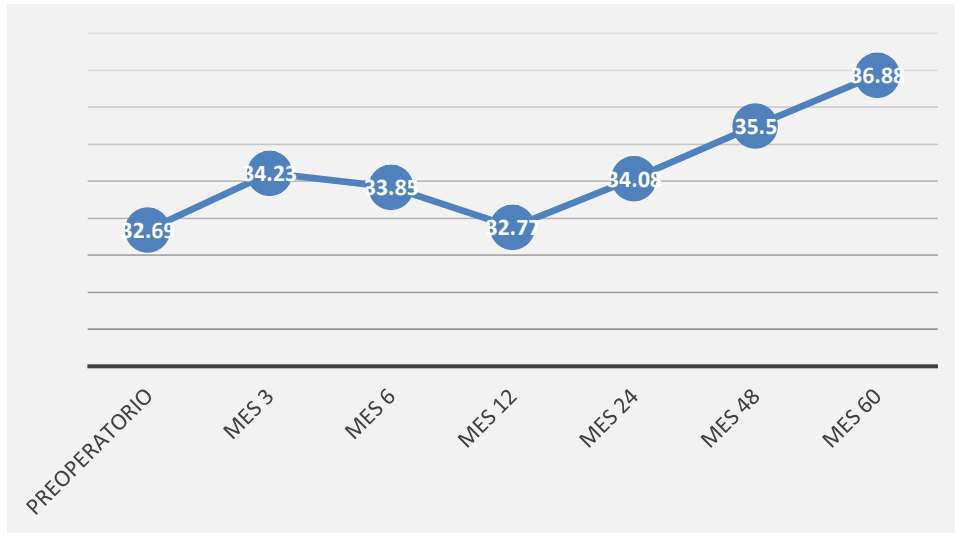
Gráfica 19: Representación del porcentaje medio de reducción de hexagonalidad de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria

### c. Coeficiente de variación

El coeficiente de variación medio de las células endoteliales en la visita preoperatoria fue de  $32,69 \pm 4,70$  % (rango 26-39). Al final del seguimiento, el coeficiente de variación medio fue de  $36,88 \pm 9,08$ % (Tabla 21) (Gráfica 20), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $-4,12 \pm 5,36$  ( $p=0,033$ ).

Visita	N	Media (%)	Desviación estándar	Mínimo (%)	Máximo (%)
<b>Preoperatorio</b>	13	32,69	4,70	26	39
<b>Mes 3</b>	13	34,23	5,48	24	41
<b>Mes 6</b>	13	33,85	4,69	26	44
<b>Mes 12</b>	13	32,77	5,49	25	41
<b>Mes 24</b>	13	34,08	5,56	25	43
<b>Mes 36</b>	0	--	--	--	--
<b>Mes 48</b>	6	35,50	8,98	29	53
<b>Mes 60</b>	8	36,88	9,08	27	52

Tabla 21: Coeficiente de reducción medio en cada visita

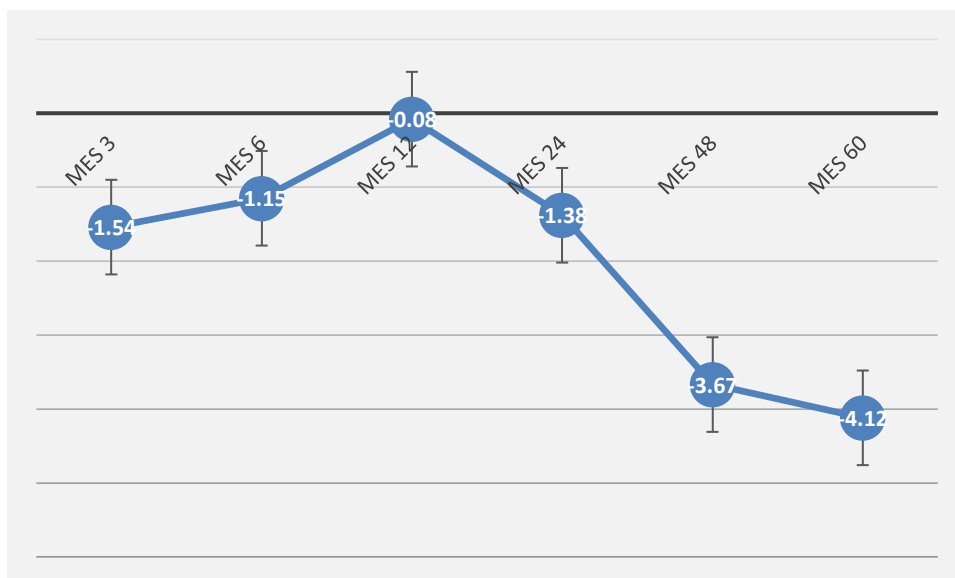


Gráfica 20: Representación del coeficiente de reducción medio en cada visita

En la tabla 22 se presentan los valores de cambio respecto a la visita preoperatoria del coeficiente de variación medio de las células endoteliales en todas las visitas. Los valores medios se representan en la gráfica 21.

Visita	N	Diferencia de medias (%)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 3	13	-1,54	3,20	-3,47	0,40	0,055
Mes 6	13	-1,15	3,16	-3,06	0,75	0,106
Mes 12	13	-0,08	2,81	-1,78	1,62	0,462
Mes 24	13	-1,38	3,52	-3,51	0,75	0,091
Mes 36	0	--	--	--	--	--
Mes 48	6	-3,67	6,86	-10,87	3,53	0,124
Mes 60	8	-4,12	5,36	-8,60	0,35	0,033

Tabla 22: Cambio medio del coeficiente de variación de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria

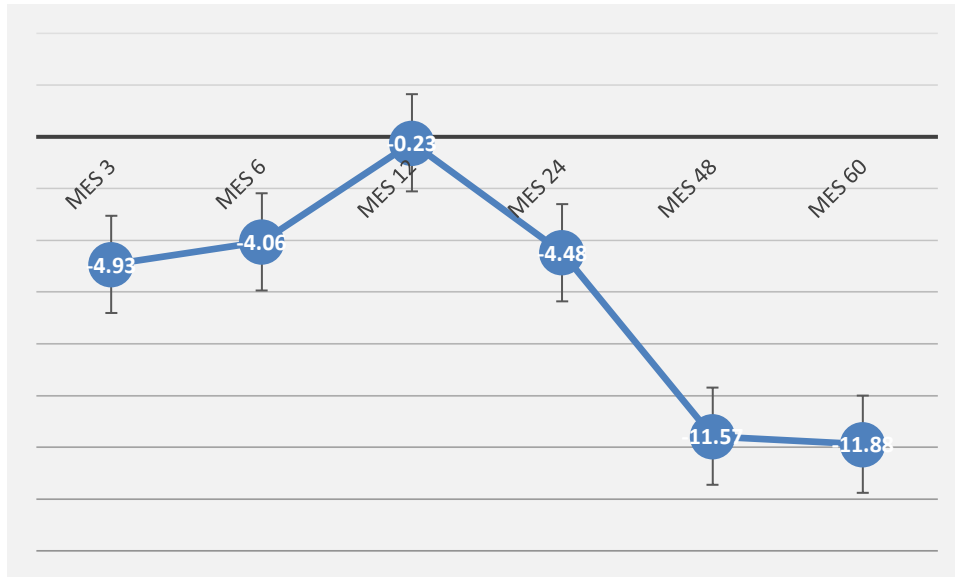


Gráfica 21: Representación del cambio medio del coeficiente de variación de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 23 se representa el porcentaje medio de cambio en el coeficiente de variación medio de las células endoteliales respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 22.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 3	13	-4,93	11,19	-11,70	1,83	0,069
Mes 6	13	-4,06	10,18	-10,21	2,09	0,088
Mes 12	13	-0,23	8,18	-5,17	4,712	0,461
Mes 24	13	-4,48	11,02	-11,14	2,18	0,084
Mes 36	0	--	--	--	--	--
Mes 48	6	-11,57	19,76	-32,31	9,17	0,105
Mes 60	8	-11,88	13,86	-23,47	-0,300	0,023

Tabla 23: Porcentaje medio de cambio del coeficiente de variación de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria



Gráfica 22: Representación del porcentaje medio de cambio del coeficiente de variación de las células endoteliales en cada visita respecto a la preoperatoria

## 8. CALIDAD DE VIDA

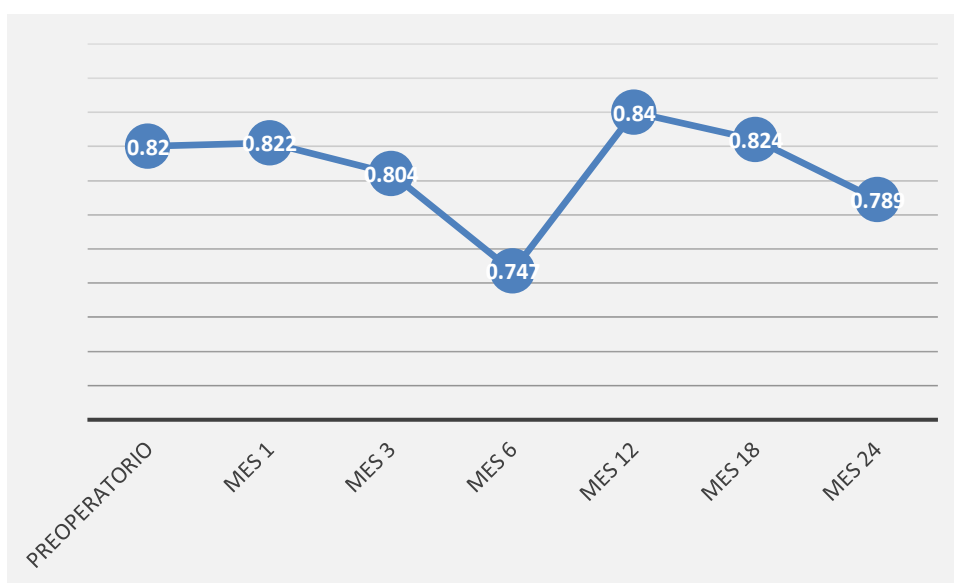
En este apartado, se analizan por separado los 3 ítems del cuestionario de calidad de vida empleado en este estudio: el sistema descriptivo EQ-5D-5L, la escala visual análoga EQ-VAS y el cuestionario de síntomas oculares QOL. Este cuestionario sólo se analizó hasta el mes 24 del seguimiento.

### a. Cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L

La puntuación media en el cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en la visita preoperatoria fue de  $0,820 \pm 0,167$  puntos (rango 0,446-1,000). Al final del seguimiento, la puntuación media fue de  $0,789 \pm 0,370$  puntos (Tabla 24) (Gráfica 23), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $0,031 \pm 0,253$  puntos ( $p=0,341$ ).

Visita	N	Media (puntos)	Desviación estándar	Mínimo (puntos)	Máximo (puntos)
<b>Preoperatorio</b>	13	0,820	0,167	0,446	1,000
<b>Mes 1</b>	13	0,822	0,167	0,446	1,000
<b>Mes 3</b>	13	0,804	0,218	0,266	1,000
<b>Mes 6</b>	13	0,747	0,436	-0,612	1,000
<b>Mes 12</b>	13	0,840	0,245	0,130	1,000
<b>Mes 18</b>	13	0,824	0,207	0,328	1,000
<b>Mes 24</b>	13	0,789	0,370	-0,271	1,000

Tabla 24: Puntuación media del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en cada visita

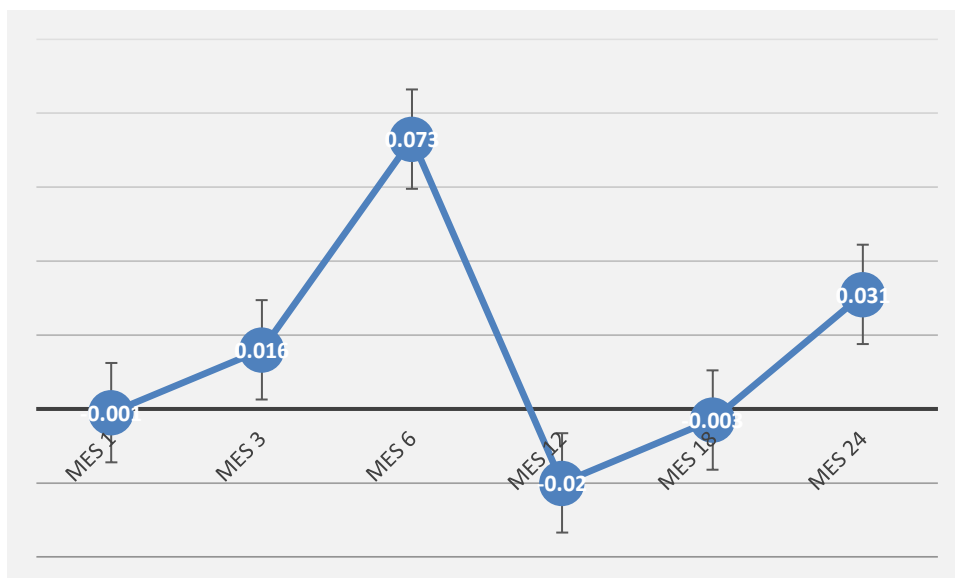


Gráfica 23: Puntuación media del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en cada visita

En la tabla 25 se presenta el descenso medio de puntuación en el cuestionario de calidad de vida respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 24.

Visita	N	Diferencia de medias (puntos)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
<b>Mes 1</b>	13	-0,001	0,005	-0,005	0,002	0,169
<b>Mes 3</b>	13	0,016	0,082	-0,033	0,065	0,245
<b>Mes 6</b>	13	0,073	0,331	-0,126	0,273	0,219
<b>Mes 12</b>	13	-0,020	0,151	-0,111	0,071	0,320
<b>Mes 18</b>	13	-0,003	0,132	-0,083	0,076	0,462
<b>Mes 24</b>	13	0,031	0,263	-0,128	0,190	0,341

Tabla 25: Descenso medio de puntuación del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en cada visita respecto a la preoperatoria

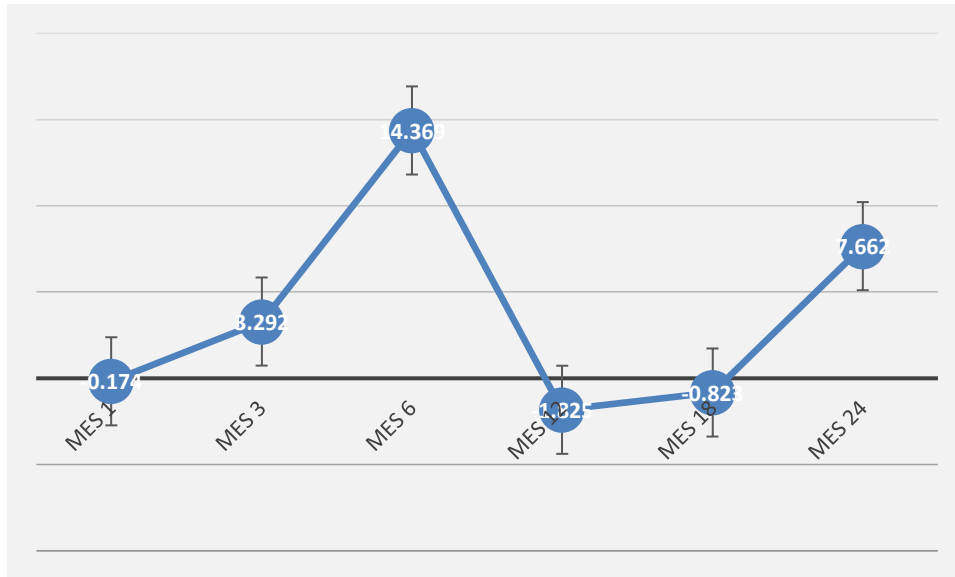


Gráfica 24: Representación del descenso medio de puntuación del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 26 se representa el porcentaje medio de los cambios en la puntuación obtenida en el cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en las visitas del estudio respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 25.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	13	-0,174	0,629	-0,554	0,206	0,169
Mes 3	13	3,292	14,616	-5,540	12,124	0,216
Mes 6	13	14,369	59,532	-21,606	50,344	0,201
Mes 12	13	-1,825	26,572	-17,882	14,232	0,404
Mes 18	13	-0,823	20,702	-13,333	11,688	0,444
Mes 24	13	7,662	45,000	-19,530	34,854	0,275

Tabla 26: Porcentaje medio de cambios en la puntuación del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en cada visita respecto a la preoperatoria



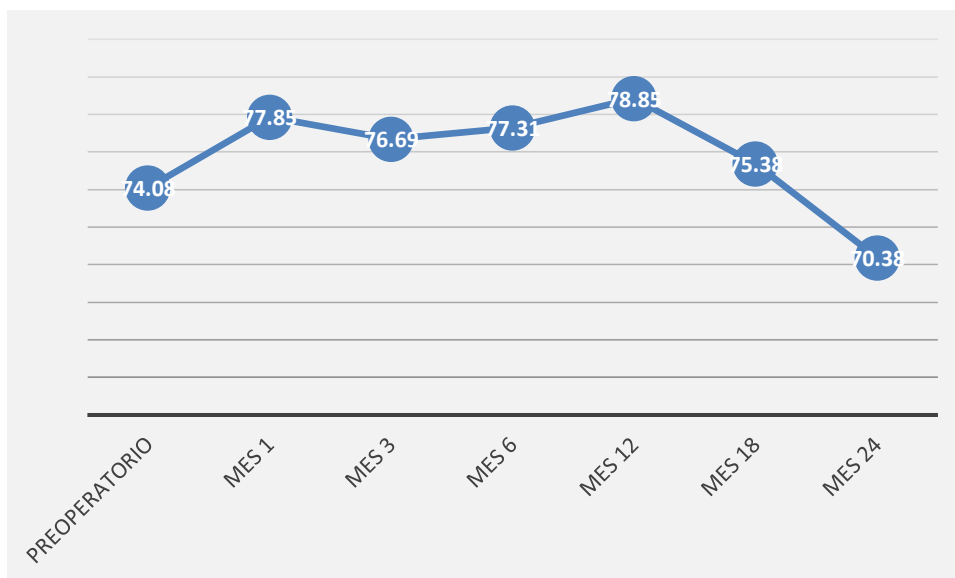
Gráfica 25: Representación del porcentaje medio de cambios en la puntuación del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L en cada visita respecto a la preoperatoria

#### b. Escala visual análoga EQ-VAS

La puntuación media en la escala visual análoga EQ-VAS en la visita preoperatoria fue de  $74,08 \pm 27,23$  puntos (rango 1-99). Al final del seguimiento, la puntuación media fue de  $70,38 \pm 14,79$  puntos (Tabla 27) (Gráfica 26), lo que supone un descenso medio estadísticamente no significativo de  $3,69 \pm 17,17$  puntos ( $p=0,227$ ).

Visita	N	Media (puntos)	Desviación estándar	Mínimo (puntos)	Máximo (puntos)
<b>Preoperatorio</b>	13	74,08	27,23	1	99
<b>Mes 1</b>	13	77,85	21,31	30	99
<b>Mes 3</b>	13	76,69	20,60	30	99
<b>Mes 6</b>	13	77,31	22,79	10	100
<b>Mes 12</b>	13	78,85	13,72	50	100
<b>Mes 18</b>	13	75,38	13,14	50	90
<b>Mes 24</b>	13	70,38	14,79	40	90

Tabla 27: Puntuación media de la escala visual análoga EQ-VAS en cada visita

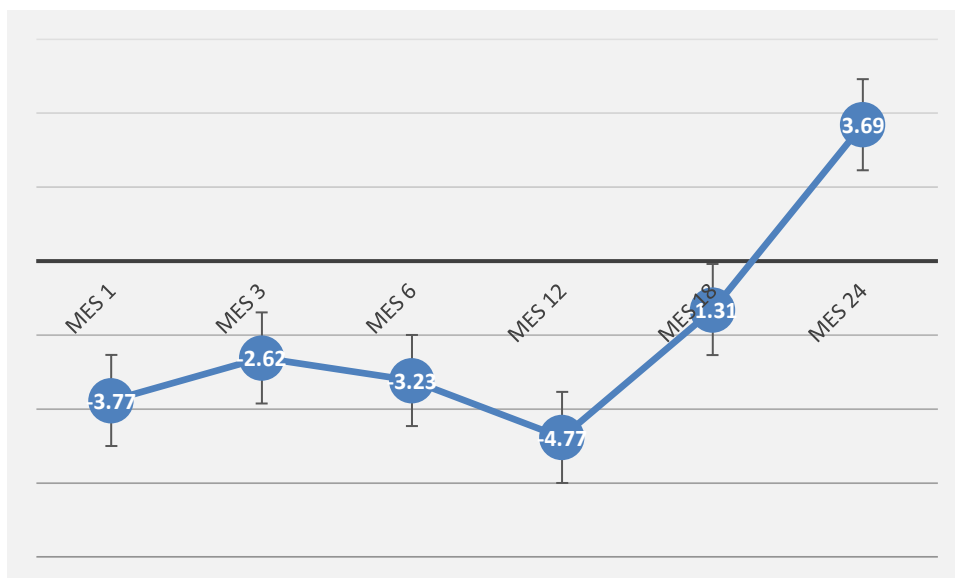


Gráfica 26: Representación de la puntuación media de la escala visual análoga EQ-VAS en cada visita

En la tabla 28 se presentan los cambios de los valores medios obtenidos en la escala visual análoga EQ-VAS en las visitas del estudio respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 27.

Visita	N	Diferencia de medias (puntos)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	13	-3,77	8,20	-8,72	1,18	0,062
Mes 3	13	-2,62	10,90	-9,20	3,97	0,202
Mes 6	13	-3,23	12,81	-10,97	4,51	0,191
Mes 12	13	-4,77	21,54	-17,79	8,25	0,220
Mes 18	13	-1,31	22,87	-15,13	12,52	0,420
Mes 24	13	3,69	17,17	-6,68	14,07	0,227

Tabla 28: Cambios de los valores medios de la escala visual análoga EQ-VAS en cada visita respecto a la preoperatoria

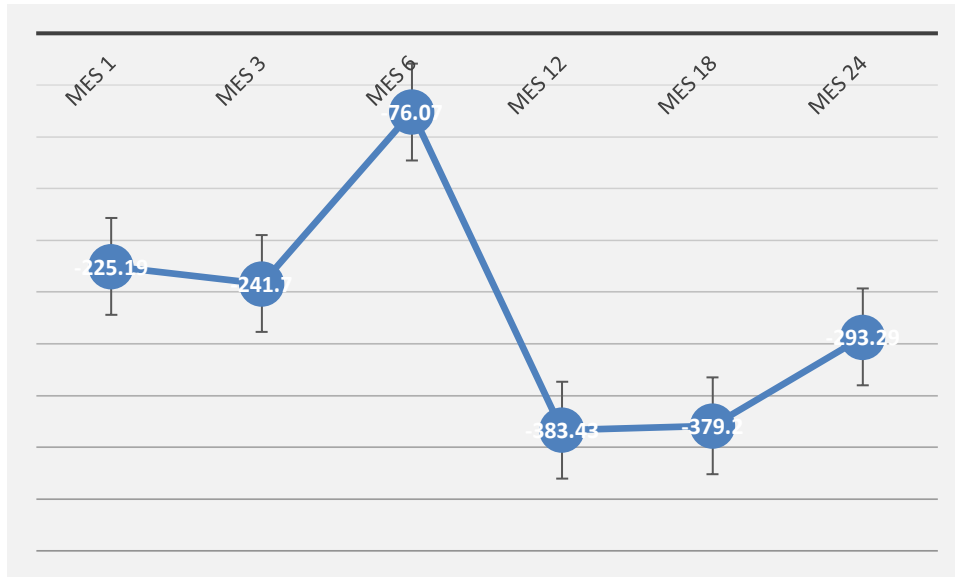


Gráfica 27: Representación de los cambios de los valores medios de la escala visual análoga EQ-VAS en cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 29 se representa el porcentaje medio de los cambios en la puntuación de la escala visual análoga EQ-VAS respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 28.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	13	-225,19	803,69	-710,86	260,47	0,166
Mes 3	13	-241,70	837,19	-773,62	290,23	0,169
Mes 6	13	-76,07	248,66	-226,33	74,20	0,146
Mes 12	13	-383,43	1357,49	-1203,751	436,90	0,164
Mes 18	13	-379,20	1358,80	-1200,32	441,91	0,167
Mes 24	13	-293,29	1083,76	-948,20	361,62	0,174

Tabla 29: Porcentaje medio de cambios de la escala visual análoga EQ-VAS en cada visita respecto a la preoperatoria



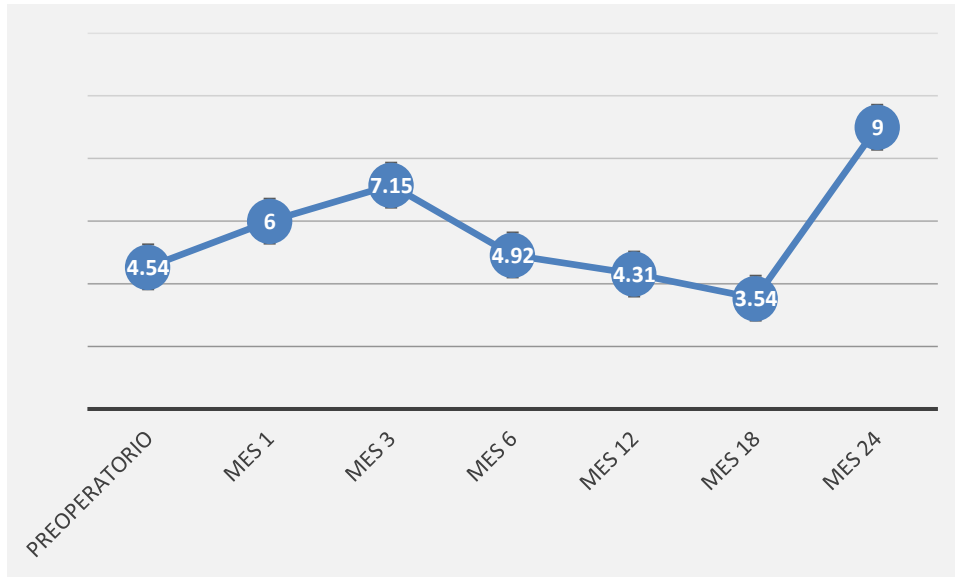
Gráfica 28: Representación del porcentaje medio de cambios de la escala visual análoga EQ-VAS en cada visita respecto a la preoperatoria

### c. Cuestionario de síntomas oculares QOL

La puntuación media en el cuestionario de síntomas oculares QOL en la visita preoperatoria fue de  $4,54 \pm 3,99$  puntos (rango 0-11). Al final del seguimiento, la puntuación media fue de  $9,00 \pm 8,77$  puntos (Tabla 30) (Gráfica 29), lo que supone un descenso medio estadísticamente significativo de  $-4,46 \pm 8,76$  puntos ( $p=0,046$ ).

Visita	N	Media (puntos)	Desviación estándar	Mínimo (puntos)	Máximo (puntos)
<b>Preoperatorio</b>	13	4,54	3,99	0	11
<b>Mes 1</b>	10	6,00	5,83	0	21
<b>Mes 3</b>	13	7,15	5,61	0	17
<b>Mes 6</b>	13	4,92	4,07	0	15
<b>Mes 12</b>	13	4,31	4,68	0	18
<b>Mes 18</b>	13	3,54	2,79	0	9
<b>Mes 24</b>	13	9,00	8,77	0	30

Tabla 30: Puntuación media del cuestionario de síntomas oculares QOL en cada visita

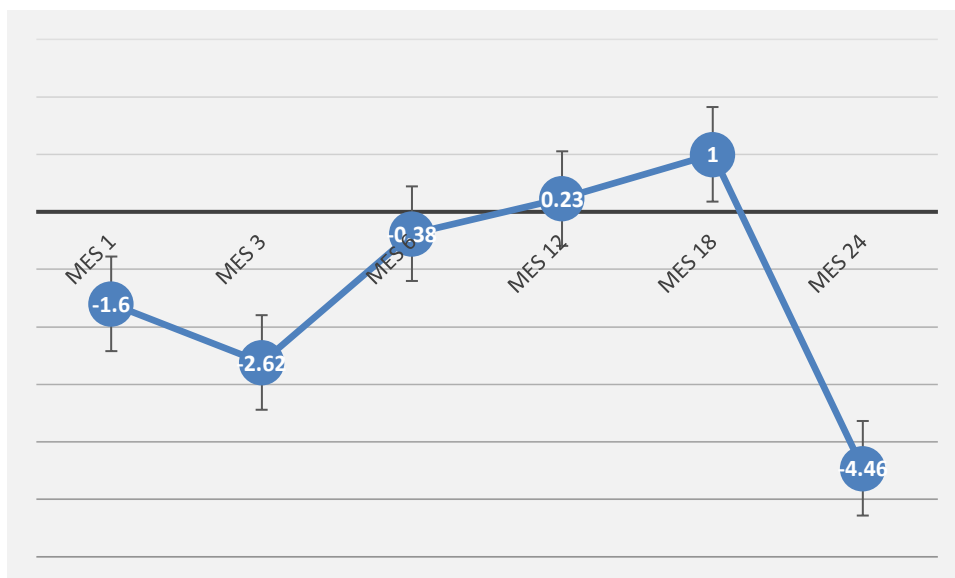


Gráfica 29: Puntuación media del cuestionario de síntomas oculares QOL en cada visita

En la tabla 31 se presentan los valores medios de los cambios en el cuestionario de síntomas oculares QOL respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 30.

Visita	N	Diferencia de medias (puntos)	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	10	-1,60	7,81	-7,18	3,98	0,267
Mes 3	13	-2,62	8,43	-7,71	2,48	0,143
Mes 6	13	-0,38	6,44	-4,27	3,50	0,417
Mes 12	13	0,23	5,64	-3,18	3,64	0,443
Mes 18	13	1,00	4,20	-1,54	3,54	0,204
Mes 24	13	-4,46	8,76	-9,76	0,83	0,046

Tabla 31: Cambio medio de puntuación del cuestionario de síntomas oculares QOL en cada visita respecto a la preoperatoria

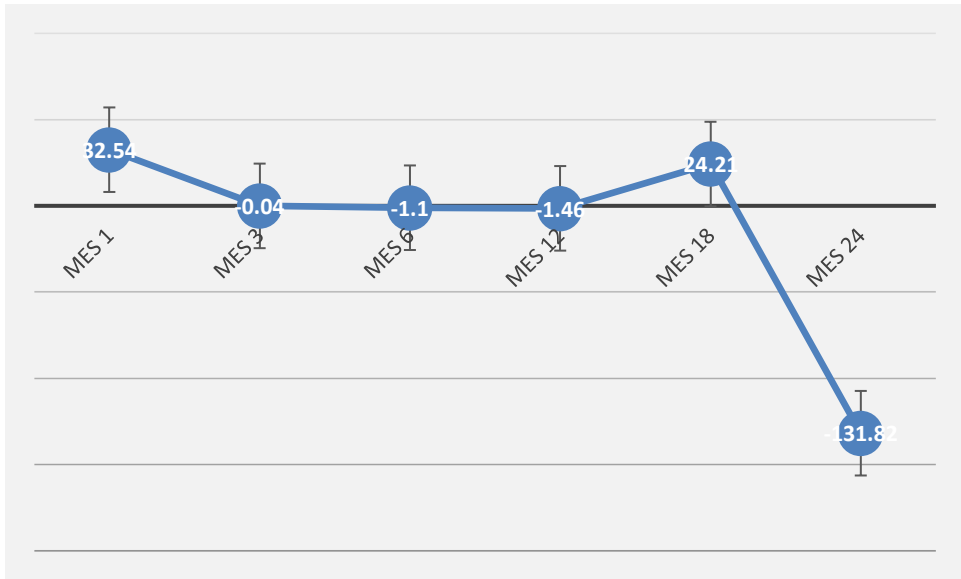


Gráfica 30: Representación del cambio medio de puntuación del cuestionario de síntomas oculares QOL en cada visita respecto a la preoperatoria

En la tabla 32 se representa el porcentaje medio de cambios en el cuestionario de síntomas oculares QOL respecto a la visita preoperatoria. Los valores medios se representan en la gráfica 31.

Visita	N	% medio	Desviación estándar	95% IC de la diferencia		p valor
				Inferior	Superior	
Mes 1	9	32,54	32,42	7,62	57,46	0,008
Mes 3	8	-,04	129,20	-108,06	107,98	0,500
Mes 6	9	-1,10	100,73	-78,53	76,32	0,487
Mes 12	9	-1,46	111,21	-86,95	84,02	0,485
Mes 18	9	24,21	49,36	-13,73	62,15	0,090
Mes 24	9	-131,82	230,06	-308,67	45,01	0,062

Tabla 32: Porcentaje medio de cambio del cuestionario de síntomas oculares QOL en cada visita respecto a la preoperatoria



Gráfica 31: Porcentaje medio de cambio del cuestionario de síntomas oculares QOL en cada visita respecto a la preoperatoria

# DISCUSIÓN



Primero se discutirán/analizarán los resultados obtenidos en los diferentes apartados de los resultados comparándolos con los encontrados por otros estudios en los que se han evaluado otros procedimientos quirúrgicos.

En segundo lugar, se comentarán/discutirán aspectos relevantes, las limitaciones de este estudio y la repercusión de nuestros resultados en el manejo de los pacientes con glaucoma, analizando los puntos fuertes y débiles del implante y su situación dentro de la escala terapéutica del glaucoma.

## **COMPARACIÓN CON OTROS DISPOSITIVOS DE DRENAJE**

### **1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CIRUGÍA**

La población incluida en este estudio es representativa de aquella que acude a una consulta de glaucoma de un Hospital de Referencia en nuestro país y, por lo tanto, representa de forma fidedigna el tipo de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento quirúrgico. La edad media de los pacientes era de  $65,47 \pm 11,91$  años, siendo mayoritariamente mujeres (55,2%) fáquicas (59,4%).

Los criterios de exclusión en este estudio incluían cualquier tipo de glaucoma de ángulo cerrado. Este implante puede emplearse teóricamente en todo glaucoma de ángulo abierto, ya sea glaucoma primario de ángulo abierto en los tres estadios, incipiente, moderado o severo, pero también puede emplearse en glaucomas secundarios de ángulo abierto, como glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo, mostrando buenos resultados de eficacia y seguridad a lo largo del seguimiento de los pacientes. El 83,3% de los glaucomas incluidos en este estudio fueron glaucomas primarios de ángulo abierto.

Respecto a la cirugía, todos los pacientes fueron intervenidos por cirujanos expertos en la técnica quirúrgica de la sección de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, con experiencia en cirugía filtrante antiglaucomatosa y otros dispositivos para el tratamiento quirúrgico de glaucoma. Muestra de esto es que, en el 84,4% de las intervenciones, el cirujano sólo necesitó un intento para posicionar bien el

implante en cámara anterior, mientras que en el 15,6% restante sólo fueron necesarios dos intentos.

## 2. PRESIÓN INTRAOCULAR, TRATAMIENTO HIPOTENSOR Y TASA DE ÉXITO

La PIO media en la visita preoperatoria fue de  $19,6 \pm 3,2$  mmHg usando una media de  $2,91 \pm 0,89$  colirios hipotensores, mientras que, al final del seguimiento fue de  $14,9 \pm 3,1$  mmHg usando  $1,24 \pm 1,18$  fármacos hipotensores oculares, lo que supone un descenso estadísticamente significativo al final del seguimiento tanto de la PIO como del número de tratamientos antiglaucomatosos, de  $4,17 \pm 4,66$  mmHg y  $1,57 \pm 1,33$  colirios respectivamente, con un valor de  $p < 0,001$ . En cuanto a la tasa de éxito al final del seguimiento, el 57,14% de los pacientes mantuvieron una  $PIO \leq 18$  mmHg o se consiguió una reducción de  $PIO \geq 20\%$  con tratamiento tópico hipotensor, el 38,09% de los pacientes mantuvo una  $PIO \leq 18$  mmHg o se consiguió una reducción  $\geq 20\%$  sin tratamiento tópico hipotensor y el 4,77% restante presentó una  $PIO \geq 18$  mmHg o una reducción  $\leq 20\%$  con o sin tratamiento tópico hipotensor.

En el estudio realizado por Netland et al (200) que compara los resultados de la **trabeculectomía** frente al dispositivo de drenaje ExPress, se obtiene en el grupo de la trabeculectomía con un seguimiento a dos años una PIO media de  $14,6 \pm 7,1$  mmHg, lo que supone una tasa de éxito del 79% ( $PIO \leq 18$  mmHg con o sin tratamiento tópico hipotensor). En nuestro estudio, a dos años de seguimiento, la tasa de éxito con el mismo criterio es del 93,58%, con una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg, que es ligeramente superior que la PIO media en el grupo de pacientes operados mediante trabeculectomía. Respecto a la tasa de complicaciones, resultó mayor en el grupo de pacientes a los que se realizó trabeculectomía.

En el estudio homónimo realizado a tres años por González-Rodríguez et al (201), el grupo trabeculectomía tiene una tasa de éxito absoluto del 42% y de éxito absoluto + relativo del 70% con una PIO media de  $10,3 \pm 3,7$  mmHg a los 2 años,

mientras que a los 3 años tiene una tasa de éxito absoluto del 38% y de éxito absoluto + relativo del 61% con una PIO media de  $11,1 \pm 4,4$  mmHg. En las mismas condiciones, en nuestro estudio encontramos, a los 2 años, una tasa de éxito absoluto del 67,74% y de éxito absoluto + relativo del 93,58% con una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg, mientras que a los 3 años la tasa de éxito absoluto es del 51,85% y de éxito absoluto + relativo del 92,59% con una PIO media de  $14,9 \pm 4,5$  mmHg.

En el estudio realizado por Marcos-Parra et al (206) en el que compara a 12 meses el implante XEN45 con la trabeculectomía, obtienen para este último una tasa de éxito absoluto del 76,8% con una reducción de PIO de 8,1 mmHg al final del seguimiento. En nuestro estudio obtuvimos a los 12 meses una tasa de éxito absoluto de 71,875% y una reducción de 4,56 mmHg para el mismo tiempo de seguimiento.

En el estudio realizado por Cuiña et al (153) en pacientes operados mediante macrotrabeculectomía, a un seguimiento de 12 meses, esta técnica obtuvo una tasa de éxito absoluto del 92,8% con una PIO media de  $13,15 \pm 4,21$  mmHg. En nuestro estudio, la tasa de éxito absoluto a los 12 meses fue de 71,875% con una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg.

En la revisión bibliográfica realizada por Eldaly et al (157) sobre la **EPNP** se concluye que ésta parece tener mejor tasa de reducción de PIO sin tratamiento tópico asociado, aunque mayor incidencia de complicaciones comparado con la trabeculectomía.

Todo esto indica que las técnicas clásicas filtrantes resultan ser muy eficaces a medio plazo en términos de resultados tensionales, no siendo así si tenemos en cuenta las posibles complicaciones derivadas de estas técnicas. Por esto, se han buscado alternativas a estas cirugías filtrantes, menos invasivas, entre las que se encuentran las cirugías de glaucoma mínimamente penetrantes (385), entre las que se encuentra el dispositivo evaluado en nuestro estudio, y que ofrece resultados tensionales, tasa de éxito y tratamiento hipotensor similar al de las cirugías filtrantes clásicas con menos complicaciones postoperatorias.

En cuanto a los **dispositivos de drenaje**, por sus características, se suelen reservar para glaucomas refractarios, neovasculares, inflamatorios y síndromes iridocorneales entre otros (163,164,165,167), por lo que no resulta apropiado compararlos con el dispositivo evaluado en esta tesis doctoral, ya que a priori, su implante no estaría indicado en este tipo de glaucomas.

En el estudio realizado por Matlach et al (174) a dos años de seguimiento, en el que evaluaron la trabeculectomía frente a la **canaloplastia**, obtienen para este último grupo de 30 pacientes, una PIO media de  $14,4 \pm 4,2$  mmHg, una reducción media de  $9,3 \pm 5,7$  mmHg y una tasa de éxito absoluto del 39,1% al final del seguimiento. En nuestro estudio, para el mismo periodo de seguimiento obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg, una reducción media de  $3,99 \pm 4,14$  mmHg y una tasa de éxito absoluto del 67,74%.

La canaloplastia, a pesar de los buenos resultados tensionales y de eficacia hipotensora, tiene como principal inconveniente una mayor curva de aprendizaje y, como describen los autores, la imposibilidad de canalizar los 360° del canal de Schlemm y el mayor riesgo de sangrado con el consecuente hipema en algunos casos.

En el estudio sobre 24 ojos de 24 pacientes realizado por Tanito et al (386) en el que se evalúa la seguridad y eficacia a 1 año del dispositivo **Gold Glaucoma Micro-Shunt** se obtiene una PIO media final de  $16,4 \pm 5,8$  mmHg con una media de colirios hipotensores de  $2,1 \pm 1,1$ . En nuestro estudio, con un periodo de seguimiento similar, se ha obtenido una PIO de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg con una media de  $0,41 \pm 0,76$  colirios para tratamiento hipotensor. Sin embargo, al contrario de lo que sucede con el implante Preserflo™, este dispositivo obtuvo una alta tasa de hipema postoperatorio (21%) y sinequias (71%).

En el estudio a largo plazo realizado por Figus et al (387) sobre 55 pacientes, obtienen a los 10 años de seguimiento tras la cirugía con el implante Goldshunt una PIO media de  $21,6 \pm 5,1$  mmHg con una media de  $2,7 \pm 0,7$  colirios de tratamiento tópico hipotensor. La tasa de éxito absoluto a los 5 años fue de 0%

y la tasa de éxito relativo fue de 3,6%. En nuestro estudio, a los 5 años el 57,14% consiguieron un éxito relativo y el 38,09% un éxito absoluto.

El implante Goldshunt fue considerado inicialmente una excelente alternativa a los dispositivos de drenaje convencionales para su uso en glaucomas refractarios, con un abordaje quirúrgico terapéutico al centrarse en facilitar el drenaje uveoescleral o vía posterior, pero la baja eficacia a largo plazo ha sido quizás el motivo por el que no se ha continuado con su uso en la práctica clínica diaria.

En un estudio preliminar realizado en 6 ojos por Spiegel et al (388) a los que se implantó el dispositivo **Eyepass**, con un periodo de seguimiento de 9 meses, los autores obtienen una reducción media de PIO al final del seguimiento del 29,5% y una reducción del número de colirios hipotensores del 16,17%. En nuestro estudio obtuvimos a los 6 meses una reducción media de PIO del 23,82% con una reducción del número de colirios hipotensores del 94,79%, superior a lo descrito en este estudio, con menor tasa de complicaciones

En el estudio realizado por Wittmann en 15 pacientes a largo plazo (182) obtiene a los 5 años una PIO media de  $16,4 \pm 5,3$  mmHg con un tratamiento tópico antiglaucomatoso medio de  $0,9 \pm 1,2$  mmHg, siendo la hipotonía transitoria la complicación más frecuente y teniendo que revisar el posicionamiento del implante en el 14,28% de los casos. En nuestro estudio, al final del seguimiento obtenemos una PIO media de  $14,9 \pm 3,1$  mmHg con un tratamiento tópico antiglaucomatoso medio de  $1,24 \pm 1,18$  mmHg con un solo caso de atalamia como complicación postoperatoria.

Existen estudios realizados con este implante en combinación con cirugía de catarata, lo que aumenta su efectividad, pero serían necesarios más estudios con mayor número de pacientes para evaluar más fiablemente su seguridad y eficacia.

En el estudio realizado por Minckler et al (389) sobre el **Trabectome** a una serie de pacientes con o sin cirugía previa de glaucoma y un seguimiento a 24 meses

obtienen una reducción media de la PIO del 40% ( $16,6 \pm 4,0$  mmHg) y del número de tratamientos hipotensores del 38% (de 2,93 a 1,12). En nuestro estudio a los 24 meses obtuvimos una reducción media de la PIO del 19,53% ( $15,6 \pm 3,5$  mmHg) y del número de tratamientos hipotensores del 83,33% (de 2,91 a 0,55).

En el reciente estudio realizado por Kono et al (390) sobre una amplia muestra de 305 ojos de 249 pacientes, obtienen a los 72 meses de seguimiento una reducción de la PIO del 43,8% ( $16,4 \pm 5,8$  mmHg) con una media de tratamientos hipotensores tópicos de  $4,2 \pm 1,5$ , y una tasa de éxito relativo + absoluto del 17%. En nuestro estudio, a los 60 meses de seguimiento obtuvimos una reducción de la PIO del 19,67% ( $14,9 \pm 3,1$  mmHg) con una media de tratamientos hipotensores tópicos de  $1,24 \pm 1,18$ , y una tasa de éxito relativo + absoluto del 95,23%

La complicación mas frecuente (aproximadamente en el 80% de los pacientes) de este dispositivo es el hipema que se produce durante la cirugía y que se resuelve en varios días.

En el estudio piloto de Spiegel et al (190) sobre el implante **iStent** obtienen a los 12 meses de seguimiento un descenso medio de PIO del 24,25% ( $15,3 \pm 3,7$  mmHg) con un ligero descenso en el número de colirios hipotensores ( $2,2 \pm 1,5$ ). En nuestro estudio, a los 12 meses obtenemos descenso medio de PIO del 21,37% ( $15,1 \pm 2,7$  mmHg) con un número medio de colirios hipotensores de  $0,41 \pm 0,76$ .

La mayoría de los estudios existentes en la literatura con este implante, son realizados en combinación de cirugía de catarata y comparados con cirugía de catarata aislada, como los realizados por Arriola-Villalobos et al (292) y Fernández-Barrientos et al (192) donde se demuestra una clara reducción de la PIO y del número de tratamiento hipotensores.

En el estudio realizado por Jünemann (391) se evaluó a los 12 meses el **iStent Supra**, obteniendo una PIO media con Travoprost de 13,2 mmHg, teniendo el

90% de los pacientes una PIO < 15 mmHg con un tratamiento hipotensor. En nuestro estudio, a los 12 meses de seguimiento obtuvimos una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg con  $0,41 \pm 0,76$  colirios tópicos hipotensores, lo que supone una tasa del 93,75% de los pacientes con PIO  $\leq 16$  mmHg con tratamiento tópico hipotensor.

Este dispositivo está aprobado por la FDA para su uso en cirugía combinada de catarata.

En el estudio realizado sobre 25 pacientes por González-Pastor et al (195) del implante **Cypass** a 24 meses de seguimiento obtienen un descenso medio de PIO del 26,93% ( $17,1 \pm 3,6$  mmHg) con una reducción del número de colirios hipotensores del 33,2% ( $1,87 \pm 0,99$ ) lo que supone una tasa de éxito relativo del 60% y éxito absoluto del 9,1%. En nuestro estudio, obtenemos un descenso medio de PIO del 19,53% ( $15,6 \pm 3,5$  mmHg) con una reducción del número de colirios hipotensores del 83,33% ( $0,55 \pm 0,89$ ) lo que supone una tasa de éxito relativo del 25,81% y éxito absoluto del 67,74%.

En el estudio de García-Feijoo et al (392) sobre 55 ojos obtienen a los 12 meses de seguimiento la PIO media de  $16,4 \pm 5,5$  mmHg (reducción del 34,7%) con un número de colirios hipotensores de  $1,4 \pm 1,3$ . En nuestro estudio, obtuvimos una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg (reducción del 21,37%) con un número de colirios hipotensores de  $0,41 \pm 0,76$ .

La mayoría de los estudios realizados sobre este implante, relacionan su eficacia y seguridad en combinación con cirugía de catarata y analizando los resultados tensionales con lavado de medicación previo, demostrando ser mas efectivos en cirugía combinada.

En el estudio realizado por Gandolfi et al (393) en 21 ojos sobre el implante **Hydrus** a un seguimiento a 24 meses, se obtiene una PIO media de  $15,0 \pm 3,0$  mmHg con un número medio de colirios hipotensores de  $0,9 \pm 0,9$ , con una tasa de éxito absoluto del 33% y con una tasa de éxito relativo del 57,1%. En nuestro estudio obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg con un número medio

de colirios hipotensores de  $0,55 \pm 0,89$ , con una tasa de éxito absoluto del 67,74% y con una tasa de éxito relativo del 25,81%.

En el reciente estudio de Ahmed et al (198) que analiza los resultados a 12 meses de 73 ojos se obtiene una PIO media de  $17,3 \pm 3,3$  mmHg, con una tasa de éxito absoluto del 46,6% y una reducción significativa de colirios hipotensores. En nuestro estudio obtenemos una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg, con una tasa de éxito absoluto del 71,875% y una reducción significativa de colirios hipotensores de  $2,50 \pm 1,14$ .

La mayoría de los estudios realizados sobre este implante, relacionan su eficacia y seguridad en combinación con cirugía de catarata y analizando los resultados tensionales con lavado de medicación previo, demostrando ser mas efectivos en cirugía combinada.

En el estudio de Netland et al (200) que analiza resultados a 24 meses del implante **ExPress** en 59 ojos obtiene una PIO media al final del seguimiento de  $14,7 \pm 4,6$  mmHg con una reducción significativa de tratamiento hipotensor tópico, y una tasa de éxito relativo+absoluto del 83%. En nuestro estudio obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg con una reducción del tratamiento hipotensor tópico del 83,33%, y una tasa de éxito relativo+absoluto del 93,58%.

En el estudio realizado por González-Rodríguez et al (201) sobre 32 ojos obtienen a los 2 años una PIO media de  $12,5 \pm 5,1$  mmHg con una tasa de éxito absoluto del 43% y una tasa de éxito absoluto+relativo del 59%, mientras que a los 3 años obtienen una PIO media de  $13,3 \pm 4,5$  mmHg con una tasa de éxito absoluto del 35% y una tasa de éxito absoluto+relativo del 52%. En nuestro estudio, a los 2 años obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg con una tasa de éxito absoluto del 67,74% y una tasa de éxito absoluto+relativo del 93,58%, mientras que a los 3 años obtenemos una PIO media de  $14,9 \pm 4,5$  mmHg con una tasa de éxito absoluto del 51,85% y una tasa de éxito absoluto+relativo del 92,59%.

En el reciente estudio de He et al (394) se analizan los resultados en 18 ojos a 6 meses de este dispositivo, obteniendo una PIO media de  $13,89 \pm 9,58$  mmHg con una media de colirios hipotensores de  $0,33 \pm 1,00$ , con una tasa de éxito relativo del 11,11% y de éxito absoluto del 88,89%. En nuestro estudio obtenemos una PIO media de  $15,1 \pm 3,5$  mmHg con una media de colirios hipotensores de  $0,16 \pm 0,45$ , con una tasa de éxito relativo del 12,5% y de éxito absoluto del 75,0%.

La técnica para la correcta colocación de este dispositivo es similar a las cirugías clásicas, atendiendo a lo invasivo que es. Por eso muchos cirujanos reservan el uso de este dispositivo para glaucomas refractarios a las técnicas convencionales.

En cuanto a la **ciclodestrucción**, por sus características, se suele reservar para glaucomas refractarios a cirugías filtrantes previas (203), por lo que no resulta apropiado el compararlo con nuestro dispositivo de estudio, ya que a priori, no está indicado en los tipos de glaucoma estudiados en la presente tesis.

En el estudio realizado por Mansouri et al (204) en el que analizan a 12 meses el implante **XEN** en 40 ojos, obtienen una tasa de éxito absoluto del 57,7%, y una tasa de éxito relativo+absoluto del 71,1%. En nuestro estudio obtenemos una tasa de éxito absoluto del 71,875%, y una tasa de éxito relativo+absoluto del 93,75%.

En el estudio realizado por Ibañez-Muñoz et al (205) sobre 73 ojos a un seguimiento de 12 meses, obtienen una PIO media de 15,3 mmHg con una tasa de éxito absoluto del 72,6%. En nuestro estudio, obtenemos una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg con una tasa de éxito absoluto del 71,875%.

En el reciente estudio de Duong et al (395) evalúan los resultados a 24 meses de seguimiento, obteniendo una PIO media de  $14,7 \pm 3,2$  mmHg (32% de reducción), con una disminución media en el número de colirios hipotensores de 1,69. En nuestro estudio, obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg

(19,53% de reducción), con una disminución media en el número de colirios hipotensores de 2,42.

En el estudio realizado por Marcos-Parra et al (206) analizan los resultados de 65 ojos a 12 meses, obteniendo una reducción media estadísticamente significativa de PIO de 6,7 mmHg, una tasa de éxito absoluto del 67,7% y una reducción significativa del número de colirios hipotensores. En nuestro estudio, obtenemos una reducción media estadísticamente significativa de PIO de 4,56 mmHg, una tasa de éxito absoluto del 71,875% y una reducción media del número de colirios hipotensores del 88,3%.

En el reciente estudio de Qidwai et al (208) en el que evalúan 37 ojos a dos años de seguimiento, obtienen una PIO media de  $13,1 \pm 4,3$  mmHg, con una reducción media de PIO de 6,8 mmHg y un número medio de colirios hipotensores de  $1,9 \pm 1,1$ . En nuestro estudio, obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg, con una reducción media de PIO de  $3,99 \pm 4,14$  mmHg y un número medio de colirios hipotensores de  $0,55 \pm 0,89$ .

En el reciente estudio de Méndez-Hernández et al (396) en el que analizan 85 pacientes a un seguimiento de 12 meses, obtienen una disminución media de PIO de  $20,6 \pm 4,1$  a  $13,7 \pm 2,8$  mmHg, con un descenso de tratamiento médico hipotensor de  $2,05 \pm 0,9$  a  $0,36 \pm 0,65$ . La tasa de éxito absoluto+relativo se sitúa en un 97,6%, 87,1% y 62,2% a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. En nuestro estudio obtenemos una disminución media de PIO de  $19,6 \pm 3,2$  a  $15,1 \pm 2,7$  mmHg, con un descenso de tratamiento médico hipotensor de  $2,91 \pm 0,89$  a  $0,41 \pm 0,76$ . La tasa de éxito absoluto+relativo se sitúa en un 93,75, 87,5% y 93,75% a los 3, 6 y 12 meses respectivamente

La mayoría de los estudios realizados sobre este implante, reportan la necesidad de needling en aproximadamente el 25% de los pacientes seguidos a 12 meses.

En el estudio realizado por Beckers et al (207) del implante **Preserflo** en 81 pacientes a 2 años con distintas concentraciones de mitomicina C, obtienen a los 12 meses una PIO media de  $14,5 \pm 4,6$  mmHg y una tasa de éxito relativo +

absoluto del 74,1%, mientras que a los 24 meses obtienen una PIO media de  $14,1 \pm 3,2$  mmHg, una tasa de éxito absoluto del 73,8% y un número medio de colirios hipotensores de  $0,5 \pm 0,9$ . En nuestro estudio, obtenemos a los 12 meses una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg y una tasa de éxito relativo + absoluto del 93,75%, mientras que a los 24 meses obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg, una tasa de éxito absoluto del 67,74% y un número medio de colirios hipotensores de  $0,55 \pm 0,89$ .

En el reciente estudio de Qidwai et al (208) en el que evalúan 48 ojos a dos años de seguimiento, obtienen una PIO media de  $12,3 \pm 4,0$  mmHg, con una reducción media de PIO de 8,2 mmHg y un número medio de colirios hipotensores de  $0,9 \pm 1,1$ . En nuestro estudio, obtenemos una PIO media de  $15,6 \pm 3,5$  mmHg, con una reducción media de PIO de  $3,99 \pm 4,14$  mmHg y un número medio de colirios hipotensores de  $0,55 \pm 0,89$ .

En el reciente estudio de Fili et al (397) analizan a 12 meses los resultados de 15 ojos, obteniendo una PIO media de  $13,8 \pm 3,6$  mmHg con un número medio de colirios hipotensores de  $0,6 \pm 0,8$ . En nuestro estudio, obtenemos una PIO media de  $15,1 \pm 2,7$  mmHg con un número medio de colirios hipotensores de  $0,41 \pm 0,76$ .

Resulta difícil comparar la efectividad de los dispositivos analizados con los resultados de nuestro estudio, puesto que, por lo general, el tamaño muestral no es muy amplio, lo que resulta un sesgo en el análisis. Por otra parte, el criterio de tasa de éxito absoluto y/o relativo es muy diverso en los resultados analizados, lo que resulta poco comparable con los de la presente tesis doctoral.

### **3. AGUDEZA VISUAL**

En la inmensa mayoría de los estudios realizados con dispositivos en cirugía de glaucoma, se evalúa la agudeza visual. En estos ensayos se incluyen pacientes fáquicos, pseudofáquicos y se realizan cirugías aisladas o en combinación con cirugía de catarata.

Resulta muy difícil comparar la agudeza visual entre estudios por la amplia diversidad de variables que intervienen en cada uno de ellos, siendo la principal la influencia de la cirugía de catarata sobre este parámetro. Otro factor a tener muy en cuenta es el tiempo de seguimiento de los pacientes, puesto que en seguimientos a largo plazo de pacientes fáquicos resulta prácticamente imposible determinar si la reducción de la agudeza visual se debe al avance del estadio de la catarata o por la progresión del glaucoma.

Por lo general, en los estudios analizados no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las medidas de la agudeza visual.

En la presente tesis, se decidió analizar la agudeza visual sólo a los 24 meses de seguimiento, y no a los 60 meses junto con otros parámetros, para que esta medida no se viese influenciada por el avance del estadio de la catarata.

En nuestro estudio, al final del seguimiento no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos (fáquicos y pseudofáquicos) ni entre ambos grupos.

#### 4. RECUENTO ENDOTELIAL

El recuento endotelial medio en la visita preoperatoria fue de  $2624,00 \pm 209,77$  células/mm<sup>2</sup>, con una hexagonalidad media de  $43,23 \pm 7,14$  % y un coeficiente de variación medio de  $32,69 \pm 4,70$ %. Al final del seguimiento (60 meses) se obtiene un recuento medio de  $2499,38 \pm 316,27$  cels/mm<sup>2</sup>, con una hexagonalidad media de  $40,00 \pm 8,59$  % y un coeficiente de variación de  $36,88 \pm 9,08$ %. Esto supone un descenso medio estadísticamente no significativo en el recuento de  $130,00 \pm 210,20$  cels/mm<sup>2</sup> (4,94%),  $5,3 \pm 8,4$ % en la hexagonalidad (10,60%) y  $-4,12 \pm 5,36$ % en el coeficiente de variación (11,88%).

En la **trabeculectomía** se ha demostrado que la pérdida de células endoteliales está en torno al 6%-7% a los 3 meses de la cirugía y cercano al 10% al año (283,250).

En la **EPNP** se ha obtenido menor pérdida de células endoteliales, aunque son escasos los artículos que evalúan la pérdida endotelial tras esta cirugía (250).

La principal complicación asociada al empleo de los **dispositivos de drenaje** es el daño endotelial, con posible descompensación corneal (289). Para la válvula de Ahmed, se ha demostrado una pérdida endotelial que varía entre el 3,5% a los 3 meses, 15,3% a los 12 meses hasta el 18,6% a los 24 meses (290). Es de esperar pérdidas similares con otros diseños (Baerveldt, Molteno...), lo que limita el uso de estos implantes en pacientes con córneas con bajo recuento celular. Implantar el tubo valvular en la cámara posterior puede reducir la probabilidad de daño endotelial (291).

No existen actualmente estudios que relacionen la **canaloplastia** con la pérdida de células endoteliales.

En el reciente estudio de Figus et al (387) de seguimiento a 10 años del implante **Gold glaucoma Micro-Shunt**, reportan una tasa de descompensación endotelial del 10,9% (6/55).

En el estudio realizado por Tanito et al (386) obtienen a los 12 meses una reducción estadísticamente significativa de células endoteliales (preop=2445 ± 265 cels/mm<sup>2</sup>, postop=2187 ± 425 cels/mm<sup>2</sup>). En nuestro estudio obtenemos una reducción estadísticamente no significativa de células endoteliales (preop=2624,00 ± 209,77 cels/mm<sup>2</sup>, postop=2612,77 ± 169,93 cels/mm<sup>2</sup>).

En el estudio realizado en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid de este implante en glaucomas refractarios a cirugías previas de glaucoma, se reporta una pérdida de células endoteliales del 3,28% al mes, 9,64% a los 6 meses y 8,78% a los 12 meses, sin cambios estadísticamente significativos en el coeficiente de variación a los 12 meses de seguimiento. En nuestro estudio, a los 12 meses, obtenemos una pérdida de células endoteliales del 0,17 ± 5,83 %.

En el estudio preliminar realizado en 6 ojos por Spiegel et al (388) implante **Eyepass**, no encuentran evidencias de pérdida de células endoteliales a los 5 y 9 meses (preop= 2500-2700 cels/mm<sup>2</sup>, postop=2550-2695 cels/mm<sup>2</sup>). En nuestro estudio, a los 12 meses no obtenemos diferencias estadísticamente significativas en el recuento celular (preop= 2315-1976 cels/mm<sup>2</sup>, postop=2353-2915 cels/mm<sup>2</sup>).

No existen actualmente estudios sobre el **Trabectome** y la pérdida de células endoteliales.

En el estudio realizado por Arriola et al (292) sobre el implante **iStent** en combinación con cirugía de cataratas, obtienen un descenso significativo de células endoteliales del 13.22% a los 12 meses frente a la cirugía aislada de catarata, que supone un 10-15% de descenso de células endoteliales. En nuestro estudio obtenemos un descenso del 0,17 ± 5,83%, con una hexagonalidad media del 46,00 ± 8,82 % y un coeficiente de variación de 32,77 ± 5,49%.

No existen actualmente estudios que analicen la pérdida de células endoteliales con el implante **iStent Supra**.

En el estudio realizado en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid tanto en cirugía combinada como aislada del implante **Cypass**, obtienen un descenso estadísticamente no significativo en la cirugía aislada a los 6 y 12 meses de seguimiento (preop=1822,9 ± 142,1 cels/mm<sup>2</sup>, postop=1704,8 ± 231,5 cels/mm<sup>2</sup> y 1736,6 ± 221,2 cels/mm<sup>2</sup> respectivamente). En nuestro estudio, obtenemos también un descenso estadísticamente no significativo a los 6 y 12 meses (preop=2624,00 ± 209,77 cels/mm<sup>2</sup>, postop=2606,00 ± 232,93 cels/mm<sup>2</sup> y 2612,77 ± 169,93 cels/mm<sup>2</sup> respectivamente).

En el reciente estudio realizado por Samet et al (197) en el que analizan a los 6 meses la cirugía aislada de catarata en paciente con glaucoma con la combinada con el implante **Hydrus**, obtienen una reducción significativa en ambos grupos respecto a la visita preoperatoria (17,24% y 11,71% respectivamente) pero una

diferencia estadísticamente no significativa entre ambos grupos. En nuestro estudio, a los 6 meses obtenemos una reducción del  $0,58 \pm 6,22\%$  respecto a la visita preoperatoria.

En el estudio realizado por Ishida et al (294) sobre el implante **EXPRESS** obtienen un descenso de 2529 cels/mm<sup>2</sup> en la visita preoperatoria, a 2428 cels/mm<sup>2</sup> a los 24 meses. En nuestro estudio obtenemos un descenso de  $2624,00 \pm 209,77$  cels/mm<sup>2</sup> en la visita preoperatoria, a  $2587,77 \pm 252,14$  cels/mm<sup>2</sup> a los 24 meses.

En el reciente estudio de Olgun et al (293) sobre el implante **XEN** obtienen a los 3 meses de seguimiento una pérdida estadísticamente no significativa de células endoteliales del 2,1% (preop= $2156,2 \pm 559,7$  cels/mm<sup>2</sup>, postop= $2098,4 \pm 556,2$  cels/mm<sup>2</sup>). En nuestro estudio, obtenemos un descenso estadísticamente no significativo medio del  $0,17 \pm 7,13\%$  (preop= $2624,00 \pm 209,77$  cels/mm<sup>2</sup>, postop= $2610,38 \pm 155,91$  cels/mm<sup>2</sup>).

En el estudio realizado por Ibarz et al (209) en que relacionan la pérdida de células endoteliales del implante **Preserflo** a 12 meses con la posición del tubo respecto al endotelio, obtienen un descenso medio del 7,4%, que varía entre el 18% en el grupo en el que la distancia tubo-endotelio es  $<200\mu\text{m}$ , hasta el 1% en el grupo en el que la distancia tubo-endotelio es  $>500\mu\text{m}$ . En nuestro estudio, obtenemos una pérdida media de células a los 12 meses de  $0,17 \pm 5,83\%$ .

En la actualidad, resulta de gran interés el análisis de la pérdida de células endoteliales a lo largo del tiempo con los distintos implantes para el glaucoma, para poder así evaluar su seguridad a largo plazo.

Existen numerosos estudios que analizan esta pérdida cuando la implantación del dispositivo se realiza en combinación con cirugía de catarata, pero son necesarios más estudios para analizar el efecto de los implantes en cirugía aislada para conocer el impacto real sobre el endotelio corneal.

## 5. CALIDAD DE VIDA

El estudio de la calidad de vida en el glaucoma resulta un parámetro muy difícil de evaluar, por la diversidad de cuestionarios existentes y porque la corrección de los mismos depende de la población de estudio. Además, no existen estudios que comparen la calidad de vida en pacientes con glaucoma entre las distintas técnicas quirúrgicas, para así poder evaluar la influencia de las mismas sobre la percepción del paciente sobre su enfermedad.

En la presente tesis, se decidió analizar este parámetro solo hasta el mes 24, para así evitar la influencia en los resultados de otros posibles factores, como por ejemplo el deterioro natural por la edad.

En nuestro estudio, para los cuestionarios de calidad de vida EQ-5D-5L y la escala visual análoga EQ-VAS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al final del seguimiento, con lo que se concluye que el paciente no ha presentado cambios significativos en su percepción de salud general.

En el cuestionario de síntomas oculares QOL se encuentra un descenso en la puntuación estadísticamente significativo de 4,46 puntos, lo que implica que el paciente percibe un empeoramiento de los síntomas oculares físicos y/o de percepción.

Serían necesarios ensayos clínicos en los que se analice la calidad de vida en los pacientes, diferenciando tipo de glaucoma, estadio y tipos de cirugías, para poder así tener una visión mas amplia de la percepción que tienen los pacientes sobre su enfermedad y la repercusión que tienen sobre la misma los tratamientos quirúrgicos a los que se someten.

## **ASPECTOS RELEVANTES DEL ESTUDIO**

Una gran parte de los datos de pacientes incluidos en esta tesis doctoral, resultan del ensayo clínico randomizado, aleatorizado y multicéntrico realizado en el Hospital Clínico San Carlos para la aprobación del dispositivo por la FDA (Food and Drug Administration).

Dado los buenos resultados obtenidos en estudios preliminares de eficacia y seguridad sobre este implante, la empresa Santen Pharmaceutical Co. decide adquirir en verano del 2016 la empresa Innfocus Inc, desarrollador del implante, pasándose a llamar Preserflo™ Microshunt.

### **1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

En cuanto a las limitaciones del estudio, podemos destacar que resultaría de gran interés para afianzar la demostración de que el implante es seguro y eficaz a largo plazo, el comparar los resultados de la presente tesis con los obtenidos para la trabeculectomía, planteado el ensayo clínico para la aprobación de la FDA. Además, se necesitarían ensayos clínicos del implante en pacientes con otros tipos de glaucomas distintos a los estudiados en la presente tesis (p.e: neovascular, uveítico, congénito...), para comprobar en ellos su seguridad y eficacia, y así poder extender su uso, beneficiando a una mayor parte de pacientes con cualquier tipo de glaucoma.

Otra limitación del estudio es el bajo tamaño muestral, que hace que los resultados comparados con otros estudios puedan resultar dispares o poco concordantes.

Por otra parte, al ser un estudio a largo plazo, tuvimos una mayor tasa de pérdidas de seguimiento, que conlleva a una menor potencia estadística de los resultados.

## **2. APORTACIONES DE NUESTRO ESTUDIO**

Con la presente tesis doctoral, queda demostrado que el implante Preserflo™ Microshunt es seguro y eficaz a largo plazo, tanto a nivel tensional, tratamiento hipotensor tópico, tasa de éxito y de recuento endotelial, por lo que se puede considerar como primera línea de tratamiento para pacientes con glaucoma refractario a colirios hipotensores. Además, es un implante sencillo de posicionar, con una rápida recuperación del paciente, lo que proporcionaría al paciente una mejor calidad de vida.

# **CONCLUSIONES**



1. El dispositivo Preserflo™ Microshunt usado en cirugía aislada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto resulta eficaz a largo plazo, proporcionando unos óptimos resultados tensionales.
2. El dispositivo Preserflo™ Microshunt usado en cirugía aislada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto resulta seguro a largo plazo, no produciendo cambios significativos en la densidad de células endoteliales, en su hexagonalidad ni en su coeficiente de variación.
3. Tras la implantación del dispositivo Preserflo™ Microshunt, se produjo una reducción significativa del empleo de colirios hipotensores para el glaucoma.
4. La cirugía con la implantación del dispositivo Preserflo™ Microshunt, no produjo una disminución de la calidad de vida de los pacientes, pero sí un aumento significativo de los síntomas oculares físicos y/o de percepción.
5. Esta técnica quirúrgica no produjo una pérdida de agudeza visual significativa a largo plazo, tanto en pacientes fáquicos como pseudofáquicos.
6. La implantación del dispositivo Preserflo™ Microshunt no ha producido complicaciones postoperatorias clínicamente significativas.



# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Cioffi GA, et al. Glaucoma. Basic and Clinical Science Course Section 10: American Academy of Ophthalmology; 2008-2009.
2. Alward W. Glaucoma: los requisitos en oftalmología: Mosby; 2000.
3. Shiedls MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the glaucomas. In Mosby SL, Shiedls MB, Ritch R, Krupin T. The Glaucomas. St Louis: Mosby; 1996.
4. European glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Savona, Italy; 2014.
5. Papadopoulos M, Khaw PT. Advances in the management of paediatric glaucoma. *Eye*. 2007; 21(10): p. 1319-1325.
6. Weinreb RN, Papadopoulos M. Consensus on Childhood glaucoma. 2013.
7. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 245(2): p. 195-203.
8. Meyer G, Schwenn O, Grehn F. Trabeculotomy in congenital glaucoma: comparison to goniotomy. *Ophthalmologie*. 2000; 97(9): p. 623-628.
9. Meyer G, Schwenn O, Pfeiffer N, Grehn F. Trabeculotomy in congenital glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238(3): p. 207-213.
10. Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, et al. Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma: 360 degrees trabeculotomy versus goniotomy. *J AAPOS*. 2000; 4(4): p. 205-210.
11. Beck AD, Lynch MG. 360 degrees trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(9): p. 1200-1202.
12. Beck AD, Lynn MJ, Crandall J, Mobin-Uddin O. Surgical outcomes with 360-degree suture trabeculotomy in poor-prognosis primary congenital glaucoma and glaucoma associated with congenital anomalies or cataract surgery. *J AAPOS*. 2011; 15(1): p. 54-58.
13. Girkin CA, Rhodes L, McGwin G, et al. Goniotomy versus circumferential trabeculotomy with an illuminated microcatheter in congenital glaucoma. *J AAPOS*. 2012; 16(5): p. 424-427.
14. Rabiah PK. Frequency and predictors of glaucoma after pediatric cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(1): p. 30-37.

15. Swamy BN, Billson F, Martin F, et al. Secondary glaucoma after paediatric cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(12): p. 1627-1630.
16. Tieldch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991; 134(10): p. 1102-1110.
17. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(12): p. 1819-1826.
18. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(4): p. 511-519.
19. Shen SY, Wong TY, Foster PJ, et al. The prevalence and types of glaucoma in malay people: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(9): p. 3846-3851.
20. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53(Suppl1): p. S3-10.
21. Czumowska MA, Ramas WD, Wolfs RC, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2010; 117(9): p. 1705-1712.
22. Jiang X, Varma R, Wu S, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2012; 119(11): p. 2245-2253.
23. Leske MC, Connell AM, Wu SY. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(7): p. 918-924.
24. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, et al. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2007; 114(10): p. 1810-1815.
25. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology*. 1989; 96(9): p. 1363-1368.
26. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991; 266(3): p. 369-374.

27. Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(2): p. 315-321.
28. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(12): p. 1640-1645.
29. Leske MC, Nemesure B, He Q, et al. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology.* 2001; 108(6): p. 1015-1022.
30. McCarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129(5): p. 629-633.
31. Astrom S, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in Northern Sweden: I. Baseline report. *Acta ophthalmol Scand.* 2007; 85(8): p. 828-831.
32. Topouzis R, Wilson MR, Harris A, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in The Tessaioniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152(2): p. 219-228.
33. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008; 115(1): p. 85-93.
34. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6): p. 714-720; discussion 829-830.
35. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, et al. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2010; 117(9): p. 1713-1719.
36. Perea SA, Wong TY, Tay WT, et al. Refractive error, axial dimensions and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(7): p. 900-905.
37. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, et al. Blood pressure, arterial stiffness and open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch ophthalmol.* 2007; 125(6): p. 805-812.

38. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, et al. Blood pressure, perfusion pressure and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(6): p. 2872-2877.
39. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, et al. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7): p. 3399-3404.
40. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(5): p. 843-851.
41. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007; 52(Suppl 2): p. S144-154.
42. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149(5): p. 704-712.
43. Khawaja AP, Creabb DP, Jansonius NM. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(7): p. 4619-4620.
44. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2005; 112(3): p. 366-375.
45. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology.* 2007; 114(11): p. 1965-1972.
46. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004; 111(9): p. 1627-1635.
47. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009; 116(2): p. 200-207.
48. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 126(4): p. 498-505.

49. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116(12): p. 2271-2276.
50. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(1): p. 48-56.
51. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(2): p. 205-209.
52. Bengtsson B, Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(6): p. 513-518.
53. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Heijl A. Disc hemorrhages and treatment in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2008; 115(11): p. 2044-2048.
54. Miglior S, Torri V, Zeyen T, et al. Intercurrent factors associates with the development of open-angle glaucoma in the European Glaucoma Prevention Study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(2): p. 266-275.
55. Kim SH, Park KH. The relationship between recurrent optic disc hemorrhage and glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2006; 113(4): p. 598-602.
56. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(3): p. 253-275.
57. Holló G, Konstas AGP. Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. 2nd ed. Savona (IT): Publicomm S.R.L; 2012.
58. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Tessaaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(2): p. 327-335.
59. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(9): p. 3783-3789.

60. Visontai Z, Merisch B, Kollai M, Hollo G. Increase of carotid artery stiffness and decrease of baroreflex sensitivity in exfoliation syndrome and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(5): p. 563-567.
61. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, et al. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma.* 2011; 20(3): p. 160-166.
62. French DD, Margo CE, Harman LE. Ocular pseudoexfoliation and cardiovascular disease: a national cross-section comparison study. *N Am J Med Sci.* 2012; 4(10): p. 468-473.
63. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivela T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(6): p. 598-602.
64. Traverso CE, Spaeth GL, Starita RJ, et al. Factors affecting the results of argon laser trabeculoplasty in open angle glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1986; 17(9): p. 554-559.
65. Arnarsson A, Sasaki H, Jonasson F. Twelve-year incidence of Exfoliation Syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(2): p. 157-162.
66. Gottanka J, Johnson DH, Grehn F, Lutjen-Drecoll E. Histologic findings in pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *J Glaucoma.* 2006; 15(2): p. 142-151.
67. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Nd-YAG laser iridotomy in pigment dispersion syndrome: an ultrasound biomicroscopic study. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(2): p. 150-153.
68. Liu L, Ong EL, Crowston J. The concave iris in pigment dispersion syndrome. *Ophthalmology.* 2011; 118(1): p. 66-70.
69. Yang JW, Sakiyalak D, Krupin T. Pigmentary glaucoma. *J Glaucoma.* 2001; 10(5 Suppl 1): p. S30-S32.
70. Siddiqui Y, Ten Hulzen RD, Cameron JD, et al. What is the risk of the developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(6): p. 194-199.

71. Lacaratos G, Shah A, Garaway-Health DF. The genetics of pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(2): p. 164-175.
72. Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma - a major review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36(9): p. 868-882.
73. Ayala M. Long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty (SLT). Treatment in pigmentary glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013.
74. Reistad CE, Shields MB, Campbell DG, et al. The influence of peripheral iridotomy on the intraocular pressure course in patients with pigmentary glaucoma. *J Glaucoma*. 2005; 14(4): p. 255-259.
75. Suner IJ, Greenfield DS, Miller MP, et al. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology*. 1997; 104(2): p. 207-214.
76. Papaconstantinou D, Georgalas I, Kourtis N, et al. Lens-induced glaucoma in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2009; 4: p. 331-336.
77. Sihota R, Kumar S, Gupta V, et al. Early predictors of traumatic glaucoma after closed globe injury; trabecular pigmentation, widened angle recess and higher baseline intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(7): p. 921-926.
78. Rahmani B, Jahadi HR. Comparison of tranexamic acid and prednisilone in the treatment of traumatic hyphema. A randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 1999; 106(2): p. 375-379.
79. Gharaibeh A, Savage HI, Scherer RW, et al. Medical interventions for traumatic hyphema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1): p. CD005431.
80. Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(1): p. 1-10.
81. Horsley MB, Chen TC. The use of prostaglandin analogs in the uveitic patient. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26(4-5): p. 285-289.
82. Dupas B, Fardeau C, Cassoux N, et al. Deep sclerotomy and trabeculectomy in uveitic glaucoma. *Eye*. 2010; 24(2): p. 310-314.

83. Iwao K, Inatani M, Seto T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *J Glaucoma*. 2012.
84. Raddcliffe NM, Finger PT. Eye cancer related glaucoma: current concepts. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54(1): p. 47-73.
85. Gedde SJ. Management of glaucoma after retinal detachment surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2): p. 103-109.
86. Bai HQ, Yao L, Wang DB, et al. Causes and treatments of traumatic secondary glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(2): p. 201-206.
87. Detry-Morel M, Escarmelle A, Hermans I. Refractory ocular hypertension secondary to intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2004;(292): p. 45-51.
88. Jones R3rd, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(2): p. 163-167.
89. Magnouritsas G, Mourtzoukos S, Portaliou DM, et al. Glaucoma associated with the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: p. 727-734.
90. Lalezary M, Kim SJ, Jiramongkolchai K, et al. Long-term trends in intraocular pressure after pars plana vitrectomy. *Retina*. 2011; 31(4): p. 679-685.
91. Ichhpujani P, Jindal A, Jay Katz L. Silicone oil induced glaucoma: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247(12): p. 1585-1593.
92. Nassr MA, Morris CL, Netland PA, Karcioğlu ZA. Intraocular pressure change in orbital disease. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54(5): p. 519-544.
93. Liebmann JMR. Complications of glaucoma surgery. In Mosby SL, Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The glaucomas.*; 1986.
94. Simmons RJM. Malignant Glaucoma. In Mosby SL, Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The Glaucomas*. St Louis: Mosby; 1996.
95. Foster PJ, Aung T, Nolan WP, et al. Defining "occludable" angles in population surveys: drainage angle width, peripheral anterior synechiae

- and glaucomatous optic neuropathy in East Asian people. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(4): p. 486-490.
96. Becker B, Shaffer RN. *Diagnosis and therapy of the glaucomas*. St. Louis.: C.V. Mosby Co.; 1961.
97. Friedman DSW. *Consensus on Angle-closure and Angle-closure Glaucoma: AIGS/WGA Consensus Series*; 2008.
98. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(2): p. 238-242.
99. Salmon JF. Long-Term intraocular pressure control after Nd-YAG laser iridotomy in chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 1993; 2(4): p. 291-296.
100. Mapstone R. Provocative test in closed-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1976; 60(2): p. 115-119.
101. He M, Friedman DS, Ge J, et al. Laser peripheral iridotomy in eyes with narrow drainage angles: ultrasound biomicroscopy outcomes. *The Liwan Eye Study*. *Ophthalmology*. 2007; 114(8): p. 1513-1519.
102. Ritch R. Plateau iris is caused by abnormally positioned ciliary processes. *J Glaucoma*. 1992; 1(1): p. 23-26.
103. Wand M, Grant WM, Simmons RJ, Hutchinson BT. Plateau iris syndrome. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol*. 1977; 83(1): p. 122-130.
104. Lowe RF. Primary angle-closure glaucoma. Family histories and anterior chamber depths. *Br J Ophthalmol*. 1964; 48: p. 191-195.
105. Lachkar Y, Bouassida W. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18(2): p. 129-133.
106. Tanihara H, Nishiwaki K, Nagata M. Surgical results and complications of goniosynechialysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(4): p. 309-313.
107. Lam DS, Chua JK, Tham CC, Lai JS. Efficacy and safety of immediate anterior chamber paracentesis in the treatment of acute primary angle-closure glaucoma: a pilot study. *Ophthalmology*. 2002; 109(1): p. 64-70.

108. De Silva DJ, Gazzard G, Foster P. Laser iridotomy in dark irides. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(2): p. 222-225.
109. Lai JS, Tham CC, Chua JK, et al. To compare argon laser peripheral iridoplasty (ALPI) against systemic medications in treatment of acute primary angle-closure: mid-term results. *Eye (Lond)*. 2006; 20(3): p. 309-314.
110. Ritch R, Tham CC, Lam DS. Argon laser peripheral iridoplasty (ALPI): an update. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52(3): p. 279-288.
111. Arnavielle S, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245(3): p. 345-350.
112. Greve EL. Primary angle closure glaucoma: extracapsular cataract extraction or filtering procedure? *Int Ophthalmol*. 1988; 12(3): p. 157-162.
113. Tarongoy P, Ho CL, Walton DS. Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54(2): p. 211-225.
114. Lai JS, Tham CC, Chan JC. The clinical outcomes of cataract extraction by phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma (PACG) and co-existing cataract: a prospective case series. *J Glaucoma*. 2006; 15(1): p. 47-52.
115. Husain R, Gazzard G, Aung T, et al. Initial management of acute primary angle closure: a randomized trial comparing phacoemulsification with laser peripheral iridotomy. *Ophthalmology*. 2012; 119(11): p. 2274-2281.
116. Azuara-Blanco A, Burr JM, Cochran C, et al. The effectiveness of early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011; 12: p. 133.
117. Tham CC, Kwong YY, Leung DY, et al. Phacoemulsification vs phacotrabeculectomy in chronic angle-closure glaucoma with cataract: complications. *Arch ophthalmol*. 2010; 128(3): p. 303-311.

118. Ritch R, Tham CC, Lam DS. Long-term success of argon laser peripheral iridoplasty in the management of plateau iris syndrome. *Ophthalmology*. 2004; 111(1): p. 104-108.
119. Azuara-Blanco A, Burr JM, Cochran C, Ramsay C, Vale L, Foster P, et al. The effectiveness of early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011; 23 (12): p. 133.
120. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10052): p. 1389-1397.
121. Javanbakht M, Azuara-Blanco A, Burr JM, Ramsay C, Cooper D, Cochran C, et al. Early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle closure glaucoma: an economic evaluation based on data from the EAGLE trial. *BMJ Open*. 2017; 13;7 (1).
122. Traverso CE, Tomey KF, Gandolfo E. The glaucomas in pseudophakia. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996; 7(2): p. 65-71.
123. Nash RW, Lindquist TD. Bilateral angle-closure glaucoma associated with uveitis: presenting sign of HIV infection. *Surv Ophthalmol*. 1992; 36(4): p. 255-258.
124. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1997; 41(5): p. 361-394.
125. De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the human aqueous humor in normal and pathological conditions. *Exp Eye Res*. 1965; 4: p. 179-186.
126. Raviola E. The eye. In Bloom W, Fawcett DW. *Textbook of Hystology*. 12th ed. p. 963.
127. Raviola G. Effects of paracentesis on the blood-aqueous barrier: an electron microscope study on *Macaca mulatta* using horseradish peroxidase as a tracer. *Invest Ophthalmol*. 1974; 13: p. 828-858.
128. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and function aspects. *Exp Eye Res*. 2009; 88: p. 648-655.

129. Kelley MJ, Rose AY, Keller KE, Hesle H, Samples JR, Acott TS. Stem cells in the trabecular meshwork: present and future promises. *Exp Eye Res.* 2009; 88: p. 747-751.
130. Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1963; 69: p. 783-801.
131. McEwen WK. Application of Poiseuille's law to aqueous outflow. *Arch Ophthalmol.* 1958; 60: p. 290-294.
132. Johnson M. What controls aqueous humor outflow resistance?. *Exp Eye Res.* 2006; 82: p. 545-557.
133. 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.* 1972; 50: p. 295-320.
134. 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: p. 1517-1525.
135. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW. Functional morphology of the trabecular meshwork. In Tasman W, Jaeger EA. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* Philadelphia: J.B Lippincott Company; 2001. p. 1-30.
136. Tamm E, Flügel C, Stefani FH, Rohen JW. Contractile cells in the human scleral spur. *Exp Eye Res.* 1992; 54: p. 531-543.
137. Tamm ER, Flügel C, Stefani FH, Lütjen-Drecoll E. Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptors in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35: p. 1157-1166.
138. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with the evidence for unconventional routes. *Invest Ophthalmol.* 1965; 4: p. 911-919.
139. Alm A, Nilsson SF. Uveoscleral outflow: a review. *Exp Eye Res.* 2009; 88: p. 760-768.
140. Bill A, Hellsing K. Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Invest Ophthalmol.* 1965; 4: p. 920-960.

141. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127: p. 407-412.
142. Schmidt W, Kastner C, Sternberg K, Allemann R, Löbler M, Guthoff R, et al. New Concepts for Glaucoma Implants - Controlled aqueous humor drainage, encapsulation prevention and Local drug delivery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2013; 14(1): p. 98-111.
143. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol.* 1968; 66(4): p. 673-679.
144. Shirato S, Kitazawa Y, Mishima S. A critical analysis of the trabeculectomy results by a prospective follow-up design. *Jpn J Ophthalmol.* 1982; 26: p. 468-480.
145. The Advanced Glaucoma Intervention Study, 8: Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: p. 1771-1779.
146. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Satabase Syst Rev.* 2001;; p. CD002897.
147. Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadas R. A longterm dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. *Arch ophthalmol.* 1997; 115: p. 969-974.
148. Singh K, Mehta K, Shaikh N. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2000; 107: p. 2305-2309.
149. Costa VP, Wilson RP, Moster MR. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg.* 1993; 24: p. 389-394.
150. Wormald R, Wilkins MR, Bunce C. Pos-operative 5-fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Satabase Syst Rev.* 2001;; p. CD001132.
151. Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: p. 1001-1008.
152. Lázaro García C, Benítez del Castillo J, Castillo Gómez A, García Feijoo J, Macías Benítez J, García Sánchez J. Lens fluorophotometry following

- trabeculectomy in primary open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2002; 109: p. 76-79.
153. Cuiña Sardiña R. Análisis de las vías de drenaje de la macrotrabeculectomía mediante biomicroscopía ultrasónica [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid. 2015.
154. Zimmerman TJ. Trabeculectomy vs. non penetrating trabeculectomy. A retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. *Ophthalmic Sur*. 1984; 15: p. 734-740.
155. Fyodorov SN, Iofee DI, Ronkina TI. Deep sclerectomy: technique and mechanism of a new glaucomatous procedure. *Glaucoma*. 1984; 6: p. 281-283.
156. Kozlov VI, Bagrov SN, Anisimova SY, Osipov AV, Mogilevtsev VV. Non penetrating deep sclerectomy with collagen. *Ophthalmosurgery*. 1990; 3: p. 44-46.
157. Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;; p. CD007059.
158. Molten AC. New implant for drainage in glaucoma. Animal trial. *Br J Ophthalmol*. 1969; 53: p. 161-168.
159. Lloyd MA, Baerveldt G, Nguyen QH. Long-term histologic studies of the Baerveldt implant in a rabbit model. *J Glaucoma*. 1996; 5: p. 339-339.
160. Coleman AL, Hill R, Wilson MR. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120: p. 23-31.
161. Krupin T, Podos SM, Becker B. Valve implants in filtering surgery. *Am J Ophthalmol*. 1976; 81: p. 232-235.
162. Pazos MC, Sánchez-Salorio M, Touriño MR. Biomicroscopía ultrasónica en el control del implante valvular asociado a Queratoplastia. LXXIV Congreso de la SEO. Alicante. 1998.
163. Mermoud A, Salmon JF, Alexander P. Molteno tube implantation for neovascular glaucoma. Long-term results and factors influencing the outcome. *Ophthalmology*. 1993; 100: p. 897-902.

164. Doe EA, Budenz DL, Gedde SJ. Long-term surgical outcomes of patients with glaucoma secondary to the iridocorneal endothelial syndrome. *Ophthalmology*. 2001; 108: p. 1789-1795.
165. Ceballos EM, Parrish RK, Shiffman JC. Outcome of Baerveldt glaucoma drainage implants for the treatment of uveitic glaucoma. *Ophthalmology*. 2002; 109: p. 2256-2260.
166. Pakravan M, Yazdani S, Shahabi C. Superior versus inferior Ahmed glaucoma valve implantation. *Ophthalmology*. 2009; 116: p. 208-213.
167. Gedde SJ, Heuer DK, Parrish RK, Group TTvTS. Review of the results from the Tube versus Trabeculectomy (TVT) Study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21(2): p. 123-128.
168. David VP, Kutty KG, Somasundaram N, Varghese AM. Five-years results of viscocanalostomy. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18: p. 417-422.
169. Wishart PK, Wishart MS, Choudhary A, Grierson I. Long-term results of viscocanalostomy in pseudoexfoliative and primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: p. 148-155.
170. O'Brart DP, Shiew M, Edmunds B. A randomised, prospective study comparing trabeculectomy with viscocanalostomy with adjunctive antimetabolite usage for the management of open angle glaucoma uncontrolled by medical therapy. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: p. 1012-1017.
171. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma: a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology*. 2003; 110: p. 882-887.
172. Alp MN, Yarangumeli A, Koz OG, Kural G. Nd-Yag laser goniopuncture in viscocanalostomy: penetration in non-penetrating glaucoma surgery. *Int Ophthalmol*. 2010; 30: p. 245-252.
173. Lewis RA, Von Wolff K, Tetz M, Korber N, Kearney JR, Shingleton B, et al. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schelmm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults. Interim clinical study analysis. *J Cataract Refract Sur*. 2007; 33: p. 1217-1226.

174. Matlach J, Dhillon C, Hain J, Schlunck G, Grehn F, Klink T. Trabeculectomy versus canaloplasty (TVC Study) in the treatment of patients with open-angle glaucoma: a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(8): p. 753-761.
175. Emi K, Pederson JE, Torias CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30(2): p. 233-238.
176. Sen SC, Ghosh A. Gold as an intraocular foreign body. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67(6): p. 398-399.
177. Orozco MA, Fernandez V, Acosta AC. Biocompatibility of gold versus polydimethylsiloxane for glaucoma implants [ARVO abstract 988]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;: p. 45B691.
178. Olea-Zorita G. Resultado a medio plazo del implante supracoroideo Gold Glaucoma Micro Shunt en pacientes con glaucoma refractario [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid. 2015.
179. Vinod K. Suprachoroidal Shunts. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(2): p. 155-161.
180. Spiegel D, Kobuch K, Hill RA, Gross RL. Implant in Schlemm's canal. A new method for regulating intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2001; 98: p. 94-96.
181. Dietlein TS, Jordan JF, Schild A. Combined cataract-glaucoma surgery using the intracanalicular Eyepass glaucoma implant: first clinical results of a prospective pilot study. *J Cataract Ref Sur.* 2008; 34(2): p. 247-252.
182. Wittmann B, Huchzermeyer C, Rejdak R, Reulbach U, Dietlein T, Hohberger B, et al. Eyepass Glaucoma Implant in open-angle glaucoma after failed conventional medical therapy: clinical results of a 5-years follow-up. *J Glaucoma.* 2017; 26(4): p. 328-334.
183. Minckler DS, Baerveldt G, Alfaro MR, Francis BA. Clinical results with the Trabectome for treatment of open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2005; 1(12): p. 962-967.
184. Francis BA, Minckler D, Dustin L, Kawji S, Yeh J, Sit A, et al. Trabectome Study Group. Combined cataract extraction and trabeculotomy by internal

- approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34: p. 1096-1103.
185. Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Francis B. Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008; 106: p. 149-159.
186. Minckler DS, Hill RA. Use of novel devices for control of intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 2009; 88: p. 792-798.
187. Kostanyan T, Shazly T, Kaplowitz KB, Wang SZ, Kola S, Brown EN, et al. Longer-term Baerveldt to Trabectome glaucoma surgery comparison using propensity score matching. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255(12): p. 2423-2428.
188. Johnson DH, Matsumoto Y. Schlemm's canal becomes smaller after successful filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: p. 1251-1256.
189. Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DH. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: p. 988-994.
190. Spiegel D, Wetzel W, Haffner DS, Hill RA. Initial clinical experience with the trabecular micro-bypass stent in patients with glaucoma. *Adv Ther.* 2007; 24: p. 161-170.
191. 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: p. 407-412.
192. Fernandez-Barrientos Y, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernandez-Perez C, Garcia-Sanchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: p. 3327-3332.
193. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE, Group Uis. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass Stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology.* 2011; 118: p. 459-467.
194. Gigon A, Shaarawy T. The suprachoroidal route in glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2016; 10(1): p. 13-20.

195. Gonzalez-Pastor E. Eficacia y seguridad del implante supracoroideo Cypass en el tratamiento del glaucoma [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid. 2014.
196. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. A randomized trial of Schlemm's canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122(7): p. 1283-1293.
197. Samet S, Aong JA, Ahmed II. Hydrus microstent implantation for surgical management of glaucoma: a review of design, efficacy and safety. *Eye Vis*. 2019; 22(6): p. 32.
198. Ahmed II, Fea A, Au L, Ang RE, Harasymowycz P, Jampel HD, et al. A prospective randomized trial comparing Hydrus and iStent microinvasive glaucoma surgery implants for standalone treatment of open-angle glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology*. 2020; 127(1): p. 52-61.
199. Lee JW, Chang JC, Qing L, Lai JS. Early postoperative results and complications of using the Ex-PRESS shunt in uncontrolled uveitic glaucoma: a case series of preliminary results. *J Current Glau Prac*. 2014; 8(1): p. 20-24.
200. Netland PA, Sarkisian Jr SR, Moster MR, Ahmed II, Condon G, Salim S, et al. Randomized, prospective, comparative trial of Ex-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT Study). *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(2): p. 433-440.
201. Gonzalez-Rodriguez JM, Trope GE, Drori-Wagschal L, Jinapriya D, Buys YM. Comparison of trabeculectomy versus Ex-PRESS: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(9): p. 1269-1273.
202. Patel HY, Wagschal CD, Trope GE, Buys YM. Economic analysis of the Ex-PRESS miniature glaucoma device versus trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2014; 23(6): p. 385-390.
203. Masis-Solano M, Huang G, Lin SC. When should give up filtration surgery: indications, techniques and results of cyclodestruction. *Dev Ophthalmol*. 2017; 59: p. 179-190.

204. Mansouri K, Guidotti J, Rao HL, Ouabas A, D'Alessandro E, Roy S, et al. Prospective evaluation of standalone XEN gel implant and combined phacoemulsification-XEN gel implant surgery: 1-year results. *J GLaucoma*. 2018; 27(2): p. 140-147.
205. Ibañez-Muñoz A, Soto-Biforcós VS, Rodríguez-Vicente L, Ortega-Renedo I, Chacón-González M, Rúa-Galisteo O. XEN implant in primary and secondary open-angle glaucoma: a 12-months retrospective study. *Eur J Ophthalmol*. 2019; 1120672119845226. doi 1120672119845226.
206. Marcos-Parra MT, Salinas-López JA, López-Grau NS, Ceausescu AM, Pérez-Santoria JJ. XEN implant device versus trabeculectomy, either alone or in combination with phacoemulsification, in open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(8): p. 1741-1750.
207. Beckers H, Aptel F, Webbers C, Bluwol E, Martínez-de-la-Casa J, García-Feijoo J, et al. Safety and effectiveness of the Preserflo Microshunt in primary open-angle glaucoma: results from a 2 year multicenter study. *Ophthalmol Glaucoma*. 2022 Mar-Apr; 5(2): p. 195-209.
208. Qidwai U, Jones L, Ratnarajan G. A comparison of iStent combined with phacoemulsification and endocyclophotocoagulation (ICE2) with the Preserflo Microshunt and XEN-45 implants. *Ther Adv Ophthalmol*. 2022 Oct.
209. Ibarz-Barberá M, Morales-Fernández L, Corroto-Cuadrado A, Martínez-Galdón F, Tañá-Rivero P, Gómez de Liaño R, et al. Corneal endothelial cell loss after PRESERFLO microshunt implantation in the anterior chamber: anterior segment OCT tube location as a risk factor. *Ophthalmol Ther*. 2022 Feb; 11(1): p. 293-310.
210. Martínez-de-la-Casa J, Saenz-Francés F, Morales-Fernández L, Perucho L, Méndez C, Fernández-Vidal A, et al. Clinical outcomes of combined Preserflo Microshunt implantation and cataract surgery in open-angle glaucoma patients. *Sci Rep*. 2021; 11(1): p. 15600.
211. Lavić C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea M. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: a systematic review

- and meta-analysis. *Plos One*. 2017; 12(8): p. e0183142. doi: 10.1371/journal.pone.0183142. eCollection 2017.
212. Olsen T. Non contact specular microscopy of the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol*. 1979; 57: p. 986-989.
213. Waring-3rd GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982; 89: p. 531-590.
214. Sherrard ES, Ng YL. The other side of the corneal endothelium. *Cornea*. 1990; 9: p. 48-54.
215. Petroll WM, Jester JV, Barry-Lane P, Cavanagh HD. Assessment of f-actin organization and apical-basal polarity during in vivo cat endothelium wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: p. 2492-2502.
216. Stiemke MM, McCartney MC, Cantu-Crouch D, Edelhauser HF. Maturation of the corneal endothelial tight junction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: p. 2757-2765.
217. Kreutziger GO. Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res*. 1976; 23: p. 285-293.
218. Carlson KH, Bourne WM. The clinical measurement of endothelial permeability. *Cornea*. 1988; 7: p. 183-189.
219. Hedbys BO, Mishima S. The thickness-hydration relationship of the cornea. *Exp Eye Res*. 1966; 5: p. 221-228.
220. Maurice DM. The physical basis of corneal transparency. *Acta XVII Cong Ophthalmol*. 1954; 1: p. 465-469.
221. Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. *Eye*. 1990; 4: p. 389-424.
222. Mishima S, Maurice DM. The effect of normal evaporation on the eye. *Exp Eye Res*. 1961; 1: p. 46-52.
223. Jacobs PM, Cheng H, Price NC, McPherson K, Boase DL, Bron AJ. Endothelial cell loss after cataract surgery: the problem of interpretations. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1982; 102: p. 291-293.
224. Mishima S, Trenberth SM. Permeability of the corneal endothelium to nonelectrolytes. *Invest Ophthalmol*. 1968; 7: p. 34-43.

225. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1982; 93: p. 1-29.
226. Hirsch M, Renard G, Faure JP, Pouliquen Y. Formation of intercellular spaces and junctions in regenerating rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res.* 1976; 23: p. 385-397.
227. Gonnering R, Edelhauser HF, Van-Horn DL, Durant W. The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979; 18: p. 373-390.
228. Gehrsitz L, Gruber L, Harris JE. The hydration of the cornea. The effect of the intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1956; 42: p. 325-329.
229. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia.* 1968; 24: p. 1091-1095.
230. Geroski DH, Edelhauser HF. Quantitation of Na/K ATPase pump sites in the rabbit corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25: p. 1056-1060.
231. Hodson S, Miller F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *J Physiol.* 1976; 263: p. 563-577.
232. Hedbys BO, Mishima S, Maurice DM. The inhibition pressure of the corneal stroma. *Exp Eye Res.* 1963; 2: p. 99-111.
233. Kuang LJ, Nielsen K, Fischbarg J. Molecular identification and immunolocalization of the water channel protein aquaporin I in CBCECs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: p. 1288-1292.
234. Thiagarajah JR, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling. *J Biol Chem.* 2002; 277(21): p. 19139-19144.
235. Wulle KG. Electron microscopy of the fetal development of the corneal endothelium and Descemet's membrane of the human eye. *Invest Ophthalmol.* 1972; 11: p. 897-904.
236. Nuttall RP. DNA synthesis during the development of the chick cornea. *J Exp Zool.* 1976; 198: p. 193-208.

237. Adamis AP, Molnar ML, Tripathi BJ, Emmerson MS, Stefansson K, Tripathi RC. Neuronal-specific enolase in human corneal endothelium and posterior keratocytes. *Exp Eye Res.* 1985; 41: p. 665-668.
238. Hayasi K, Sueishi K, Tanaka K, Inomata H. Immunohistochemical evidence of the origin of human corneal endothelial cells and keratocytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1986; 224: p. 452-456.
239. Foets B, Van-Den-Oord J, Engelmann K, Missotten L. A comparative immunohistochemical study of human corneotrabecular tissue. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: p. 269-274.
240. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25: p. 312-322.
241. Ko MK, Park WK, Lee JH, Chi JG. A histomorphometric study of corneal endothelial cells in normal human fetuses. *Exp Eye Res.* 2001; 72: p. 403-409.
242. McCarey BE. Noncontact specular microscopy: a macrophotography technique and some endothelial cell findings. *Ophthalmology.* 1979; 86: p. 1848-1860.
243. Yee R, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelium cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res.* 1985; 4: p. 671-678.
244. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38: p. 779-782.
245. Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: p. 584-590.
246. Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: p. 1755-1767.
247. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued endothelial cell loss the years after lens implantation. *Ophthalmology.* 1994; 101: p. 1014-1022.

248. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea*. 2001; 20: p. 560-569.
249. Friberg TR, Guibord NM. Corneal cell loss after multiple vitreoretinal procedures and the use of silicone oil. *Ophthalmic Sur Lasers*. 1999; 30: p. 528-534.
250. Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerotomy. *J Glaucoma*. 2007; 16: p. 324-328.
251. Hogan MJ, Wood I, Fine M. Fuch's endothelial dystrophy of the cornea. 29th Stanford Gifford Memorial lecture. *Am J Ophthalmol*. 1974; 78: p. 363-383.
252. Chung EH, Hutcheon AE, Joyce NC, Zieske JD. Synchronization of the GI/S transition in response to corneal debridement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: p. 1952-1958.
253. Laing RA, Neubauer L, Oak SS, Kayne HL, Leibowitz HM. Evidence for mitosis in the adult corneal endothelium. *Ophthalmology*. 1984; 91: p. 1129-1134.
254. Matsubara M, Tanishima T. Wound-healing of corneal endothelium in monkey: an autoradiographic study. *Jpn J Ophthalmol*. 1983; 27: p. 444-450.
255. Sherrard ES. The corneal endothelium in vivo: its response to mild trauma. *Exp Eye Res*. 1976; 22: p. 347-357.
256. Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, Leibowitz HM. Changes in the corneal endothelium as a function of age. *Exp Eye Res*. 1976; 22: p. 587-594.
257. Honda H, Ogita Y, Higuchi S, Kani K. Cell movements in a living mammalian tissue: long-term observation of individual cells in wounded corneal endothelia of cats. *J Morphol*. 1982; 174: p. 25-39.
258. Joyce NC, Meklir B, Neufeld AH. In vitro pharmacologic separation of corneal endothelial migration and spreading responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31: p. 1816-1826.

259. Schilling-Schon A, Pleyer U, Hartmann C, Rieck PW. The role of endogenous growth factors to support corneal endothelial migration after wounding in vitro. *Exp Eye Res.* 2000; 71: p. 583-589.
260. McCartney MD, Robertson DP, Wood TO, McLaughlin BJ. ATPase pump site density in human dysfunctional corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987; 28: p. 1955-1962.
261. Bourne WM, Kaufman HE. Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol.* 1976; 81: p. 482-485.
262. Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology.* 2004; 111: p. 679-685.
263. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22: p. 1079-1084.
264. Walkow T, Anders N, Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26: p. 727-732.
265. Beesley RD, Olson RJ, Brady SE. The effects of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium. *Ann Ophthalmol.* 1986; 18: p. 216-219.
266. Binder PS, Sternberg H, Wickman MG, Worthen DM. Corneal endothelial damage associated with phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 1976; 82: p. 48-54.
267. Irvine AR, Kratz RP, O'Donnell JJ. Endothelial damage with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96: p. 1023-1026.
268. Cameron MD, Poyer JF, Aust SD. Identification of free radicals produced during phacoemulsification. *J Cataract Ref Surg.* 2001; 27: p. 463-470.
269. Rao GN, Stevens RE, Harris JK, Aquavella JV. Long-term changes in corneal endothelium following intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 1981; 88: p. 386-397.

270. Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute open-angle glaucoma-. *Ophthalmology*. 1982; 89: p. 596-599.
271. Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003; 31: p. 492-495.
272. Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002; 28: p. 1982-1992.
273. Cho SW, Kim JM, Choi CY, Park KH. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2009; 53: p. 569-573.
274. Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea*. 1997; 16: p. 314-318.
275. Korey M, Gieser D, Kass MM, Waltman SR, Gorson M, Becker B. Central corneal endothelial cell density and central corneal thickness in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94: p. 610-616.
276. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano O. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2003.; 47: p. 235-239.
277. Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1989; 108: p. 49-52.
278. Lehto I, Ruusuvaara P, Setälä K. Corneal endothelium in pigmentary glaucoma and pigment dispersion syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1990; 68: p. 703-709.
279. Murrell WJ, Shihab Z, Lamberts DW, Avera B. The corneal endothelium and central corneal thickness in pigmentary dispersion syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1986; 104: p. 845-846.
280. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment stud. *Cornea*. 2006; 25: p. 1046-1052.

281. Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson CV, Group LCES. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol and timolol: a double-masked, randomized, one-year study. *Ophthalmology*. 2001; 108: p. 264-271.
282. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamsons I. A double-masked, randomized, one-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: p. 1003-1010.
283. Lazaro-Garcia C, Castillo-Gomez A, Garcia-Feijoo J, Macias-Benitez JM, Garcia-Sanchez J. Study of the corneal endothelium after glaucoma surgery. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000; 75: p. 75-80.
284. Storr-Paulsen T, Norregaard JC, Ahmed S, Storr-Paulsen A. Corneal endothelial cell loss after mitomycin-C augmented trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2008; 17: p. 654-657.
285. Shiota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin-C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76: p. 80-82.
286. Dreyer EB, Chaturvedi Z, Zurakowski D. Effect of mitomycin C and fluorouracil-supplemented trabeculectomies on the anterior segment. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: p. 578-580.
287. Soro-Martinez MI, Villegas-Perez MP, Sobrado-Calvo P, Ruiz-Gomez JM, Miralles de Imperial Mora-Figueros J. Corneal endothelial loss after trabeculectomy or after phacoemulsification, IOL implantation and trabeculectomy in 1 or 2 steps. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248: p. 249-256.
288. Nassiri N, Rahnavardi M, Rahmani L. A comparison of corneal endothelial changes after 1-site and 2-site phacotrabeculectomy. *Cornea*. 2008; 27: p. 889-894.
289. Minckler DS, Francis BA, Hodapp EA, Jampel HD, Lin SC, Samples JR, et al. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008; 115: p. 1089-1098.

290. Lee EK, Yun YJ, Lee JE, Yim JH, Kim CS. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148: p. 361-367.
291. Tello C, Espana EM, Mora R, Dorairaj S, Liebmann JM, Ritch R. Baerveldt glaucoma implant insertion in the posterior chamber sulcus. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: p. 739-742.
292. Arriola-Villalobos P. Eficacia y seguridad de la cirugía combinada de cataratas e implante trabecular Glaukos en el tratamiento del glaucoma [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid. 2012.
293. Olgun A, Duzgun E, Yildiz AM, Atmaca F, Yildiz AA, Sendul SY. XEN gel stent versus trabeculectomy: short-term effects on corneal endothelial cells. *Eur J Ophthalmol.* 2020; 26: p. 1120672120924339. doi: 10.1177/1120672120924339.
294. Ishida K, Moroto N, Murata K, Yamamoto T. Effect of glaucoma implant surgery on intraocular pressure reduction, flare count, anterior chamber depth, and corneal endothelium in primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2017; 61(4): p. 334-346.
295. Mendicute del Barrio J, Begiristain JM, Larrañaga I, Bidaguren A. Valoración de la calidad de vida y LIOS: estudios en lentes difractivas. Lentes intraoculares bifocales, multifocales y acomodativas en cirugía de cristalino. Monografías del SECOIR. 2007.
296. Soto M, Fraile I. Health-related quality of life as an outcome measure in patients with ischemic cardiopathy. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004; 11: p. 505-514.
297. Esteve M, Roca J. Calidad de vida relacionada con la salud: un nuevo parámetro a tener en cuenta. *Med CLin (Barc).* 1997; 108: p. 458-459.
298. Brotons C, Permanyer C. La evaluación de los resultados (outcomes) y de su relevancia clínica en cardiología: especial referencia a la calidad de vida. *Rev Esp Cardiol.* 1997; 50: p. 192-200.
299. Badía X, Salamero M, Alfonso J. La medida de la salud. Guías de escalas de medición en español. Primera ed. Barcelona: PPU, S.A; 1996.

300. He M, Xu J, Li S, Wu K, Munoz SR, Ellwein LB. Visual acuity and quality of life in patients with cataract in Doumen Country, China. *Ophthalmology*. 1999; 106: p. 1609-1615.
301. Legro MW. Quality of life and cataracts: a review of patient-centered studies of cataract surgery outcomes. *Ophthalmic Sur*. 1991; 22: p. 431-443.
302. Javitt JC, Brenner MH, Curbow B, Legro MW, Street DA. Outcomes of cataract surgery. Improvement in visual acuity and subjective function after surgery in the first, second and both eyes. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: p. 686-681.
303. Javitt JC, Steinert RF. Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: a multinational clinical trial evaluating clinical, functional and quality-of-life outcomes. *Ophthalmology*. 2000; 107: p. 2040-2048.
304. Fletcher A, Vijakumar V, Selvaraj S, Thulasiraj RD, Ellwein LB. The Madurai Intraocular Lens Study III: visual functioning and quality of life outcomes. *Am J Ophthalmol*. 1998; 125: p. 26-35.
305. Brenner MH, Curbow B, Javitt JC, Legro MW, Sommer A. Vision change and quality of life in the elderly. Response to cataract surgery and treatment of other chronic ocular conditions. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: p. 680-685.
306. Elliot BD, Patla AE, Furniss M, Adkin A. Improvements in clinical and functional vision and quality of life after second eye cataract surgery. *Optom Vis Sci*. 2000; 77: p. 13-24.
307. Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W. Quality of life after first-and-second eye cataract surgery: five-years data collected by Swedish National Cataract Register. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27: p. 1553-1559.
308. Monestam E, Wachtmeister L. Change of subjective visual function in first-eye cataract patients when rate of surgery increases in a population. *Med Care*. 2002; 40: p. 1080-1089.
309. Jayamanne DG, Allen ED, Wood CM, Currie S. Correlation between early, measurable improvement in quality of life and speed of visual rehabilitation after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 1999; 25(8): p. 1135-1139.

310. Chang-Godinick A, Ou RJ, Roch DD. Functional improvement after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1999; 25: p. 1226-1231.
311. McGwin GJ, Scilley K, Brown J, Owsley C. Impact of cataract surgery on self-reported visual difficulties: comparison with a no-surgery reference group. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: p. 941-948.
312. Datta SF, Grainge MJ. The importance of acuity, stereopsis and contrast sensitivity for health-related quality of life in elderly women with cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: p. 1-6.
313. Steinberg EP, Tielsh JM, Schein OD. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: p. 630-638.
314. Bilbao A, Quintana JM, Escobar A. Responsiveness and clinically important differences for the VF-14 index, SF-36 and visual acuity in patients undergoing cataract surgery. *Ophthalmology.* 2009; 116: p. 418-424.
315. Ishii K, Kabata T, Oshika T. The impact of cataract surgery on cognitive impairment and depressive mental status in elderly patients. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146: p. 404-409.
316. Lundstrom M, Pesudovs L. Catquest-9SF patient outcomes questionnaire: nine-item short-form Rasch-scaled revision of the Catquest questionnaire. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35: p. 504-513.
317. Gothwal VK, Wright TA, Lamoureux EL, Pesudovs K. Visual Activities Questionnaire: assesment of subscale validity for cataract surgery outcomes. *J cataract Refract Surg.* 2009; 35: p. 1961-1969.
318. Schein OD, Steinberg EP, Javitt JC. Variation in cataract surgery practice and clinical outcomes. *Ophthalmology.* 1994; 101: p. 1142-1152.
319. Mangione CM, Phillips RS, Lawrence MG. Improved visual function and attenuation of declines in health-related quality of life after cataract extraction. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: p. 1419-1425.
320. Desai P, Minassian DC, Reidy A. National cataract surgery survey 1997-98: a report of the results of the clinical outcomes. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: p. 1336-1340.

321. Bremond-Gignac D, Tixier J, Missotten T, Laroche L, Bersniak A. Evaluation of the quality of life in ophthalmology. *Presse Med.* 2002; 31: p. 1607-1612.
322. Harwood RH, Foss AJ, Osborn F. Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89: p. 53-59.
323. Gray CS, Karimova G, Hildreth AJ. Recovery of visual and functional disability following cataract surgery in older people: Sunderland Cataract Study. *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32: p. 60-66.
324. Monestam E, Wachtmeister L. Impact of cataract surgery on visual acuity and subjective functional outcomes: a population-based study in Sweden. *Eye.* 1999; 13(6): p. 711-719.
325. Lee BS, Munoz BE, West SK, Gower EW. Functional improvement after one-and-two-eye cataract surgery in the Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology.* 2013; 120: p. 949-955.
326. Lee P, Smith JP, Kington R. The relationship of self-rated vision and hearing to functional status and well-being among seniors 70 years and older. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127: p. 447-452.
327. Lee PP, Spritzer K, Hays RD. The impact of blurred vision on functioning and well-being. *Ophthalmology.* 1997; 104: p. 390-396.
328. Broman AT, Munoz B, Rodriguez J. The impact of visual impairment and eye disease on vision-related quality of life in a Mexican-American population: proyecto VER. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: p. 3393-3398.
329. Foss AJ, Harwood RH, Osborn F. Falls and health status in elderly women following second eye cataract surgery: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2006; 35: p. 66-71.
330. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Lens opacities associated with performance-based and self-assessed visual functions. *Ophthalmology.* 2006; 113: p. 1257-1263.

331. Chandrasekaran S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Change in health-related quality of life after cataract surgery in a population-based sample. *Eye (Lond)*. 2008; 22: p. 479-484.
332. Asplund R, Lindblad BE. The development of sleep in persons undergoing cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002; 35: p. 179-187.
333. Asplund R, Lindblad BE. Sleep and sleepiness 1 and 9 months after cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004; 38: p. 69-75.
334. De Coster C, Dik N, Bellan L. Health care utilization for injury in cataract surgery patients. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42: p. 567-572.
335. Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing*. 2001; 30(Suppl 4): p. 3-7.
336. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG. Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*. 2000; 152: p. 633-639.
337. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *N Engl J Med*. 1995; 332: p. 767-773.
338. Tseng VL, Fu F, Lum F, Coleman AL. Risk of fractures following cataract surgery in Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2012; 308: p. 493-501.
339. To KG, Meuleners L, Bulsara M. A longitudinal cohort study of the impact of first-and-both eye cataract surgery on falls and other injuries in Vietnam. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: p. 743-751.
340. Wang JJ, Mitchell P, Cumming RG, Smith W. Visual impairment and nursing home placement in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003; 10: p. 3-13.
341. McGwin GJ, Chapman V, Owsley C. Visual risk factors for driving difficulty among older drivers. *Accid Anal Prev*. 2000; 32: p. 735-744.
342. Owsley C, Stalvey BT, Wells J. Visual risk factors for crash involvement in older drivers with cataract. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: p. 881-887.
343. Subzwari S, Desapriya E, Scime G. Effectiveness of cataract surgery in reducing driving-related difficulties: a systematic review and meta-analysis. *Inj Prev*. 2008; 14: p. 324-328.

344. Wood JM, Carberry TP. Bilateral cataract surgery and driving performance. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: p. 1277-1280.
345. Owsley C, Stalvey B, Wells J, Sloane ME. Older drivers and cataract: driving habits and crash risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999; 54: p. 203-211.
346. Owsley C, McGwin GI. Impact of cataract surgery on motor vehicle crash involvement by older adults. *JAMA.* 2002; 288: p. 841-849.
347. Meuleners LB, Hendrie D, Lee AH. The effectiveness of cataract surgery in reducing motor vehicle crashes: a whole population study using linked data. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012; 19: p. 23-28.
348. Bassett K, Noertjojo K, Nirmalan P. RESIO revisited: visual function assessment and cataract surgery in British Columbia. *Can J Ophthalmol.* 2005; 40: p. 27-33.
349. Fong CS, Mirchell P, Rochtchina E. Correction of visual impairment by cataract surgery and improved survival in older persons: the Bleu Mountains Eye Study cohort. *Ophthalmology.* 2013; 120: p. 1720-1727.
350. Fong CS, Mirchell P, Rochtchina E. Visual impairment corrected via cataract surgery and 5-years survival in a prospective cohort. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157: p. 163-170.
351. Song E, Sun H, Xu Y. Age-related cataract, cataract surgery and subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2014; 9: p. e112054.
352. Conner-Spady B, Sanmartin C, Sanmugasunderam S. A systematic literature review of the evidence on benchmarks for cataract surgery waiting time. *Can J Ophtalmol.* 2007; 42: p. 543-551.
353. Hodge W, Horsley T, Albiani D. The consequences of waiting for cataract surgery: a systematic review. *CMAJ.* 2007; 176: p. 1285-1290.
354. Essue BM, Li Q, Hackett ML. A multicenter prospective cohort study of quality of life and economic outcomes after cataract surgery in Vietnam: the VISIONARY study. *Ophthalmology.* 2014; 121: p. 2138-2146.
355. Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F. Quality of life in glaucoma: a review of the literature. *Adv Ther.* 2016; 33: p. 959-981.

356. Waisbourd M, Parker S, Ekici F, Martinez P, Murphy R, Scully K. A prospective, longitudinal, observational cohort study examining how glaucoma affects quality of life and visual-related function over 4 years: design and methodology. *BMC Ophthalmology*. 2015; 15: p. 91.
357. Severn P, Fraser S, Finch T, May C. Which quality of life score is best for glaucoma patients and why?. *BMC Ophthalmology*. 2008; 8: p. 2.
358. Spratt A, Kotecha A, Viswanathan A. Quality of life in glaucoma. *JOCGP*. 2008; 2: p. 39-45.
359. Labiris G, Giarmoukakis A, Kozobolis VP. Quality of life (QoL) in glaucoma patients. In Rument DS, editor. *Glaucoma - Basic and Clinical Concepts.: In Tech*; 2011.
360. Power M, Harper A, Bullinguer M. The World Health Organization WHOQOL-100: test of the universality of quality of life in 15 different cultural groups worldwide. *Health Psychol*. 1999; 18: p. 495-505.
361. Jampel HD, Schwartz A, Pollack I, Abrams D, Weiss H, Miller R. Glaucoma patients assessment of their visual function and quality of life. *J Glaucoma*. 2002; 11: p. 154-163.
362. Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS. The sickness impact profile development and final revision of a health status measure. *Med Care*. 1981; 19: p. 787-805.
363. Brooks R. EuroQoL: the current state of play. *Health Policy*. 1996; 37: p. 53-72.
364. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL Group. *Ann Med*. 2001; 33: p. 337-343.
365. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*. 2003; 4: p. 222-231.
366. Evans K, Law SK, Walt J, Buchholz P, Hansen J. The quality of life impact of peripheral versus central vision loss with a focus on glaucoma versus age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2009; 30: p. 1111-1126.

367. Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: p. 777-784.
368. Parrish RK, Gedde SJ, Scott IU. Visual function and quality of life among patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: p. 1447-1455.
369. Sherwood MB, Garcia-Siekavizza A, Meltzer MI, Hebert A, Burns AF, McGorray S. Glaucoma's impact on quality of life and its relation to clinical indicators: a pilot study. *Ophthalmology*. 1998; 105: p. 561-566.
370. Mangione CM, Phillips RS, Seddon JM. Development of the "activities of daily vision scale": a measure of visual functional status. *Med Care*. 1992; 30: p. 1111-1126.
371. Freeman EE, Munoz B, West SK, Jampel HD, Friedman DS. Glaucoma and quality of life. The Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology*. 2008; 115: p. 233-238.
372. Labiris G, Katsanos A, Fanariotis M, Tsirouki T, Pefkianaki M, Chatzoulis D, et al. Psychometric properties of the Greek version of the NEI-VFQ25. *BMC Ophthalmol*. 2008; 8: p. 4.
373. Labiris G, Katsanos A, Fanariotis M, Zacharaki F, Chatzoulis D, Kozobolis VP. Vision-specific quality of life in Greek glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2010; 19(1): p. 39-43.
374. Keeffe JE, McCarty CA, Hassell JB, Gilbert AG. Description and measurement of handicap caused by vision impairment. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1992; 27: p. 184-186.
375. Noe G, Ferraro J, Lamoureux E, Rait J, Keeffe JE. Associations between glaucomatous visual field loss and participation in activities of daily life living. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003; 31: p. 482-486.
376. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KK. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2001; 108(5): p. 887-897.
377. Mills RP, Janz NK, Wren PA, Guire KE. Correlacion of visual field with quality-of-life measures at diagnosis in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *J Glaucoma*. 2001; 10: p. 192-198.

378. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M. The Glaucoma Symptom Scale. A brief index of glaucoma-specific symptoms. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: p. 861-866.
379. Spaeth G, Walt J, Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(I Suppl): p. 3-14.
380. Viswanathan AC, McNaught AI, Poinoosawmy D. Severity and stability of glaucoma: patient perception compared with objective measurement. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: p. 450-454.
381. Lester M, Zingirian M. Quality of life in patients with early, moderate and advanced glaucoma. *Eye*. 2002; 16: p. 44-49.
382. Pinchuk L, Riss I, Batlle JF, Kato YP, Martin JB, Arrieta E, et al. The development of a microshunt made from poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) to treat glaucoma. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015; doi:10.1002/jbm.b.33525.
383. Wells AP, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT. Cyst bleb formation and related complications in limbus versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with Mitomycin C. *Ophthalmol*. 2003; 110: p. 2192-2197.
384. Shaarawy T, Grehn F, Sherwood M, Association WG. WGA Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials The Hague, Amsterdam: Kessler Publications; 2009.
385. García Feijoo J, Larrosa J, Martínez de la Casa J, Polo V, Julvez L. Redefining minimally invasive glaucoma surgery. Minimally penetrating glaucoma surgery. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2018 Marzo; 93(4).
386. Tanito M, Chihara E. Safety and effectiveness of gold glaucoma micro shunt for reducing intraocular pressure in Japanese patients with open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Sep; 5(61): p. 388-394.
387. Figus M, Loiudice P, Passani A, Perciballi L, Agnifili L, Nardi M, et al. Long-term outcome of supraciliary gold micro shunt in refractory glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2021 July; 100(3): p. e753-e759.

388. Spiegel D, Kobuch K. Trabecular meshwork bypass tube shunt: initial case series. *Br J Ophthalmol*. 2002 Nov; 86(11): p. 1228-1231.
389. Mincker D, Mosaed S, Dustin L, Francis B. Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008; 106: p. 149-159.
390. Kono Y, Kasahara M, Hirasawa K, Tsujisawa T, Kanayama S, Matsumura K, et al. Long-term clinical results of trabectome surgery in patients with open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov; 258(11): p. 2467-2476.
391. Jünemann A. Twelve-months outcomes following ab interno implantation of suprachoroidal stent and postoperative administration of travoprost to treat open angle glaucoma [<https://escrs.org/amsterdam2013/programme/posters-details.asp?id=19512>].; 2013.
392. García-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, Grisanti S, Höh H, Erb C, et al. Supreaciliary Micro-stent Implantation for open-angle glaucoma failing topical therapy: 1-year results of a multicenter study. *Am j Ophthalmol*. 2015 Jun; 159(6): p. 1075-1081.
393. Gandolfi A, Ungaro N, Ghirardini S, Tardini M, Mora P. Comparison of surgical outcomes between Canaloplasty and Schlemm´s canal scaffold at 24 months follow up. *J Phthalmol*. 2016.
394. He y, He B, Zhang R, Quan Z, Xie G, Pu X. Modified trabeculectomy versus glaucoma drainage implant surgery: a retrospective comparative study for refractory glaucoma treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 May.
395. Duong R, Pittner A, Roa T, Dirghangi A, Netland P. Stand-alone Xen gel microstent implantation compared with Kahook dual blade goniotomy. *Journal of Glaucoma*. 2022 November; 31(11): p. 898-902.
396. Méndez-Hernández C, Palomino-Bautista C, Torres-Imaz R, Peña-Urbina P, Perucho-González L, García-Feijoo J. Glaucoma medical treatment as a predictor of XEN45 subconjunctival gel implant hypotensive efficacy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Aug.

397. Fili S, Kontopoulou K, Vastardis I, Perdikakis G, Bechrakis N, Kohlhaas M. Preserflo Microshunt combined with phacoemulsification versus Preserflo Microshunt as a standalone procedure in patients with Medically resistant open-angle glaucoma. *J Curr Ophthalmol*. 2022 Jul; 34(2): p. 180-186.
398. Conventon J, Cronin B. The Hydrus Microstent in pseudophakic patients with medically refractory open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2021 Feb; 30(2): p. 192-194.
399. Ibarz Barberá M, Morales-Fernández L, Tañá Rivero P, Gomez de Liaño R, Teus M. Anterior-segment optical coherence tomography of filtering blebs in early postoperative period of ab externo SIBS microshunt implantation with mitomycin C: Morphological analysis an correlation with intraocular pressure reduction. *Acta Ophthalmol*. 2021 Apr; 100(1): p. 192-203.



## ANEXO I: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



### Informe Dictamen Protocolo Favorable Investigación Clínica con Producto Sanitario

C.P. INN-007 - C.I. 14/325-P

18 de julio de 2014

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 16/07/2014, acta 7.2/14 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Estudio para la evaluación de la seguridad y la eficacia del dispositivo MicroShunt InnFocus (MIDI Arrow) tras su comercialización en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto".**

**Código Promotor:** INN-007

**Código Interno:** 14/325-P

**Promotor:** InnFocus, Inc

**Versión Protocolo:** vers. 1.3 de 17 de marzo de 2014

**Versión Hoja Información al Paciente:** GENEAL / 2.1 de 21 de Enero de 2014

2º. Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a Investigación Clínica con Productos Sanitarios, y su realización es pertinente.
- 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 de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en:

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dr. Julián García Feijóo  
(Oftalmología) Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 18 de julio de 2014

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 16/12/2015, acta 12.2/15 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Estudio aleatorizado para la comparación de la seguridad y la eficacia del sistema de drenaje para el glaucoma MicroShunt® de InnFocus con la trabeculectomía estándar en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto"**

**Código Promotor:** INN-005

**Código Interno:** 15/573-P

**Promotor:** InnFocus, Inc

**Monitor/CRO:** Medpace Spain S.L.

**Versión Protocolo:** 07 de Noviembre 2014

**Versión Hoja Información al Paciente:** GENERAL / versión 1.2, 22 Dic 2015

2º. Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a Investigación Clínica con Productos Sanitarios, y su realización es pertinente.
- 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 de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en:

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dr. Julián García Feijóo  
(Oftalmología) Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 08 de enero de 2016



Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

## ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **Estudio aleatorizado para la comparación de la seguridad y la eficacia del sistema de drenaje para el glaucoma MicroShunt™ de InnFocus con la trabeculectomía estándar en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto**

#### **Introducción**

Usted padece glaucoma de ángulo abierto, una afección que supone una amenaza para su visión. Su oftalmólogo le ha propuesto someterse a una intervención quirúrgica para el glaucoma porque actualmente la cirugía constituye la opción más adecuada para intentar estabilizar su visión en esta fase de la enfermedad y, por ello, usted es un/a candidato/a potencial para participar en este estudio.

El presente documento contiene información sobre los dos tipos de operaciones para el glaucoma que se comparan en este estudio así como sobre sus riesgos y las alternativas que tiene a su disposición.

El estudio se llevará a cabo en dos fases, con una comparación inicial de la seguridad de los dos procedimientos en 75 sujetos durante 3 meses y, si entonces resulta adecuado, una fase de ampliación con la participación de 514 sujetos en 30 centros. En este momento, le invitamos a participar en la fase de extensión.

#### **Objetivo de la investigación**

El objetivo de este estudio de investigación es comparar la seguridad y la eficacia de la intervención quirúrgica con el sistema de drenaje para el glaucoma MicroShunt de InnFocus frente a la trabeculectomía estándar. Se compararán los resultados de ambas intervenciones en cuanto a la reducción de la presión intraocular (PIO) en sujetos con glaucoma de ángulo abierto cuya PIO ya no está controlada adecuadamente con la dosis máxima de gotas de colirio para el glaucoma que se toleraba y que tenía un efecto sobre la presión ocular.

#### **Glaucoma primario de ángulo abierto**

Esta enfermedad ocular causa un daño progresivo sobre el nervio óptico que da lugar a una reducción del campo de visión e incluso de la agudeza visual. Se desconoce cuál es la o las causas exactas del glaucoma. No obstante, en un estudio clínico promovido por el Instituto Oftalmológico de Estados Unidos se ha observado que, si no se trata la presión ocular, el campo de visión sufre una reducción cuantificable en el 62 % de los casos de nuevo diagnóstico en un plazo de 5 años [Early Manifest Glaucoma Trial, Arch Ophthalmology.2009; 116: 2271-2276].

Su oftalmólogo ha evaluado su enfermedad teniendo en cuenta la presión ocular que presenta ahora y

otros datos obtenidos durante la exploración, particularmente el estado del nervio óptico y el campo visual, y ha determinado que actualmente es necesaria una intervención quirúrgica para reducirle aún más la presión ocular.

### **¿Por qué una intervención quirúrgica para el glaucoma primario de ángulo abierto?**

Existen tres métodos para reducir la presión intraocular: Colirios, tratamiento láser y cirugía con incisión. Su oftalmólogo le ha indicado que considera que la cirugía con incisión constituye la mejor opción para conservar su visión reduciendo la presión ocular, dado que el tratamiento médico no ha logrado reducirla lo suficiente.

### **Selección preoperatoria y seguimientos posoperatorios**

Si decide participar en este ensayo clínico, antes de la intervención quirúrgica y tras esta, a intervalos definidos, se le realizará un conjunto de pruebas en los ojos que en su mayoría forman parte de la atención habitual de los pacientes que se someten a una cirugía para el glaucoma. A continuación se describen los métodos y equipos empleados para estas pruebas.

La **exploración con lámpara de hendidura** utiliza un instrumento que permite ofrece una visualización ampliada y tridimensional (3D) de las distintas partes que componen el ojo.

A todos los sujetos participantes en este estudio se les realizará una fotografía de alta potencia de las células de la córnea para evaluar su salud al inicio del estudio. A algunos sujetos se les realizarán además otras fotografías de este tipo cada 3, 6 y 12 meses. Algunas de estas pruebas no forman parte por lo general de la atención médica habitual de los pacientes que se someten a una cirugía para el glaucoma. En este estudio se realizan para evaluar cualquier efecto de la intervención sobre la córnea.

Para la **prueba del campo visual** permite comparar su visión frente a los valores normales así como comparar sus valores a lo largo del tiempo y determinar si se muestran estables.

### **Cirugía para el glaucoma primario de ángulo abierto**

La cirugía para el glaucoma se realiza bajo microscopio, en un entorno estéril y con el paciente tumbado y mirando hacia arriba. Se trata de un procedimiento quirúrgico que requiere la realización de una incisión en el ojo para disminuir la presión intraocular.

- **Procedimiento ambulatorio:** El procedimiento se realiza de forma ambulatoria en un hospital o en un centro quirúrgico ambulatorio. En cualquiera de los casos, se le pedirá que acuda en ayunas (sin haber comido ni bebido) desde medianoche y que se abstenga de tomar ácido acetilsalicílico (como Aspirina), a no ser que sea necesario por una importante indicación médica, durante la semana previa a la intervención. Regresará a su casa ese mismo día tras la intervención.
- **Anestesia:** El ojo puede anestesiarse mediante inyecciones locales o solamente con colirios. La opción elegida dependerá del criterio de su oftalmólogo y del anestesista. Si es posible, se tendrán en cuenta sus deseos.
- **Opciones quirúrgicas:** A continuación se explican detalladamente las dos intervenciones quirúrgicas que se comparan en este estudio y, además, se mencionan otras opciones. Puede hablar con su médico sobre las demás opciones quirúrgicas.

Todas las cirugías con incisión se realizarán bajo microscopio, en un entorno estéril y con el

paciente tumbado y mirando hacia arriba. La piel de alrededor del ojo se desinfecta y se recubre con un tejido estéril. Además, se utiliza un retractor de pestañas para mantener los ojos abiertos.

### **Trabeculectomía**

Se abre un pequeño tapete de grosor medio a unos milímetros del lateral de la pared del ojo (esclerótica) y se abre un canal para llegar a la cámara frontal del ojo (cámara anterior), que está llena de fluido.

El fármaco mitomicina, que se utiliza para disminuir la cicatrización, ayuda a evitar un exceso de cicatrización de los bordes del tapete esclerótico o de los tejidos superficiales. Este fármaco que se utilizará en el estudio está aprobado para su uso en este estudio.

En algunos pacientes, el efecto de la intervención puede anularse en cualquier momento tras la intervención atravesando la conjuntiva o la córnea en su totalidad con una pequeña aguja hasta la región de la ampolla, para separar el tejido cicatricial y restituir su función. Este procedimiento está indicado en aproximadamente el 30 % de las intervenciones de trabeculectomía a los dos años de la intervención.

### **MicroShunt de InnFocus: Procedimiento**

1. El tejido de la superficie se abre del mismo modo que en el caso de la trabeculectomía
2. y durante la intervención se aplica el mismo fármaco, la mitomicina C, para reducir la cicatrización en la zona subconjuntival.
3. Se inserta un pequeño tubo, InnFocus MicroShunt®, a través de un túnel de 3 milímetros de longitud que se habrá creado mediante la inserción de una aguja a través de la esclerótica.
4. Las dimensiones físicas del tubo pequeño ajustan la diferencia de presión entre el interior del ojo y el espacio subconjuntival, de manera que el tubo sustituye al tapete esclerótico utilizado durante la trabeculectomía.
5. Esto permite que el fluido expanda el tejido de la superficie y que forme una ampolla tras el cierre de la incisión en la conjuntiva.

Las dimensiones del tubo se han definido para ajustar la diferencia de presión entre el interior del ojo y el espacio de la ampolla a un nivel suficiente como para evitar que la presión sea excesivamente baja (lo que en teoría constituye una ventaja respecto a la trabeculectomía). Dado que esta operación evita que sea necesario realizar un tapete esclerótico o recortar un fragmento del iris, en teoría se reduce la inflamación y el exceso de cicatrización tras la intervención, lo que a su vez podría reducir el riesgo de que esta fracase de forma total o parcial.

### **Otras opciones quirúrgicas:**

Las demás opciones quirúrgicas específicamente aprobadas para su uso como primera intervención del glaucoma que no se haya sometido previamente a una cirugía de cataratas incluyen: el i-Stent, la trabectomía, la canaloplastia, la viscocanuloplastia y la esclerectomía profunda. Además, el uso de tubos de plástico que drenan hasta depósitos situados detrás del ojo o los drenajes metálicos sin depósito que se usan en el procedimiento de trabeculectomía están aprobados para la segunda o posteriores operaciones del glaucoma. Pregunte a su médico acerca de estos procedimientos si desea obtener información adicional.

- **Sus opciones quirúrgicas en este estudio:** En este estudio se le asignará aleatoriamente una intervención con el dispositivo MicroShunt o bien una trabeculectomía. El estudio está diseñado para que aproximadamente 3 pacientes reciban el dispositivo el dispositivo MicroShunt de InnFocus por cada paciente que se someta a la trabeculectomía, lo que implica que en este estudio tendrá un 75 % de probabilidad de que se le asigne el tratamiento con el dispositivo MicroShunt de InnFocus.
- **Ciclo posoperatorio estándar para las dos intervenciones quirúrgicas previstas en este estudio:**
  - Si la intervención resulta exitosa, la presión intraocular se reducirá hasta un nivel en el que es poco probable que siga sufriendo daños oculares. En algunos casos, puede que sea necesario reiniciar el tratamiento con colirios para el glaucoma con el fin de complementar el efecto de la intervención si esta solo resulta parcialmente exitosa, e incluso que tenga que someterse a una nueva intervención si no alcanza la presión ocular deseada mediante estos dos métodos.
  - Es posible que durante las semanas posteriores a la intervención experimente cierto grado de irritación ocular debido a la aplicación de puntos sobre la conjuntiva. Los cuidados locales consisten en la administración de colirios antiinflamatorios y antibióticos recetados por el cirujano y la utilización de protectores oculares durante el tiempo que este le indique. La visión en el ojo operado puede ser borrosa durante unos días e incluso semanas tras la intervención, hasta que desaparezca la inflamación.
  - Es posible que se le recomiende no trabajar, conducir, emplear maquinaria ni instrumentos peligrosos durante un breve periodo que le indicará su cirujano.

#### **Duración de la participación en el estudio**

La duración de su participación hasta completar el estudio, si es que decide hacerlo, será de algo más de dos años, lo que incluye la visita de selección, la intervención quirúrgica y las visitas de seguimiento durante dos años. Las visitas de seguimiento estándar tras la intervención se programarán para los siguientes momentos: día 1, día 7, semana 4, mes 3, mes 6, mes 12, mes 18 y mes 24. Dependiendo de su estado durante las visitas de seguimiento o de si surge cualquier motivo de preocupación podrían realizarse seguimientos adicionales durante el periodo del estudio. Consulte la sección «Participación voluntaria y finalización» de este documento para conocer sus derechos en el marco del estudio.

Con el fin de realizar un seguimiento de su afección médica, nos gustaría que respondiese a un cuestionario ocular sobre calidad de vida (cómo le va con sus actividades cotidianas y con la visión) así como un cuestionario sobre salud general. Asimismo, le haremos preguntas de tipo general sobre sus afecciones médicas.

#### **Información sobre el dispositivo en investigación**

Este dispositivo médico recibió el marcado CE; por lo tanto, su uso está autorizado en Europa. El material es tolerado al implantarse en tejidos para otros fines médicos, como el recubrimiento de stents coronarios.

Para implantar el dispositivo se utilizará el fármaco mitomicina C con el fin de disminuir la cicatrización bajo la conjuntiva. Esto ayudará a evitar el exceso de cicatrización que podría haber que se cerrase completamente la incisión. Este fármaco se utiliza normalmente en el procedimiento de trabeculectomía y con la implantación del implante de drenaje de acero inoxidable anteriormente

mencionado. Lleva utilizándose de forma estándar en la práctica clínica desde hace más de 20 años y recientemente se ha aprobado un kit comercial para su aplicación en los EEUU, y ha sido aprobado para su uso en Europa para este estudio. Todavía no se conocen completamente los efectos a largo plazo del uso de este fármaco para este procedimiento y con este dispositivo.

### **Riesgos que implica su participación en el estudio**

#### Complicaciones intra y posoperatorias que pueden producirse con ambas intervenciones:

Tanto con la trabeculectomía como con la implantación de MicroShunt puede producirse una hemorragia en los tejidos donde se haya realizado la incisión, tanto durante la intervención como poco después de esta o al realizar manipulaciones como masajear el ojo para aumentar el flujo en el lugar de la intervención o la revisión con aguja de la ampolla filtrante.

Durante las primeras semanas tras la cirugía, el fluido que contiene el suero de la sangre puede acumularse bajo la coroides si no se produce una hemorragia. Generalmente, este se reabsorbe de manera espontánea si la presión ocular no es demasiado baja.

Las complicaciones graves pueden hacer necesarios procedimientos secundarios o cirugías de seguimiento y, en los casos más extremos, pueden dar lugar a la pérdida de toda la visión del ojo en cuestión e incluso a la pérdida del propio ojo. Entre estas complicaciones se incluyen:

- Infecciones asociadas a la cirugía (**riesgo a corto plazo respecto a la cirugía <1/1000; riesgo a largo plazo del 1-2 %**).
- Aumento de la presión intraocular que pueda requerir una reintervención de urgencias u otras intervenciones que habitualmente se realizan fuera de quirófano, como los procedimientos de revisión con aguja.
- Exceso de filtración que dé lugar a una presión demasiado baja y al consiguiente colapso parcial del ojo. Esto podría dar lugar a visión borrosa hasta que se resuelva de manera espontánea o mediante una intervención (riesgo con la trabeculectomía del 1-4 %; con MicroShunt de InnFocus: 2-7 %).
- Lagrimeo excesivo.
- Inflamación del ojo (**a corto plazo en la mayoría de los sujetos; a largo plazo en un bajo porcentaje**).
- Patología de la córnea, incluida la hinchazón y/o inflamación (hasta el 13 %) y la ulceración (1 %).
- Dolor asociado al contacto de la ampolla con el párpado (2-8 %).
- Desprendimiento de la retina (menos de 1/2000).
- Retinopatía proliferativa o por descompresión. Presencia de hemorragias de diversos vasos sanguíneos o como consecuencia de una caída marcada de la presión que pueda dar lugar a una disminución o a la pérdida total de la visión (menos del 1 %).
- Glaucoma maligno (menos del 1 %).
- Uveítis (inflamación crónica que requiera un tratamiento crónico con esteroides tópicos, menos del 1 %).
- Aplanamiento de la cámara debido al exceso de filtración (menos del 1 %).
- Desprendimiento de la coroides, una acumulación de fluido en la pared del ojo que generalmente se resuelve (ocurre en el 10 % de las trabeculectomías y el 2 % de los procedimientos con MicroShunt de InnFocus, y requiere drenaje en aproximadamente el 1 % de las trabeculectomías, mientras que no ha sido necesario en los casos realizados hasta ahora con MicroShunt de InnFocus).

- Disminución de la visión debido a inflamación, por opacidad corneal o por el desarrollo de cataratas.

En el Estudio de intervención avanzada para el glaucoma se observó una duplicación de la probabilidad de desarrollo de cataratas en los ojos sometidos a una trabeculectomía (50 % frente al 25 %) y disminución de la agudeza visual al cabo de un año en niveles superiores al 5 % en el caso de la trabeculectomía y en un 2-4 % de los procedimientos con MicroShunt de InnFocus. Hemorragia (procedente del iris o en la pared ocular). En la mayoría de los casos, estas hemorragias son menores y se resuelven de manera espontánea, pero en ocasiones es necesario limpiar la sangre del ojo. Disminución de la visión debido a inflamación o por opacidad corneal.

- Hemorragia (procedente del iris o en la pared ocular).
- Inflamación del otro ojo (<1 de cada 10.000).
- Pérdida total de la visión (<1/1000).
- Daños del iris (la parte coloreada del ojo) que dé lugar a una distorsión de la pupila y a posibles brillos en <1 %.
- Desplazamiento del MicroShunt (esto sucedió durante la intervención quirúrgica en 1 caso de 41).
- Erosión de la conjuntiva (fugas de la ampolla filtrante). Con el paso del tiempo, esto puede dar lugar a infecciones. Se produce en un 9 % los pacientes sometidos a una trabeculectomía y en el 6 % de los casos con dispositivos comercializados de drenaje para el glaucoma (con tubos más grandes que el MicroShunt de InnFocus).

Además, existen riesgos desconocidos asociados al MicroShunt de InnFocus.

En caso de que usted sea una mujer potencialmente fértil, deberá utilizar métodos anticonceptivos adecuados debido a los riesgos imprevisibles para usted, para el embrión o para el feto si se queda embarazada. Si se queda embarazada, será retirada del estudio porque los efectos del embarazo sobre la presión intraocular podrían introducir un sesgo en el estudio. Su oftalmólogo seguirá supervisando su evolución y tratándole la presión intraocular durante todo el embarazo.

### **Beneficios previstos**

La reducción suficiente de la presión intraocular mediante cirugía para el glaucoma complementada con el uso de mitomicina C constituye un método eficaz para ralentizar y habitualmente detener el proceso de daño del nervio óptico.

Si bien esto no está garantizado, es probable que la presión intraocular disminuya y que consiga conservar la visión con la intervención quirúrgica propuesta.

Es posible que no obtenga ningún beneficio personal por su participación en el estudio.

No se conocen completamente los beneficios dado que la implantación del MicroShunt de InnFocus constituye un procedimiento en investigación.

### **Participación voluntaria y finalización**

Su decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria. Tiene derecho a optar por no participar así como a abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. La decisión que tome no afectará a la atención ni a la calidad de los cuidados médicos que reciba. El investigador del estudio podrá poner fin a su participación en el estudio si considera que esto es lo mejor para su

salud o su seguridad. En caso de que el estudio finalice antes de la fecha prevista, seguirá recibiendo la atención médica adecuada para su afección. Asimismo, tanto el promotor (InnFocus, Inc.) como las autoridades sanitarias podrán optar por interrumpir este estudio si lo consideran necesario.

Se le proporcionará información sobre los hallazgos nuevos y significativos que se realicen durante la investigación y que puedan afectar a su voluntad de seguir participando.

Es importante que sea consciente de la importancia de acudir a las citas de seguimiento del estudio para que no haya ausencia de datos. La ausencia de datos afecta negativamente a la integridad y la credibilidad del estudio, lo que podría disminuir el valor científico de sus contribuciones altruistas.

### **Costes y compensaciones asociados a la participación en el estudio**

Durante este estudio, el promotor, InnFocus, Inc, le suministrará al hospital de forma gratuita el sistema de drenaje para el glaucoma MicroShunt de InnFocus. InnFocus correrá con los gastos de cualquier prueba o procedimiento que se realice específicamente para los fines de este estudio. En la medida de lo posible, se intentará evitar que sufra cualquier lesión como resultado de su participación. No obstante, tenga en cuenta que es posible que experimente complicaciones o lesiones como resultado de su participación en este estudio de investigación. Los costes del tratamiento de las lesiones relacionadas con la investigación se le cargarán al promotor a no ser que estas sean consecuencia de uno o más de los siguientes problemas relacionados con el investigador: a) no haber seguido el protocolo; b) negligencia grave; c) omisión, d) imprudencia; o e) comportamiento deliberadamente inadecuado. La firma de este documento no impide que pueda solicitar una compensación por las lesiones relacionadas con negligencias, errores o que sean culpa, por otro motivo, de cualquier persona implicada en la investigación.

[No se ofrecerá a los sujetos ninguna compensación económica por su participación al margen de los gastos asociados a comidas, desplazamiento y aparcamiento durante las visitas]. Debido a que existen muchos factores que podrían afectar al rendimiento del MicroShunt de InnFocus, no se ofrece ninguna garantía (expresa ni implícita) en relación con el rendimiento del dispositivo del estudio.

### **Información complementaria**

Tal y como se ha indicado anteriormente, se le comunicará toda la información nueva acerca del estudio que pueda afectar directamente a su participación. Si tiene alguna pregunta sobre este estudio, póngase en contacto con el médico investigador, Dr. Julián García Feijoo, llamando al siguiente número de teléfono: 91.330.30.00.

### **Confidencialidad**

Los datos personales que se recopilen durante este estudio serán confidenciales y el médico-investigador tendrá la obligación de cumplir los requisitos de confidencialidad del paciente. Si decide participar, se le asignará un número de identificación para garantizar el mantenimiento de la confidencialidad de su identidad.

De conformidad con la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, le informamos de que algunos de sus datos sanitarios personales se registrarán en un sistema informático para este estudio, sin incluir datos personales que permitan su identificación como: sus iniciales, su fecha de nacimiento completa, su número de la Seguridad Social o su nombre y dirección. Estos datos se mantendrán en la más estricta confidencialidad. Su identidad no se revelará en ningún

momento; la información confidencial sobre usted se protegerá y únicamente se comunicará a las personas autorizadas para consultar su historia clínica (el promotor del estudio y las personas autorizadas para actuar en su nombre, así como las autoridades sanitarias). Además, únicamente se podrán transferir datos suyos a otros países con la condición de que el nivel de protección de la confidencialidad sea el mismo.

Cuando ejerza su derecho de acceso a los datos médicos de carácter personal, podrá optar por solicitar que se le comuniquen dichos datos directamente o bien a través del médico que designe para este fin. Tendrá derecho a consultar, corregir, rectificar o cancelar el almacenaje de los datos recopilados sobre usted. La persona responsable de la base de datos es el Sr. Bruce Weber, Vice-presidente Clinical, Regulatory and Quality Assurance, aunque puede ejercer este derecho con la intermediación del investigador.

Sus datos personales y declaraciones recopilados y almacenados para los fines de esta investigación se conservarán durante un mínimo de 10 años. Transcurrido este plazo, se borrarán o destruirán de otro modo tal y como establece la normativa vigente. Su historia clínica relacionada con este estudio se almacenará en las instalaciones del centro sanitario. Sus datos médicos se tratarán de acuerdo con la normativa vigente y podrán ser verificados por las autoridades sanitarias, los comités de ética, la FDA, el promotor o sus representantes. Su identidad no se revelará en ningún caso.

Le informamos de que es posible que se grave en vídeo la intervención o el procedimiento realizados durante este estudio. Dicha grabación podría utilizarse para fines de análisis del estudio, para formar a otros médicos o en el marco de conferencias o congresos médicos. También se obtendrán fotografías de su ojo que podrán usarse para el análisis del estudio, para formar a otros médicos o en el marco de conferencias o congresos médicos. Asimismo, puede que se publiquen en medios científicos copias de las citadas fotografías o vídeos. En todos estos casos se mantendrá el anonimato de su identidad.

Le recordamos que no percibirá ninguna compensación económica en caso de que se publique cualquier imagen de sus ojos. Las imágenes no se utilizarán si usted se niega a autorizar su publicación.

### **Aspectos éticos y legales**

Una vez finalizada la investigación en la que está participando, tendrá derecho a que se le informe sobre los resultados globales de esta investigación. Para ello, deberá solicitarle un resumen al médico que supervise su procedimiento.

De conformidad con la legislación vigente, le pedimos que confirme que autoriza su participación en esta investigación. Para ello, deberá firmar la declaración de consentimiento informado y entregársela a su médico.





## ANEXO III: CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA



**Cuestionario de Salud**

**Versión en español para España**

***(Spanish version for Spain)***

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud HOY.

**MOVILIDAD**

- No tengo problemas para caminar
- Tengo problemas leves para caminar
- Tengo problemas moderados para caminar
- Tengo problemas graves para caminar
- No puedo caminar

**AUTO-CUIDADO**

- No tengo problemas para lavarme o vestirme
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

**ACTIVIDADES COTIDIANAS** (Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas
- No puedo realizar mis actividades cotidianas

**DOLOR / MALESTAR**

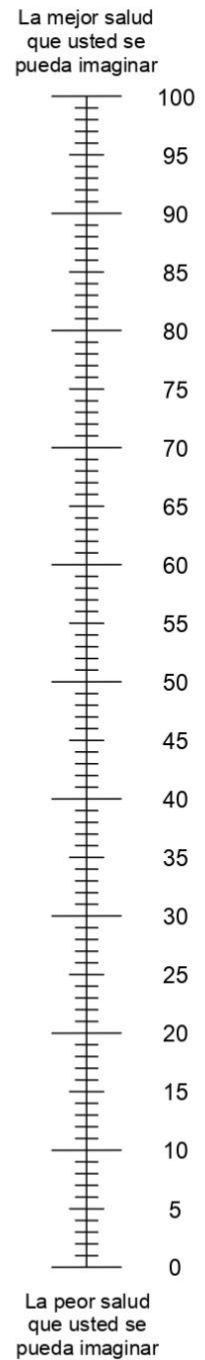
- No tengo dolor ni malestar
- Tengo dolor o malestar leve
- Tengo dolor o malestar moderado
- Tengo dolor o malestar fuerte
- Tengo dolor o malestar extremo

**ANSIEDAD / DEPRESIÓN**

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy levemente ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar. 0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY =



<b>ID del paciente</b>	<b>Iniciales del paciente</b>	<b>Fecha de la consulta</b>
5		/         /
Estudio Centro Sujeto		DD      MMM      AAAA

**Instrucciones para realizar el cuestionario**

Me gustaría hacerle algunas preguntas sobre los síntomas y problemas de salud que sufre. Es posible que muchas de estas preguntas no se apliquen a su situación, pero le agradecería que me indicase si ha sufrido alguno de estos problemas de salud o de otro tipo en los últimos siete días. Por ejemplo, ha tenido:

**(Encuestador: revise primero la lista completa e identifique los elementos que se responden con «Sí» o «No». Una vez que haya identificado las preguntas respondidas con «Sí», lea la declaración siguiente y continúe con el Q1A para cada preguntada contestada con un «Sí» en el Q1.)**

Ahora vamos a revisar las preguntas a las que ha contestado afirmativamente, indicando que «Sí» sufrió esos síntomas o problemas, y le haré unas preguntas adicionales. Empecemos con (primer problema identificado con «Sí»... y revisemos la categoría Q1A).

Síntoma/problema de salud	Q1 ¿Ha sufrido alguno de los problemas de salud siguientes en los últimos siete días? 0 = No 1 = Sí	Q1A Y, ¿en qué medida diría que le afecta (el problema)? 4 = Mucho 3 = Bastante 2 = Un poco 1 = Algo 0 = Nada
<b>Impacto del síntoma sobre la función visual</b>		
1. disminución de la visión	0      1	0   1   2   3   4
2. problemas de visión de lejos	0      1	0   1   2   3   4
3. problemas de visión de cerca	0      1	0   1   2   3   4
4. cambios en la percepción de la profundidad (los objetos parecen estar más lejos o más cerca de lo que en realidad están)	0      1	0   1   2   3   4
5. distorsión visual (por ejemplo, las líneas parecen torcidas)	0      1	0   1   2   3   4
6. visión borrosa	0      1	0   1   2   3   4
7. problemas con la visión de los colores	0      1	0   1   2   3   4
8. problemas de visión en lugares oscuros	0      1	0   1   2   3   4
9. problemas de visión al descender, por ejemplo de un bordillo, un porche o unas escaleras	0      1	0   1   2   3   4
10. problemas de visión en lugares muy luminosos o con luz solar	0      1	0   1   2   3   4
11. problemas de visión al pasar de un lugar oscuro a uno luminoso o viceversa	0      1	0   1   2   3   4
<b>Impacto del síntoma sobre el ojo</b>		
12. irritación o quemazón en los ojos	0      1	0   1   2   3   4
13. dolor de ojos	0      1	0   1   2   3   4
14. lagrimeo excesivo	0      1	0   1   2   3   4
15. párpado(s) caído(s)	0      1	0   1   2   3   4
16. ojos rojos	0      1	0   1   2   3   4
17. sensación de cuerpo extraño en el ojo	0      1	0   1   2   3   4
18. sensibilidad o irritación de la piel alrededor del ojo	0      1	0   1   2   3   4

Nombre del encuestador \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Rev. 000