

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

Glaucoma congénito primario indicadores de riesgo y factores pronósticos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Morales Fernández

Directores

Julián García Feijóo
José María Martínez de la Casa

Madrid, 2017



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Oftalmología
Departamento de Oftalmología y ORL**

**GLAUCOMA
CONGÉNITO PRIMARIO:
INDICADORES DE RIESGO
Y FACTORES PRONÓSTICOS**

LAURA MORALES FERNÁNDEZ

Madrid. Octubre de 2015

GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO: INDICADORES DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Universidad Complutense de Madrid



**Memoria presentada por
Laura Morales Fernández**
para optar al Grado de Doctor
Madrid. 2015

GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO: INDICADORES DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Laura Morales Fernández

**Tesis Doctoral
Universidad Complutense de Madrid**

**Directores
VºBº**

7

**Julián García
Feijoó**

Catedrático
Oftalmología

**José María
Martínez de la Casa**

Profesor Titular
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid**



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

y

José María Martínez de la Casa, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “Glaucoma congénito primario: Indicadores de riesgo y factores pronósticos” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Laura Morales Fernández desde el año 2010 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Madrid, a veinte de Octubre del dos mil quince.

**Julián García
Feijoó**

Catedrático
Oftalmología

**José María
Martínez de la Casa**

Profesor Titular
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid**



AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Julián García Feijoó, director de esta tesis, por el tiempo robado y sobre todo por darme la oportunidad de formar parte de su equipo.

A José María Martínez de la Casa, maestro, compañero y amigo por ayudarme siempre, al que estaré infinitamente agradecida.

A la Dra. Gómez de Liaño por aconsejarme, por ayudarme y por haberse convertido en una inmejorable compañera y amiga.

A mis hermanas, por dar sentido a la palabra “hermana”. Por haberme querido siempre y formar un equipo inmejorable.

A mis padres, por apoyarme siempre, por la oportunidad que me han ofrecido y convertirse en un ejemplo para mí. A mi madre por darme más cariño y amor del que se puede pedir, porque todo lo que he conseguido ha sido gracias ella.

A mis abuelos, por haberme acompañado siempre en cada paso y hacerme sentir que me llevan de su mano.

A mis amigas, por estar siempre a mi lado y haber convertido nuestra amistad en una verdadera familia.

A mis compañeros del hospital, a todos gracias por la ayuda que he recibido para realizar esta tesis y por el día a día, por hacerme sentir como en casa.

A todos los que me han enseñado, a los que me quieren y los que comparten conmigo los buenos y mejores momentos.

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN	21
LISTA DE ABREVIATURAS	33
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS	37
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
INTRODUCCIÓN	47
1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	49
1.1 CLASIFICACIÓN DE LA CGRN (2013)	49
1.2. CLASIFICACIÓN DE SHAFFER-WEISS (1970)	54
1.3. CLASIFICACIÓN DE GARCIA SANCHEZ (1981)	55
1.4. CLASIFICACIÓN DE HOSKINS-SHAFFER (1984)	56
2. ETIOPATOGENIA	57
2.1. DESARROLLO EMBRIONARIO	57
2.2. FISIOPATOLOGÍA DEL GCP	58
3. CLÍNICA	59
3.1. MEGALOCÓRNEA	59
3.2. BUFTALMOS	61
3.3. EXCAVACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO	62
4. DIAGNÓSTICO	62
4.1. EXPLORACIÓN BAJO ANESTESIA	63
4.1.1. MEDICIÓN DE LOS DIÁMETROS CORNEALES	63
4.1.2. GONIOSCOPIA	63
4.1.3. BIOMETRÍA	64
4.1.4. PAQUIMETRÍA	64
4.1.5. EXPLORACIÓN DEL POLO ANTERIOR	64
4.1.6. EXPLORACIÓN DEL POLO POSTERIOR	65
4.1.7. TONOMETRÍA	65
4.1.8. RETINOSCOPIA	66
5. TRATAMIENTO	67
5.1. TRATAMIENTO MÉDICO	67
5.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	67
5.2.1. CIRUGÍA ANGULAR	68
5.2.2. TRABECULECTOMÍA	69
5.2.3. DISPOSITIVOS DE DRENAJE PARA GLAUCOMA	71
5.2.4. PROCEDIMIENTOS CICLODESTRUCTIVOS	72
6. ESTUDIO GENÉTICO EN EL GCP	72
6.1. LOCUS Y GENES	72
6.2. ASPECTOS MOLECULARES Y FUNCIONALES DEL GEN <i>CYP1B1</i>	75
6.2.1. LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA Y ESTRUCTURA DEL GEN	76
6.2.2. PROTEÍNA <i>CYP1B1</i>	76
6.2.3. EXPRESIÓN TISULAR DEL GEN <i>CYP1B1</i>	77
6.3. PAPEL DEL GEN <i>CYP1B1</i> EN LA PATOGÉNESIS DEL GLAUCOMA	77
6.4. PARTICIPACIÓN DEL GEN <i>CYP1B1</i> EN EL GCP	78
6.4.1. PRESENCIA DE MUTACIÓN Y VARIABILIDAD FENOTÍPICA	78
6.4.2. TIPOS DE MUTACIONES DEL GEN <i>CYP1B1</i>	80
6.4.3. RELACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE <i>CYP1B1</i> CON EL FENOTIPO CLÍNICO	81

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO	85
1. TIPO DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	86
2. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CONFIDENCIALIDAD	88
3. MATERIAL Y MÉTODO	88
3.1. DATOS DE FILIACIÓN	88
3.2. PRIMERA EXPLORACIÓN	89
3.2.1. TÉCNICA ANESTÉSICA	89
3.2.2. EXPLORACIÓN	90
3.3. CIRUGÍAS	92
3.3.1. PRIMERA CIRUGÍA	92
3.3.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	93
3.4. VARIABLES RECOGIDAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO	96
3.5. EVALUACIÓN FINAL	96
3.6. ESTUDIO GENÉTICO DEL GEN <i>CYP1B1</i>	98
3.6.1. RECOGIDA DE LA MUESTRA	98
3.6.2. ANÁLISIS DEL ADN	98
3.6.3. RECOGIDA DE RESULTADOS	100
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	100
RESULTADOS	105
1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	107
2. PRIMERA EXPLORACIÓN	108
3. GENÉTICA	112
4. CIRUGÍAS	117
4.1. PRIMERA CIRUGÍA	117
4.2. CIRUGÍAS REQUERIDAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO	119
4.3. DISTRIBUCIÓN DE LAS CIRUGÍAS SEGÚN LA EDAD	121
5. EVOLUCIÓN	123
5.1. VARIABLES A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO	123
5.1.1. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y TRATAMIENTO HIPOTENSOR	123
5.1.2. ESTUDIO DE LA LONGITUD AXIAL	125
5.1.3. ESTUDIO DEL DIÁMETRO CORNEAL	127
5.1.4. CAMBIOS DE LA RELACIÓN EXCAVACIÓN-PAPILA	129
5.2. VARIABLES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	130
5.2.1. PRESIÓN INTRAOCULAR	130
5.2.2. OTRAS VARIABLES	132
6. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS CIRUGÍAS. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTORES DE FRACASO	133
6.1. PRIMERA CIRUGÍA	133
6.2. CIRUGÍA ANGULAR GLOBAL	138
6.3. TRABECULECTOMÍA TRAS CIRUGÍA ANGULAR	139
6.4. TRABECULECTOMÍA TRAS FRACASAR UNA TRABECULECTOMÍA PREVIA	142
6.5. GONIOTOMÍA TRAS TRABECULECTOMIA	144
6.6. DISPOSITIVO DE DRENAJE VALVULAR	146
6.7. INDICADORES DE RIESGO DE MAYOR REQUERIMIENTO DE CIRUGÍAS DURANTE EL SEGUIMIENTO	149
7. PRONÓSTICO VISUAL	151
7.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PEOR PRONÓSTICO VISUAL	153
8. PROBABILIDAD DE CONTROL	155
8.1. FACTORES PRONÓSTICOS DE MAL CONTROL	158
DISCUSIÓN	161
1. DATOS DEMOGRÁFICOS	163
2. PRIMERA EXPLORACIÓN	163
3. GENÉTICA	164

3.1. GRAVEDAD DEL CUADRO CLÍNICO	166
4. VARIABLES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	168
5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	169
5.1. PRIMERA CIRUGÍA	169
5.1.1. GONIOTOMÍA	169
5.1.2. TRABECULECTOMÍA	172
5.2. REINTERVENCIONES	175
5.2.1. TRABECULECTOMÍA TRAS CIRUGÍA ANGULAR	175
5.2.2. TRABECULECTOMÍA TRAS TRABECULECTOMÍA FRACASADA	176
5.2.3. GONIOTOMÍA TRAS TRABECULECTOMÍA FRACASADA	176
5.2.4. DISPOSITIVOS DE DRENAJE VALVULAR	177
5.2.5. OTROS PROCEDIMIENTOS	178
5.2.6. FACTORES DE RIESGO DE MAYOR REQUERIMIENTO	179
6. TRATAMIENTO MÉDICO	179
7. PROBABILIDAD DE CONTROL Y PRONÓSTICO VISUAL	180
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	184
9. REPERCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL MANEJO DEL GCP	186
CONCLUSIONES	189
BIBLIOGRAFÍA	193
ANEXOS	207
1. ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ (HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS)	209
2. ANEXO 2: APROBACIÓN DEL COMITÉ (HOSPITAL DE ALBACETE)	210
3. ANEXO 3 (CONSENTIMIENTO INFORMADO)	211
4. ANEXO 4 (PUBLICACIÓN 1)	215
5. ANEXO 5 (PUBLICACIÓN 2)	220

RESUMEN

■ INTRODUCCIÓN

El glaucoma congénito primario (GCP) es una patología poco frecuente. Este tipo de glaucoma se caracteriza por la corta edad al diagnóstico, la mala respuesta al tratamiento médico y el alto requerimiento de cirugías antiglaucomatosas. El pronóstico visual es incierto y se ha considerado una causa significativa de pérdida de visión en niños. La mayoría de estos cuadros son esporádicos, sin embargo se ha descrito un patrón de herencia autosómico-recesivo con penetrancia incompleta. La presencia de mutación en el gen *CYP11B1* ha sido la más frecuentemente asociada.

■ OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas de los pacientes con GCP y analizar la presencia de mutación del gen *CYP11B1*.
2. Evaluar la eficacia de las distintas técnicas quirúrgicas requeridas a lo largo del seguimiento y evaluar los indicadores de fracaso de las mismas.
3. Establecer la probabilidad de control al final del seguimiento y determinar los factores pronósticos de mal control.
4. Estudiar el pronóstico visual de este cuadro y definir los factores de riesgo asociados con un peor pronóstico.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de GCP en el Hospital Clínico San Carlos. Se realizó estudio genético del gen *CYP11B1* a todos los participantes. El seguimiento mínimo establecido fue de 60 meses.

Se recogieron los siguientes datos relacionados con la exploración oftalmológica por cada ojo: Edad al diagnóstico y cuadro clínico (presencia de edema y/o leucoma, presión intraocular (PIO), diámetro corneal, longitud axial, paquimetría y relación excavación/papila (E/P)). Estas variables también fueron recogidas durante el seguimiento. Se registraron todas las cirugías requeridas a lo largo del seguimiento (tipo y número de cirugías) así como las variables de interés por cada una de las intervenciones (PIO previa y posquirúrgica, número de colirios requeridos antes y después de la cirugía, tiempo de control y complicaciones). Al final del diagnóstico se recogieron aquellas variables relacionadas con el pronóstico visual (Agudeza visual (AV) en escala decimal, defecto refractivo, ambliopía, estrabismo, nistagmo) y con la probabilidad de control (PIO final, número de colirios, tiempo de control, pérdidas durante el seguimiento y edad de las mismas).

Se definió como éxito absoluto una $PIO < 21$ mmHg sin el uso de colirios y éxito relativo incluyendo el uso de colirios. En el análisis estadístico cada ojo fue considerado como una unidad, la tasa de éxito de las cirugías se analizó mediante curvas de supervivencia y el análisis de Kaplan Meier. Se utilizó el análisis de regresión de Cox y el análisis multivariante para el análisis de los factores de riesgo.

■ RESULTADOS

Se evaluaron un total de 188 ojos (103 pacientes, 85/103 bilaterales y 18/103 unilaterales) durante un seguimiento de 144 meses (IQR 90-226,5). La edad mediana al diagnóstico fue 4 meses (IQR 0,50-6,0). El 33,5% (63 ojos) fueron diagnosticados de 0-1mes (m), el 57,4 % (108 ojos) >1m y <24m; y el 9% (17 ojos) >24m.

Las características clínicas al diagnóstico fueron: PIO= 29,04 mmHg (DE 7,94), diámetro corneal horizontal=12,94mm (DE 1,34), longitud axial=22,18mm (DE 2,21), E/P=0,54 (DE 0,21) y grosor corneal central=561,71 μ (DE 69,85). El 69,83% (125/179) presentaron edema y el 18,53% (33/178) leucoma.

Se identificó la presencia de 22 mutaciones diferentes del gen *CYP11B* en el 39,80% (41 pacientes, 80 ojos). El 26,83% presentó la mutación en homocigosis, el 56,1% en heterocigosis compuesta y el 17,07% en heterocigosis simple. Las más frecuentes fueron A179fsX18 (17,5%), Glu387Lys (27,5%), T404fsX30 (27,5%) y R355fsX69 (27,5%). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre mutados y no mutados ($p < 0,05$) en: edad de diagnóstico (0,48 (RIQ 0,2-2,75) vs. 6 (RIQ 3-6)), primera cirugía (trabeculectomía en 46,7% vs. 6,9% y goniotomía en 53,3% vs. 93,1%), número total de cirugías (4 (RIQ 3-6) vs. 3 (RIQ 1-4)) e intervenidos con válvula de Ahmed (35,5% vs. 11,1%).

La primera cirugía fue goniotomía en el 68,5% (126 ojos) y trabeculectomía en el 28,3% (52 ojos). La tasa de éxito relativo tras la primera goniotomía fue del 36,36% a los 12 meses y el 54,9% tras la primera trabeculectomía. El 79,05% requirió una segunda cirugía. El número mediano de cirugías al final del seguimiento fue de 4 (IQR 2-5).

24

La tasa de éxito relativo de las reintervenciones a los 12 meses fue: 67,5% tras goniotomías sucesivas, 82,1% en la trabeculectomía tras goniotomía, 30% en la trabeculectomía tras otra trabeculectomía fracasada, y 51,9% en la goniotomía tras trabeculectomía fracasada a los 6 meses. La tasa de éxito relativo de la válvula de Ahmed fue del 60% a los 12 meses y se incrementa al 83,3% en aquellos en los que se realizó needling y/o resección de quiste.

Al final del seguimiento, la PIO media fue 16,35mmHg (DE 3,98) y el 54,8% utilizaban medicación hipotensora. La media de colirios utilizados fue 1,1 colirios (DE 1,1). La probabilidad de control al final del seguimiento (144meses) fue del 89%.

El 37,5% (69 ojos) presentó una agudeza visual menor a 0,1 al final del seguimiento y la agudeza visual media fue de 0,41 (DE 0,36). 20 ojos (10,6%) se perdieron durante el seguimiento y las causas fueron: desprendimiento de retina (8/20), hipotonía postquirúrgica (7/20), endoftalmitis (2/20) y traumatismo (3/20).

La PIO fue el principal factor de riesgo asociado a mayor fracaso de la primera cirugía (goniotomía: HR=1,03; $p=0,01$ y trabeculectomía: HR=1,04; $p=0,10$).

Los indicadores de mayor requerimiento quirúrgico fueron: la presencia de edema (HR=2,16; $p=0,007$), la presencia de mutación del gen *CYP11B* (HR=4,16; $p=0,01$) y la edad al diagnóstico (<1mes vs >1mes: HR=1,21; $p=0,57$ y <1mes vs >24m: HR=3,03; $p=0,05$).

Los factores que se asociaron con peor pronóstico visual fueron: la presencia de edema (HR=3,67; $p=0,002$), leucoma al diagnóstico (HR=2,007; $p=0,19$), la presencia de mutación de *CYP11B* (HR=3,67; $p=0,002$) y el número de cirugías requeridas (HR=1,42; $p < 0,001$).

El principal factor pronóstico de mal control al final del seguimiento fue la presencia de mutación del gen *CYP11B* (HR=2,70; $p=0,01$).

■ DISCUSIÓN

Se ha presentado una serie de casos numerosa y con un seguimiento largo. Destaca la alta variabilidad del cuadro clínico tanto al diagnóstico como durante la evolución. Se describió la presencia de mutación del gen *CYP11B* en el 38,90% de los pacientes y se ha asociado a un cuadro clínico de mayor gravedad. Se ha identificado como el principal factor pronóstico de control, como indicador de mayor requerimiento quirúrgico y se ha asociado a peor pronóstico visual.

Esta patología se caracteriza por un alto requerimiento quirúrgico. La goniotomía ha sido la cirugía más frecuentemente utilizada como primera cirugía aunque es dependiente de la transparencia corneal. Sin embargo la tasa de éxito de la trabeculectomía es significativamente superior a la goniotomía. La PIO se identificó como el principal factor de riesgo de fracaso de la primera cirugía. Fue necesario reintervenir a un 79,05%. La trabeculectomía post goniotomía presentó una alta tasa de éxito sin embargo destaca la baja tasa de éxito de la trabeculectomía tras una trabeculectomía previa fracasada. La válvula es una opción útil en los glaucomas refractarios con una elevada tasa de éxito sin embargo se asoció a una alta incidencia de complicaciones. Cabe destacar la utilidad del needling y/o resección de quiste para aumentar el tiempo de control tras esta cirugía. La presencia de edema y la edad al diagnóstico fueron los criterios clínicos que se asociaron a un mayor requerimiento quirúrgico.

Al final del seguimiento el 89% presentaron buen control sin embargo existe una proporción nada desdeñable de pérdidas a lo largo del seguimiento asociadas fundamentalmente a desprendimiento de retina, endoftalmitis e hipotonía postquirúrgica. Destaca la enorme disparidad en el pronóstico visual y una proporción significativa presentó una agudeza visual menor a 0,1 (37,5%). La presencia de edema y leucoma al diagnóstico y el número de cirugías requeridas durante el seguimiento fueron los factores principales que se asociaron a peor pronóstico visual.

25

■ CONCLUSIONES

1. El glaucoma congénito primario presenta una alta variabilidad clínica tanto en el diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad. Existe un porcentaje elevado de presencia de mutación del gen *CYP11B* en la población con glaucoma congénito primario.
2. La goniotomía es la técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada como primera cirugía.
3. La tasa de éxito de la primera trabeculectomía es mayor que la de la primera goniotomía.
4. La edad al diagnóstico y la presencia de mutación del gen *CYP11B* se comportaron como los principales indicadores de mayor requerimiento quirúrgico durante el seguimiento.
5. Los factores de riesgo que se han asociado con peor pronóstico visual fueron la presencia de edema corneal, la presencia de leucoma al diagnóstico, la presencia de mutación del gen *CYP11B* y el mayor requerimiento de cirugías.
6. La presencia de mutación se comportó como el principal factor pronóstico de control al final del seguimiento.

SUMMARY

■ INTRODUCTION

Primary congenital glaucoma (PCG) is an uncommon disease. It is characterised by the early age at diagnosis, poor response to medical treatment, and a common need to perform anti-glaucoma surgery. The prognosis is uncertain; indeed, the condition is a significant cause of vision loss in children. Most cases are sporadic, although a recessive autosomal pattern of inheritance (with incomplete penetrance) has been described. Mutation of the gene *CYP11B1* is most commonly reported to be involved.

■ AIMS

1. To describe the clinical characteristics of patients with PCG and to determine the presence of mutations in *CYP11B1*.
2. To assess the different surgical techniques required to treat the condition, and to assess the indicators of their failure.
3. To establish the probability of bringing the condition under control and to determine the factors associated with poor control.
4. To examine the visual prognosis of patients with the condition, defining the risk factors associated with a poorer prognosis

■ MATERIALS AND METHODS

This work is a retrospective study of patients diagnosed with PCG attending the Hospital Clínico San Carlos. Mutations in the gene *CYP11B1* were sought in all patients. Patients monitored for <60 months were excluded.

All patients were subjected to ophthalmological examination and the following data were collected: age at time of diagnosis, the presence of oedema and/or leucoma, intraocular pressure (IOP), corneal diameter, axial length, corneal thickness, and the cup/disk ratio (C/D). The same variables were recorded over the monitoring period. All surgical procedures (type and number) the patients underwent during this time were recorded, along with the variables of interest associated with each (pre- and post-surgery IOP, medications required pre- and post-surgery, follow-up time, and complications). At the time of diagnosis, variables that might influence patient prognosis (visual acuity on a decimal scale, refractive error, amblyopia, strabismus, nystagmus) and the probability of good control (final IOP, number of medications required, follow-up time, and eye losses) were recorded.

A complete success was defined as the achievement of an IOP of <21 mmHg without the need for medication; relative success was defined as the same but with the use of medication. Surgical success rates were examined via survival curves and Kaplan Meier analysis. Risk factors were examined via Cox regression and multivariate analyses.

■ RESULTS

A total of 188 eyes (in 103 patients, 85/103 bilateral and 18/103 unilateral disease) were examined over a median 144 months (IQR 90-226,5 months). The median age at diagnosis was 4 months (IQR 0,50-6,0). Sixty three eyes (33,5%) were diagnosed when the patient was aged 0-1 month, 108 eyes (57,4 %) were diagnosed when the patient was >1 month but <24 months old, and 17 eyes (9%) were diagnosed when the patient was >24 months old. At diagnosis, the IOP was $29,04 \pm 7.94$ mmHg, the corneal horizontal diameter was $12,94 \pm 1.34$ mm, the axial length was $22,18 \pm 2,21$ mm, the C/D ratio $0,54 \pm 0,21$, and the central corneal thickness $561,71 \pm 69.85$ μ . Some 69,83% of eyes (125/179 examined eyes) showed oedema and 18,53% (33/178 examined eyes) showed leucoma.

Twenty two mutations of *CYP11B1* were recorded in 41 patients (39,80%; 80 eyes examined). Of these patients, 26,83% were homozygotic for their mutation, 56,1% showed compound heterozygosis, and 17,07% were heterozygotes. The most common mutations were A179fsX18 (17,5% of patients), Glu387Lys (27,5%), T404fsX30 (27,5%) and R355fsX69 (27,5%). Significant differences ($p < 0.05$) were detected between those with and without mutations in terms of age at diagnosis (0,48 (RIQ 0,2-2,75) months vs. 6 (RIQ 3-6) months), type of first surgery (trabeculectomy in 46,7% vs. 6,9%, and goniotomy in 53,3% vs. 93,1%), total number of surgeries (4 (RIQ 3-6) vs. 3 (RIQ 1-4)) and the implantation of an Ahmed valve (35,5% vs. 11,1%).

Goniotomy was performed first on 68,5% of eyes (126 eyes), and trabeculectomy on 28,3% of eyes (52 eyes). The relative success rate for the former was 36,36% at 12 months, and 54,9% for the latter. 79,05% of eyes subjected to surgery required a second intervention. The median number of surgeries required was 4 (IQR 2-5).

The relative success rate at 12 months for reinterventions was 67,5% for successive goniotomies, 82,1% for trabeculectomy following goniotomy, 30% for trabeculectomy following an earlier trabeculectomy, and 51,9% (at six months) for goniotomy following trabeculectomy. The relative success rate at 12 months for Ahmed valve implantation was 60%, rising to 83,3% in those who underwent needling and/or cyst resection.

The mean IOP at the last appointment was 16,35 (DE3,98) mmHg. 54,8% of eyes required the use of pressure-lowering medications (1,1 DE 1,1). The probability of having achieved good control by the last appointment was 89%.

A total of 37,5% of eyes (69 eyes) had a visual acuity of <0,1 at the last appointment; mean visual acuity was $0,41 \pm 0,36$. Twenty eyes (10,6% of eyes) were lost during the study period due to retinal detachment (8/20), post-surgery hypotonia (7/20), endophthalmitis (2/20), and trauma (3/20). IOP was determined to be the main risk factor associated with first surgery failure (goniotomy: HR=1,03; $p=0,01$, trabeculectomy: HR=1,04; $p=0,10$).

Indicators of the need for surgery were: the presence of oedema (HR=2,16; $p=0,007$), mutation of *CYP11B1* (HR=4,16; $p=0,01$), and age at diagnosis (<1 month vs. >1 month: HR=1,21; $p=0,57$, and <1 month vs. >24 months: HR=3,03; $p=0,05$).

The risk factors associated with a poor prognosis were: the presence of oedema (HR=3,67; $p=0,002$), leucoma at the time of diagnosis (HR=2,007; $p=0,19$), the presence of *CYP11B1* gene mutation (HR=3,67; $p=0,002$), and the number of surgeries required (HR=1,42; $p < 0,001$). The main risk factor associated with poor control at the last appointment was the mutation of *CYP11B1* (HR=2,70; $p=0,01$).

■ DISCUSSION

This work examines numerous patients over a long study period. The signs and symptoms of the patients were varied, both at the time of diagnosis and over subsequent monitoring. Some 38,9% of patients carried some *CYP1B1* gene mutation, which would appear to be associated with more severe disease. Mutation of this gene was the main predictive factor with respect to achieving good control. The number of surgeries required was associated with worsening prognosis.

PCG commonly requires surgical treatment. Goniotomy was the most common primary intervention, although its use was dependent on corneal transparency. The success rate of trabeculectomy, however, was much higher. High IOP was identified as the main risk factor for the failure of primary surgical treatment. Some 79,05% of eyes had to undergo further surgery. Trabeculectomy after goniotomy had a high success rate, but trabeculectomy following a failed trabeculectomy had a low success rate. Valve implantation appeared as a useful option for treating refractory glaucoma, returning a high success rate; it was, however, also associated with a high incidence of complications. Needling and/or cyst resection was useful in extending the time of control achieved following this type of surgery. The presence of oedema and younger age at diagnosis were found to be associated with a greater need for surgery.

By the last appointment, good control had been achieved in 89% of eyes. However, an appreciable number of eye losses was also recorded; these were due to retinal detachment, endophthalmitis and post-surgery hypotonia.

Prognoses varied widely; 37,5% of eyes had a final visual acuity of $<0,1$. The presence of oedema and leucoma at diagnosis, and the number of surgeries required, were the main factors associated with worsening prognosis.

■ CONCLUSIONS

1. Patients with PCG may have a wide range of signs and symptoms at diagnosis and over the course of disease. A strong association exists between the disease and mutation of the gene *CYP1B1*.
2. Goniotomy was the most commonly first-used surgical technique.
3. The success rate of primary trabeculectomy was higher than that of primary goniotomy.
4. Age at diagnosis and mutation of *CYP1B1* were the main indicators of the need for surgery.
5. The risk factors associated with a poorer prognosis were leucoma at the time of diagnosis, mutation of *CYP1B1*, and increased need for surgery.
6. Mutation of *CYP1B1* was the risk factor most strongly predictive of poor control by the last appointment.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

GCP:	Glaucoma congénito primario
CGRN:	Childhood Glaucoma Research Network
AV:	Agudeza visual
AVMC:	Agudeza visual mejor corregida
EBA:	Exploración bajo anestesia
CCT:	Grosor corneal central
E/P:	Relación excavación-papila
D.C:	Diámetro corneal
CCT:	Grosor corneal central
ES:	Equivalente esférico
DM:	Defecto medio
LV:	Varianza de la pérdida
DDG:	Implantes de drenaje para glaucoma
TBC:	Trabeculectomía
GNT:	Goniotomía
PL:	Percepción de luz
NPL:	No percepción de luz
MMC:	Mitomicina C

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

■ I. ARTÍCULOS PUBLICADOS

1.1. Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, García-Bella J, Méndez C, Saenz-Frances F, García M, Escribano J, García-Feijoo J. Clinical variability of primary congenital glaucoma in a Spanish family with *CYP1B1* gene mutations. *Journal of Glaucoma*. 2015;1 (Anexo 4).

1.2. López-Garrido MP, Medina-Trillo C, **Morales-Fernández L**, García-Feijoó J, Martínez-de-la-Casa JM, García-Antón M, Escribano J. Null *CYP1B1* Genotypes in Primary Congenital and Nondominant Juvenile Glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120(4):716-23 (Anexo 5).

1.3. Morales-Fernández L, García Feijoó J, Martínez de la Casa JM, García Antón M. Correlación genotipo-fenotipo en el glaucoma congénito primario. *BOLETÍN DE LA SOC. OFTALMO. DE MADRID* - N.º 50 (2010).

■ 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

2.1. Morales-Fernández L, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM, Sáenz-Francis F, Borrego-Sanz L, García-Anton M, Escribano J. Prognosis of primary congenital glaucoma in relation to *CYP1B1* gen mutation. *ARVO Florida*. Mayo 2012.

2.2. García-Bella J, **Morales-Fernández L**, Martínez-de-la-Casa L, Méndez CD, Sáenz-Francis F, García-Feijoó J. Variabilidad clínica de Glaucoma Congénito Primario en una familia española con 3 miembros afectados. 88 Congreso de la sociedad española de oftalmología. Septiembre de 2012. Barcelona.

2.3. Morales-Fernández L, García-Feijoó J, Martínez-de-la-Casa JM, García-Sánchez J. "Correlación genotipo-fenotipo en glaucoma congénito". 6º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Madrid. Marzo de 2011.

2.4. López-Garrido MP, **Morales-Fernández L**, Martínez-de-la-Casa JM, García-Antón MT, García-Feijoó J, Escribano J. Mutaciones nulas del gen *CYP1B1* en pacientes con glaucoma congénito primario. XXXVIII Congreso de la sociedad española de geriatría. Murcia, 2011.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El GCP es una enfermedad rara y sin embargo es la causa más frecuente de glaucoma en la infancia y una causa significativa de ceguera en niños. Esta patología se caracteriza por la corta edad al diagnóstico, la mala respuesta al tratamiento médico y el alto requerimiento quirúrgico a lo largo del seguimiento que no siempre garantiza el buen control tensional. Es considerada una enfermedad clínicamente muy relevante asociada con un pronóstico visual incierto.

Los estudios publicados en la literatura sobre series de casos con GCP ofrecen información sobre la tasa de éxito de las distintas opciones quirúrgicas y de los factores que predisponen a su fracaso así como del pronóstico visual^{1,2,3,4,5,6,7}. Estos estudios se encuentran limitados en su mayoría por el número de casos y el corto seguimiento. Se centran en aspectos muy específicos de la enfermedad por lo que las comparaciones de eficacia entre las distintas técnicas quirúrgicas se establecen de acuerdo a diferentes estudios con múltiples autores. Los resultados muestran una alta variabilidad y no existe unanimidad sobre las indicaciones quirúrgicas y la supervivencia de las mismas. Los avances en el estudio genético del glaucoma durante los últimos años han demostrado una alta asociación del GCP y la presencia de mutación del gen *CYP11B* así como el patrón de herencia autosómico recesiva^{8,9,10,11}. Se ha publicado en la literatura la posible correlación entre la presencia de mutación del gen *CYP11B* y la gravedad del cuadro clínico y sin embargo aún no existe un consenso sobre los resultados^{5,8,12,13,14}.

En la presente Tesis se describen las características clínicas de una población con GCP, las distintas técnicas quirúrgicas utilizadas y la situación de los mismos al final del seguimiento con el fin de poder establecer el pronóstico.

43

El Hospital Clínico San Carlos ha sido centro de referencia del glaucoma congénito durante más de treinta años, por lo que permite contar con una serie de casos numerosa y un seguimiento largo. El hecho de que las técnicas diagnósticas y el algoritmo terapéutico no hayan sufrido importantes variaciones a lo largo de los últimos años, facilita el análisis de supervivencia de las distintas técnicas quirúrgicas a largo plazo.

Este estudio retrospectivo permite realizar un análisis de los factores pronósticos de buen o mal control tensional así como del pronóstico visual. Estos resultados pueden ser útiles en el manejo futuro de esta enfermedad y no se han publicado en la literatura estudios de este tipo que atribuyan a cada una de las variables clínicamente significativas una importancia cuantificada en el control final de la enfermedad y en el pronóstico visual.

■ HIPÓTESIS

Existen factores que predisponen a un peor pronóstico visual e indicadores de fracaso de las cirugías requeridas a lo largo del seguimiento en los casos diagnosticados con glaucoma congénito primario.

■ OBJETIVOS

La presente tesis doctoral se diseñó con los siguientes objetivos:

- 1.** Describir las características clínicas de los pacientes con glaucoma congénito primario.
- 2.** Analizar la presencia de mutación del gen *CYP11B1* en el glaucoma congénito primario.
- 3.** Evaluar la eficacia de las distintas técnicas quirúrgicas requeridas a lo largo del seguimiento de estos pacientes, considerando el tipo de intervención y el orden de las mismas.
- 4.** Establecer la probabilidad de control al final del seguimiento.
- 5.** Estudiar el pronóstico visual del GCP.
- 6.** Evaluar los indicadores de fracaso de las distintas intervenciones a lo largo del seguimiento.
- 7.** Determinar los factores pronósticos de mal control de la enfermedad en función de las características del cuadro clínico y las cirugías requeridas.
- 8.** Definir los factores de riesgo asociados con un peor pronóstico visual, en función de las características del cuadro clínico y las cirugías requeridas.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma congénito primario (GCP) es la causa más frecuente de glaucoma durante la edad pediátrica y es una causa significativa de pérdida visual en niños. La incidencia de esta enfermedad es baja sin embargo muy variable según la población de estudio. Se estima desde 1/1.250 y 1/2500 nacidos vivos en la población eslovaca¹⁵ y Arabia Saudí respectivamente, a 1/5000 y 1/10.000 en los países europeos¹⁷. Su incidencia en España según el último estudio realizado en una población de 1.124.654 nacimientos consecutivos, se reportaron 2,85 niños afectados de 100.000 nacidos vivos¹⁸.

El GCP se caracteriza fundamentalmente por una alteración a nivel del ángulo iridocorneal y más específicamente de la malla trabecular que interfiere al flujo normal del humor acuoso con la consiguiente elevación de la presión intraocular (PIO)¹⁹.

El aumento de la presión intraocular provoca un daño progresivo del nervio óptico como ocurre también en otros tipos de glaucoma, sin embargo dada la corta edad al diagnóstico, la gran distensibilidad de los tejidos oculares durante los primeros años de vida da lugar a un aumento de los diámetros corneales y de la longitud axial del globo³. De este modo, a menor edad al diagnóstico mayor será la alteración de estas medidas, puesto que la distensión de las mismas irá disminuyendo con la edad hasta comportarse como el ojo adulto. Por este motivo los glaucomas infantiles o juveniles serán más parecidos al glaucoma del adulto desde el punto de vista morfológico.

Haciendo un breve recuerdo histórico ya Hipócrates, Celso y Galeno, observaron casos de los que denominaron ojo buftálmico (bous= buey + ophthalmos= ojo), sin relacionarlo con el glaucoma. En el siglo XVI fueron muy numerosas las descripciones de nuevos casos de ojos buftálmicos, en especial las realizadas por Ambrosie Paré²⁰. Fue Von Muralt²⁰ en 1869 el primero en definir el buftalmos como un tipo de glaucoma, tomando como base los estudios anatomopatológicos llevados a cabo unos años antes por Schiess-Gemesus²⁰.

■ I. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

I.1. CLASIFICACIÓN DE LA CGRN (2013)

La definición de glaucoma según la Childhood Glaucoma Research Network (CGRN) es:

Definición de glaucoma- dos o más criterios:

- PIO >21 mmHg (consideración: si la exploración se lleva a cabo únicamente bajo anestesia, los valores de la PIO se pueden ver influidos por el efecto de la misma)
- Excavación nervio óptico (E/P) (grosor del anillo neuroretiniano): un incremento de la relación E/P (adelgazamiento global del anillo), asimetría de la E/P de >0,2 cuando las dimensiones de ambos discos son similares, o adelgazamiento focal del anillo.
- Hallazgos corneales: estrías de Haab, edema corneal o diámetro >11 mm en recién nacidos, >12 mm en niños <1 año, >13 mm a cualquier edad.
- Miopía progresiva o presencia de miopía asociada a un incremento de las dimensiones oculares no congruentes con un desarrollo normal del globo.
- Defecto reproducible del campo visual congruente con un daño glaucomatoso sin otro motivo conocido que explique dicho defecto.

Definición de sospecha de glaucoma- un criterio:

- PIO >21mmHg en dos sesiones distintas
- Papila sospechosa de glaucoma, tal como un incremento de la relación E/P
- Campo visual sospechoso de glaucoma
- Incremento del diámetro corneal o de la longitud axial, a pesar de una PIO normal.

Definición de infancia

- Basado en los criterios nacionales: aquellos <18 años de edad en USA; aquellos <16 años de edad en Europa.

Existen múltiples clasificaciones del glaucoma de la infancia. A continuación se desarrolla la clasificación propuesta por la CGRN²¹.

1. Glaucoma de la infancia primario

- a. Glaucoma congénito primario (GCP)
- b. Glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA)

2. Glaucoma de la infancia secundario

- a. Glaucoma asociado con anomalías oculares (no adquiridas)
- b. Glaucoma asociado con anomalías sistémicas o síndromes (no adquirido)
- c. Glaucoma asociado con anomalías adquiridas
- d. Glaucoma secundario a cirugía de catarata

Glaucoma congénito primario

- Reúne los criterios de la definición de glaucoma (normalmente incluye el aumento de la longitud axial)
- Anomalías angulares (+ anomalías iridianas)
- Subcategorías basadas en la edad de inicio del cuadro:

Neonatal: comienzo en el recién nacido (0-1 mes)

Infantil: comienzo durante la infancia >1 mes a los 24 meses

De inicio tardío (o diagnóstico tardío): comienzo en > 2 años

Glaucoma congénito resuelto espontáneamente. Aquellos casos con PIO y excavación papilar normal pero con la presencia de signos típicos (bftalmos, estrías de Haab) sin que se observe progresión.

Glaucoma juvenil de ángulo abierto

- Reúne los criterios de la definición de glaucoma
- No existen anomalías oculares ni síndromes
- No existe aumento de la longitud axial
- Angulo abierto (con apariencia normal del ángulo tras gonioscopia)

Glaucoma asociado con anomalías oculares no-adquiridas

- Reúne los criterios de la definición de glaucoma
- Anomalías oculares al nacimiento
- Anomalías sistémicas o síndromes
- Lista de anomalías oculares más comunes (Tabla 1)

Glaucoma asociado con anomalías sistémicas no adquiridas o síndromes

- Reúne los criterios de la definición de glaucoma
- Incluye anomalías sistémicas presentes al nacimiento que pueden asociarse con signos oculares
- Lista de los síndromes sistémicos o anomalías más frecuentes (Tabla 2)

Glaucoma asociado con anomalías adquiridas

- Reúne los criterios de la definición de glaucoma como consecuencia de una anomalía adquirida conocida: una anomalía adquirida se define como aquella condición no heredada ni presente al nacimiento que se desarrolla posteriormente
- No se incluye en esta categoría el glaucoma que se desarrolla tras cirugía de catarata (su frecuencia y diferencias del resto de glaucoma le confiere una condición especial)
- Lista de anomalías adquiridas más frecuentes (Tabla 3)
- Tras la gonioscopia se cataloga en:
 - Glaucoma de ángulo abierto (>50% abierto)
 - Glaucoma de ángulo cerrado (<50% abierto o cierre agudo)

Glaucoma secundario a cirugía de catarata

- Reúne los criterios de la definición de glaucoma que aparece tras la cirugía de catarata. Se divide en 3 categorías basadas en el tipo de catarata
 - Catarata congénita idiopática
 - Catarata congénita asociada con anomalías oculares/anomalías sistémicas (sin glaucoma previo)
 - Catarata adquirida (sin glaucoma previo)
- Tras la gonioscopia se cataloga en:
 - Glaucoma de ángulo abierto (>50% abierto)
 - Glaucoma de ángulo cerrado (<50% abierto o cierre agudo)

Tabla 1. Glaucoma asociado con anomalías oculares no adquiridas

ANOMALÍAS OCULARES NO ADQUIRIDAS: SON AQUELLAS ANOMALÍAS QUE APARECEN AL NACIMIENTO QUE PUEDEN ESTAR O NO ASOCIADAS A SIGNOS SISTÉMICOS
ANOMALÍA DE AXENFELD RIEGER (SÍNDROME SI SE ASOCIA A ANOMALÍAS SISTÉMICAS) (FIGURA 1)
ANOMALÍA DE PETERS (SÍNDROME SI SE ASOCIA A ANOMALÍAS SISTÉMICAS)
ECTROPION UVEAL CONGÉNITO
HIPOPLASIA CONGÉNITA IRIDIANA
ANIRIDIA
VASCULATURA FETAL PERSISTENTE (SI EL GLAUCOMA SE DESARROLLA ANTES DE LA CIRUGÍA DE CATARATA)
MELANOCITOSIS OCULAR (NEVUS DE OTA)
DISTROFIA POLIMÓRFICA OCULAR
MICROFTALMIA
MICROCÓRNEA
ECTOPIA LENTICULAR (SIMPLE SIN ANOMALÍAS SISTÉMICAS/LENTICULAR Y PUPILAR)

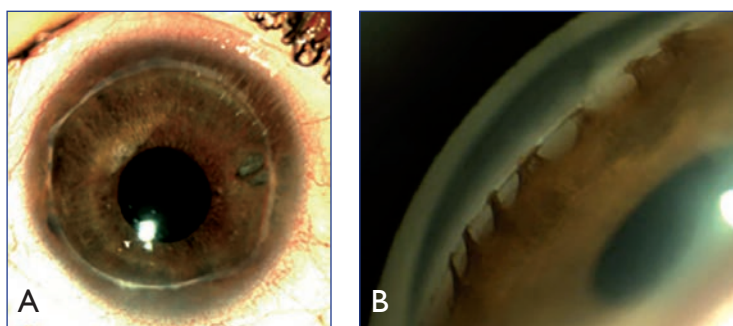
Tabla 2. Glaucoma asociado con anomalías sistémicas no adquiridas o síndromes.

ANOMALÍAS SISTÉMICAS NO ADQUIRIDAS: AQUELLAS ANOMALÍAS ASOCIADAS A SÍNDROMES CONOCIDOS, PRESENTES AL NACIMIENTO QUE SE PUEDEN ASOCIAR A SIGNOS OCULARES
ANOMALÍAS CROMOSÓMICA TAL COMO TRISOMÍA 21 (SÍNDROME DE DOWN)
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO (SÍNDROME DE MARFAN, S. WILL-MARCHE-SANI Y S. STICKLER)
ENFERMEDADES METABÓLICAS (HOMOCISTEINURIA, S. LOWE Y MUCOPOLISACARIDOSIS)
FACOMATOSIS (NEUROFIBROMATOSIS (NF-1, NF-2), S. STURGE-WEBER Y S. KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER)
RUBINSTEIN-TAYBI
RUBEOLA CONGÉNITA

Tabla 3. Glaucoma asociado con anomalías adquiridas.

ANOMALÍAS ADQUIRIDAS: AQUELLAS CONDICIONES NO HEREDITARIAS NI PRESENTES AL NACIMIENTO QUE SE DESARROLLAN DURANTE LA INFANCIA
UVÉITIS
TRAUMA (HIPEMA, RECESIÓN ANGULAR, ECTOPIA LENTICULAR)
INDUCIDO POR ESTEROIDES
TUMORES (BENIGNOS/MALIGNOS, OCULARES/ORBITARIOS)
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD (ROP)
POSTERIOR A CIRUGÍAS OCULARES (EXCLUYENDO LA CIRUGÍA DE CATARATA)

Figura 1. Síndrome de Axenfeld-Rieger. A) Imagen biomicroscópica. Embriotoxon posterior y adherencias irido-corneales en 360 grados. B) Imagen gonioscópica. Detalle de las adherencias del iris a la línea de Schwalbe prominente.



Debe establecerse el diagnóstico diferencial del glaucoma congénito primario con otras patologías que compartan signos clínicos con esta enfermedad, entre otras⁷:

1. Glaucoma asociado con anomalías oculares o sistémicas

2. Aumento del globo o de la córnea

- a. Megalocórnea ligada al cromosoma X
- b. Miopía magna congénita
- c. Alteraciones del tejido conectivo (S. de Marfan, Osteogénesis imperfecta)
- d. Mutaciones del gen LTBP2

3. Edema corneal

- a. Trauma obstétrico
- b. Distrofia corneal (ej. CHED, PPMD)
- c. Desórdenes metabólicos (ej. Mucopolisacaridosis, mucopolipidosis, cistinosis)
- d. Infección (ej. Rubeola sin incremento de la PIO ni otros signos de glaucoma)
- e. Anomalía de Peters, esclerocornea (sin incremento de la PIO ni otros signos de glaucoma)

4. Otras causas de epífora

- a. Obstrucción del conducto naso-lagrimal
- b. Conjuntivitis
- c. Queratitis/ úlcera cornea

5. Aumento de la excavación papilar

- a. Excavación fisiológica aumentada
- b. Hipoplasia de nervio con leucomalacia periventricular
- c. Coloboma de nervio óptico
- d. Otras anomalías oculares

54

1.2. CLASIFICACIÓN DE SHAFFER-WEISS (1970)²²

Clasifica los glaucomas congénitos desde un punto de vista etiológico:

1. Glaucoma congénito primario o infantil: la anomalía se limita al ángulo iridocorneal.

2. Glaucoma asociado a anomalías congénitas oculares o sistémicas:

- a. Glaucoma infantil de desarrollo tardío
 - Aniridia
 - Sturge Weber
 - Neurofibromatosis
 - Síndrome de Marfan
 - Síndrome de Pierre Robin
 - Homocistinuria
 - Goniodisgenesia
 - Síndrome de Lowe
 - Microcórnea
 - Esferofaquia
 - Rubeola
 - Anomalías cromosómicas
 - Persistencia de vítreo primario hiperplásico
 - Síndrome del pulgar ancho.

3. Glaucoma asociados a otras anomalías oculares no congénitas:

- a. Fibroplasia retrolental
- b. Tumores
- c. Inflammaciones
- d. Traumatismo

I.3. CLASIFICACIÓN DE GARCIA SANCHEZ (1981)²³

Esta clasificación aunque difiere de la anterior, del mismo modo emplea un criterio etiológico:

I. Glaucoma congénito verdadero o primario: los clasifica en función de los hallazgos gonioscópicos.

- a. Membrana de Barkan
- b. Membrana blanquecina
- c. Iris de inserción alta (absoluta/relativa)
- d. Restos mesodérmicos

Así mismo, dentro de este primer grupo subdivide a los pacientes en dos subgrupos en función de la edad de aparición del glaucoma:

- **Formas precoces:** presentación clínica antes de los 4 años de edad. A nivel gonioscópico se encuentran las alteraciones reseñadas anteriormente. Las alteraciones morfológicas a nivel del globo ocular como consecuencia del aumento de la presión intraocular están presentes en todos los casos.
- **Formas tardías:** son los glaucomas congénitos que se manifiestan clínicamente por encima de los 4 años de edad. Las alteraciones gonioscópicas son superponibles a las del grupo anterior, lo que permite establecer el diagnóstico, si bien las alteraciones morfológicas no son tan marcadas puesto que a esta edad la distensibilidad de las estructuras del globo ocular es notablemente inferior.

2. Glaucomas asociados a anomalías oculares.

- a. Goniadisgenesias
- b. Aniridia
- c. Microcórnea. Microftalmos
- d. Esclerocórnea

3. Glaucomas asociados a anomalías sistémicas.

- a. Anomalías mesodérmicas
 - Neurofibromatosis
 - Von Hippel Lindau
 - Sturge Weber
 - Síndrome de Marfan
 - Síndrome de Marchesani
 - Nevus de Ota
 - Síndrome de Pierre Robin

- b. Origen metabólico
 - Homocistinuria
 - Alcaptonuria
 - Ocronosis
 - Síndrome de Hurler
 - Síndrome de Lowe
- c. Cromosomopatías
 - Trisomías
 - Mosaicos
 - Traslocaciones
- d. Otras anomalías
 - Síndrome de Rubinstein Taybi
 - Síndrome de Waardenburg-Vogt
 - Síndrome de Francois
 - Síndrome de Hallerman- Streiff
 - Síndrome de Meyer- Schwickerath
 - Síndrome de Nonne- Milroy- Meige
- e. Glaucomas secundarios
- f. Embriopatía rubeólica
- g. Persistencia de vítreo primario hiperplásico
- h. Fibroplasia retrolental
- i. Traumatismos
- j. Afaquia quirúrgica
- k. Tumores
- l. Inflammaciones

56

I.4. CLASIFICACIÓN DE HOSKINS-SHAFFER (1984)²⁴

La clasificación divide los glaucomas congénitos en función de cuáles son las estructuras oculares afectadas:

1. Trabeculodisgenesias aisladas

- a. Inserción plana del iris (anterior, posterior o mixta)
- b. Inserción cóncava del iris
- c. Sin clasificar

2. Iridotrabeculodisgenesias

- a. Defecto estromal anterior (hipo o hiperplasia)
- b. Vasos del iris anómalos (persistencia de la túnica vascular lentis, vasos superficiales anómalos...)
- c. Anomalías estructurales (agujeros, colobomas, aniridia...)

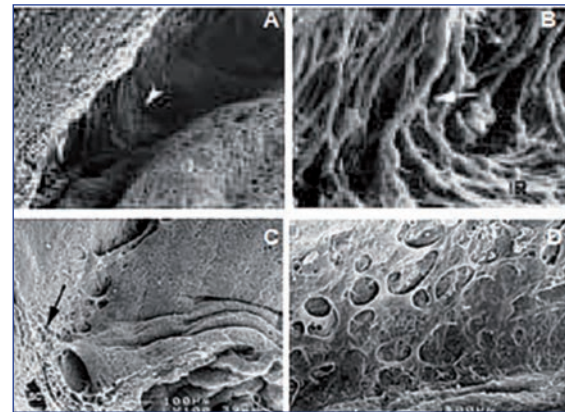
3. Corneodisgenesias (periferia, paracentral, central, anomalías del tamaño...)

■ 2. ETIOPATOGENIA

El glaucoma congénito primario también denominado glaucoma congénito verdadero, ya sea de aparición precoz o tardía, presenta una etiopatogenia diferente al resto de los glaucomas de la infancia (los asociados a anomalías oculares, anomalías sistémicas y los glaucomas secundarios).

En el GCP la alteración fundamental se encuentra a nivel del ángulo iridocorneal debido a un desarrollo anómalo del segmento anterior durante el periodo embrionario y se caracteriza por presentar uno de los siguientes aspectos¹⁹: a) inserción alta del iris, un iris con una inserción más anterior de lo normal que puede incluso alcanzar la línea de Schwalbe o b) la persistencia a nivel del ángulo camerular de un tejido mesodérmico anómalo dando lugar en mayor o menor medida a una malla trabecular inmadura y compacta que puede incluso encontrarse tapizada por una membrana endotelial persistente. Todo ello impide el drenaje adecuado del humor acuoso^{25,26}(Figura 2).

Figura 2. Microscopía electrónica (ME) de transmisión. A, B. ME del ángulo irido-corneal normal del adulto. Se observa la inserción normal de la base del iris, con visualización de la malla trabecular (cabeza de flecha). El trabeculum está constituido por bandas aplanadas de tejido con aperturas de tamaño variable (flecha). C, D. ME del ángulo irido-corneal del GCP. Inserción alta del iris (flecha) que ocluye las estructuras angulares y trabéculas engrosadas con espacios intertrabeculares disminuidos (Modificado de Rojas et al, 2006)¹⁹.



57

Los glaucomas asociados a anomalías oculares también pueden presentar alteraciones a nivel del ángulo iridocorneal, sin embargo el aspecto gonioscópico es en general distinto al del GCP. Estas alteraciones son las que conforman los distintos cuadros clínicos y el glaucoma puede aparecer o no. Los cuadros sistémicos que cursan con alteraciones a nivel del globo ocular conforma otro grupo dentro de los glaucomas congénitos, pero en este caso el aspecto gonioscópico tampoco es comparable. Del mismo modo, los glaucomas congénitos secundarios, es decir aquellos asociados a enfermedades inflamatorias, traumatismos o tumores, pueden manifestarse también en los primeros meses de la vida pero difieren con el GCP en el mecanismo fisiopatológico y tampoco presentarían las alteraciones típicas del ángulo irido-corneal. En este caso el glaucoma se desarrolla como consecuencia de la evolución de la enfermedad de base (un trauma, inflamación...).

2.1. ETIOPATOGENIA

El GCP se caracteriza por un mal desarrollo del segmento anterior durante el periodo embrionario.

El origen de las estructuras angulares que participan en el drenaje del humor acuoso es múltiple²⁷. Por un lado, las células del ectodermo superficial conformarán el epitelio corneal y el cristalino. El neuro-ectodermo será el que da lugar a la retina y el epitelio de ambos, iris y cuerpo ciliar. Sin embargo el endotelio, esclera, estroma iridiano, músculo ciliar, estroma del cuerpo ciliar y malla trabecular derivan del mesénquima periocular²⁸. El canal de Schlemm se forma a partir de la remodelación de la vasculatura en la transición corneo-escleral derivada del mesénquima periocular. El mesénquima periocular participa activamente en la formación del segmento anterior (derivado de las células de la cresta neural y del mesodermo por lo que alteraciones en el remodelamiento del mesénquima, migración o diferenciación contribuyen con el desarrollo del GCP²⁹.

El esbozo del ángulo irido-corneal comienza durante el cuarto mes y es después del nacimiento cuando se configura un ángulo de características similares a las del adulto^{30,31}.

En el cuarto- quinto mes de gestación el ángulo iridocorneal se encuentra relleno de un tejido mesodérmico en el que se pueden distinguir dos regiones: a) Una porción externa constituida por tejido conjuntivo muy denso, continuación de la membrana de Descemet y que se denomina trabeculum corneoescleral. Y b) Una porción interna, más laxa en la cual se distinguen dos zonas: el trabeculum ciliar y el trabeculum iridiano.

El canal de Schlemm aparece alrededor del cuarto mes a nivel del trabeculum corneoescleral. Se forma gracias a la reunión de capilares de vasos radiales que se extienden desde el borde de la cúpula óptica hasta las venas ciliares³².

En el seno del tejido mesodérmico del ángulo iridocorneal se forma la porción longitudinal del músculo ciliar que se inserta a nivel del trabeculum ciliar. En el sexto mes de gestación cuando el espolón escleral se encuentra ya formado esta porción del músculo ciliar sufre un cambio de orientación y se dispone para insertarse en el espolón.

El esbozo de la cámara anterior aparece entre el tercer y sexto mes del desarrollo fetal. Los procesos ciliares se forman al final del tercer mes³¹. Al comienzo del sexto mes, la cara anterior del cristalino está en contacto con la cara posterior de la córnea. Por delante de la cápsula anterior del cristalino se extiende la membrana iridopupilar que más tarde dará lugar a la membrana pupilar en su zona central y al estroma iridiano en su parte periférica. En el octavo mes la cámara anterior avanza hacia la periferia al reabsorberse el tejido mesodérmico, el cual al mismo tiempo presenta un espacio mayor entre sus trabéculas. Al nacimiento, el límite de la cámara anterior sobrepasa el nivel del espolón escleral, quedando el tejido mesodérmico reducido a una fina lámina que se denomina lámina trabeculoconjuntival de Busacca o membrana iridoescleral de Roben. Tras el nacimiento el ángulo iridocorneal aún continúa su desarrollo³³. El mesénquima iridiano comienza a sintetizar pigmento y comienza a diferenciarse del mesénquima de la malla trabecular. Pero aún es una masa poco diferenciada que tras evolucionar dará lugar a una estructura funcional. Al igual que los procesos ciliares inmaduros al nacimiento que se visualizan como pequeñas irregularidades del epitelio pigmentado ciliar³⁴.

58

2.2. FISIOPATOLOGÍA DEL GCP

Se han postulado varias hipótesis que intentan explicar la fisiopatología del GCP. Por un lado, se ha objetivado mediante microscopía electrónica que existe una reabsorción defectuosa del tejido mesodérmico, el cual tapiza el ángulo llegando en ocasiones hasta la línea de Schwalbe¹⁹ (Figura 2). El aspecto es similar al del ángulo iridocorneal en el séptimo mes de vida intrauterina. El tejido mesodérmico patológico tiene el aspecto de un tejido esponjoso de trabéculas pequeñas y compactas. En ocasiones este tejido mesodérmico puede estar recubierto por una fina membrana translúcida, que correspondía a una capa continua de células endoteliales que en ojos normales se cavita y desaparece en las últimas semanas de vida intrauterina. Esta membrana puede persistir, siendo descrita como membrana de Barkan^{35,36}. El estudio histológico de esta membrana presenta grandes dificultades desde el punto de vista técnico, lo que ha hecho que un gran número de autores hayan dudado de su existencia.

Shaffer²² defendía la existencia de una inserción anómala del iris en el área más permeable de la malla trabecular, debido a una separación incompleta del tejido durante el desarrollo. Daría lugar a la persistencia de restos mesodérmicos patológicos es la inserción alta del iris. En estos casos, la base del iris se encuentra unida a la línea de Schwalbe. Kupfer y Ross³⁷ postularon que residuos de tejido

mesodérmico del iris serían los responsables de que la parte anterior del iris cercana al receso angular se adhiera al espolón escleral, dando así la impresión de una inserción alta del iris.

Se ha descrito un material amorfo en la región subendotelial del canal de Schlemm. Maumenee³⁸ observó que el espolón escleral en muchos casos no está desarrollado, con lo que las fibras longitudinales del músculo ciliar se insertan directamente en la malla trabecular. La inserción del músculo ciliar en la malla trabecular hace que las trabéculas del mismo presente un aspecto mucho más compacto impidiendo un adecuado drenaje del humor acuoso y tienden a comprimir el espolón escleral y el canal de Schlemm.

Además de las teorías descritas anteriormente, otros muchos autores han aportado sus hallazgos. La teoría del clivaje³⁹ defiende que el receso angular se forma por clivaje del mesodermo que en estadios iniciales del desarrollo embrionario rellena el ángulo iridocorneal. Anderson⁴⁰ defiende que el desarrollo de la cámara anterior no es un simple proceso de clivaje o de atrofia sino que el tejido uveal se desplaza posteriormente con respecto a la córnea y la esclera, y que la anormal producción de fibras de colágeno en los niños con glaucoma impide el normal desplazamiento posterior del cuerpo ciliar y del iris periférico.

Otras teorías⁴¹ describen la presencia de masas de material amorfo o fibroso en la porción endotelial de la malla trabecular y en los espacios inter-trabeculares de la malla trabecular a nivel corneoescleral. Incluso se ha postulado el desarrollo incompleto o la ausencia del canal de Schlemm⁴².

■ 3. CLÍNICA

El cuadro de GCP es más frecuentemente bilateral (2 de cada 3 pacientes afectados), sin embargo la presentación clínica y el desarrollo del mismo es característicamente asimétrico⁴³.

La aparición de los síntomas generalmente ocurre antes del primer año de edad (86% de los casos) pero pueden apreciarse ciertos signos clínicos desde el nacimiento (40%)⁴⁴. La clínica del glaucoma congénito se caracteriza por la triada clásica: lagrimeo, fotofobia y blefarospasmo. Se debe fundamentalmente a las alteraciones corneales que acontecen como consecuencia del aumento de la presión intraocular. Estas manifestaciones clínicas generalmente anteceden a las alteraciones morfológicas que podemos apreciar en este tipo de glaucoma. Los signos incluyen: megalocórnea, edema corneal, aumento de la relación copa-disco, bftalmos, inyección conjuntival, miopía, anisometropía, ambliopía y estrabismo⁴⁵.

En cuanto a la detección de los signos y síntomas, los cuadros unilaterales tienden a ser detectados más precozmente debido a las diferencias entre ambos. Sin embargo los cuadros bilaterales pueden detectarse más tardíamente puesto que la epifora es común en los niños y hasta que estos signos son significativos no son apreciados por padres y pediatras⁴⁶.

3.1. MEGALOCÓRNEA

El diámetro normal de la córnea horizontal en los niños presenta un valor medio en torno a 9,8mm en el primer mes de vida (rango 9,5-10,5mm)^{47,48}. A los 6 meses entre 10.5 y 11.7 mm. Y al año entre 10.8 y 12 mm (11 mm). Generalmente el diámetro horizontal es ligeramente menor que el diámetro corneal vertical que presenta un valor medio al nacimiento de 10,4mm. Se consideran anómalos aquellos valores menores de 9mm y mayores de 11 mm. Por lo que un diámetro corneal mayor de 12mm en un niño es indicador de patología⁴⁹.

Los niños prematuros presentan diámetros menores por un factor proporcional a su edad de gestación. Musarella y Morin⁵⁰ encontraron el diámetro medio en los niños prematuros con una edad de gestación media de 34 semanas era de 8,2 +0,5mm. Presentando una elevada correlación con la edad de gestación según la siguiente ecuación: Diámetro corneal= 0,0015xpeso (gramos)+6,3.

Los cambios en la córnea ocurren fundamentalmente durante el primer año de vida, crecimiento, aplanamiento y aumento de la transparencia corneal, hasta alcanzar un diámetro corneal normal en un adulto que sería de 12mm (horizontal) y 12,5 mm(vertical)⁴⁶. Los pacientes con glaucoma congénito presentan diámetros corneales mayores, que pueden alcanzar los 12 mm de diámetro ya al nacimiento. Esta distensión excesiva de la córnea puede producir roturas en la membrana de Descemet que se conocen con el nombre de estrías de Haab (Figura 3). Esto se debe a que el alargamiento corneal es bien tolerado por el epitelio y el estroma en estos primeros años de vida, sin embargo no lo es por el endotelio y su membrana basal, la membrana de Descemet⁴⁶. Aunque las estructuras oculares durante la infancia presentan una alta capacidad de división esto no ocurre en la membrana de Descemet que es una membrana estática, por lo que las roturas en la membrana característicamente persisten durante el seguimiento. Las estrías de Haab pueden aparecer tanto en el centro como en la periferia de la córnea. Cuando aparecen en el centro suelen ser horizontales y lineales, clásicamente descritas como los bigotes de un gato. Cuando aparecen en la periferia de la córnea, generalmente adoptan una morfología curvilínea paralela al limbo. La aparición de estrías de Haab, raramente ocurre cuando la presentación del cuadro comienza más allá de los tres años de edad, puesto que a partir de este momento la distensibilidad de la córnea es prácticamente nula⁴⁶.

Este alargamiento de la córnea le impide llevar a cabo su función principal, mantener la transparencia del estroma que se manifiesta como edema corneal. Hay dos mecanismos que predisponen al edema durante la infancia, en primer lugar la inmadurez del endotelio corneal que es una barrera ineficaz, incapaz de mantener la transparencia del estroma. El incremento de la presión intraocular favorece este contra-gradiente, mientras una cornea madura del adulto no se vería tan afectada. El segundo mecanismo sería la pérdida de la solución de continuidad de la estructura de la membrana de Descemet (estrías de Haab) que condiciona una mayor hidratación del estroma²⁶. La presencia de edema corneal le confiere una coloración azulada a la superficie corneal al visualizarlo macroscópicamente, por lo que este puede ser el primer motivo de consulta ante la aparición del cuadro (Figura 4). Del mismo modo, ante la recidiva del aumento de la presión intraocular durante el seguimiento, este puede ser un signo clínico detectado precozmente por los familiares que condiciona a consultar al oftalmólogo.

Es importante destacar que el edema corneal en el glaucoma congénito de reciente aparición es total o parcialmente reversible si la presión intraocular se controla con prontitud, restableciendo así la transparencia corneal. Sin embargo, en el caso contrario con una PIO elevada de forma mantenida puede condicionar unos cambios permanentes en la arquitectura corneal (a nivel estromal predominantemente), con la aparición de fibrosis y cicatrización interfiriendo inevitablemente en la transparencia cornea⁵¹.

Figura 3. Estrías de Haab.

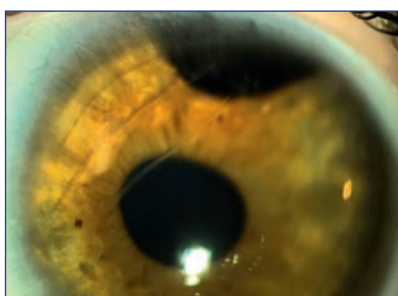
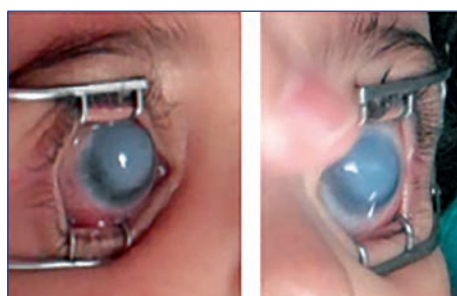


Figura 4. Detalle de la córnea en un paciente diagnosticado de GCP de 15 meses de edad, sin cirugías previas con 3 meses de evolución. Edema severo y difuso que impide ver detalles.



3.2. BUFTALMOS

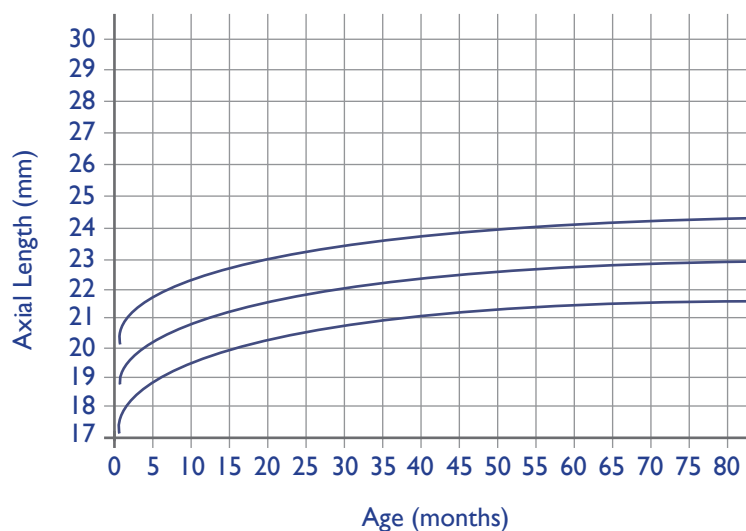
Se denomina buftalmos al incremento de la longitud axial del globo por encima de lo esperado para la edad del niño. Los valores de normalidad de la longitud axial al nacimiento se encuentran en torno a 16,6 mm⁴⁷, 16,8mm⁵², 16,98 mm⁵³ (Tabla 4). Existen mínimas diferencias atendiendo al sexo, con una longitud axial mayor en varones de 0,3 a 0,4 mm de longitud mayor que mujeres. Correspondiendo a 16,78 vs. 16,40mm⁵³ o 16,7 vs. 16,5 mm⁴⁷ en hombres y mujeres respectivamente.

Al mes de edad el percentil 5 se corresponde con 17.25mm y el percentil 95, con 20,25 mm según las tablas de normalidad, por lo que longitudes axiales al nacimiento mayores de 22 mm serían de alta sospecha de GCP⁵⁴ (Figura 5). Los cambios en la longitud axial podrían dividirse en 3 periodos de crecimiento: a) crecimiento rápido en el periodo postnatal durante los primeros 18 meses de vida con un incremento de 4,3 mm, b) fase infantil entre los 2 y 5 años de edad, con un incremento de 1,1mm de longitud y c) una fase de crecimiento lento juvenil, de los 5 a los 13 años, en el que se incrementaría 1,3 mm del total⁵³. De modo que al nacimiento presenta una tasa de crecimiento alta de 0,16 mm/semana y se enlentece de forma considerable a partir del tercer año, con una tasa de 0,009 mm/semana (Tabla 4).

Tabla 4. Valores medios de la longitud axial en sujetos sanos durante la edad pediátrica^{52,53,47}.

	0-3 días	3 m	6 m	9 m	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10-15	15-20	20-30
Gordon Media (DE)	16,8 (0,6)				19,2 (0,7)	20,2 (0,3)	21,4 (0,1)	21,8 (0,4)	22,3 (0,2)	22,7 (0,9)	22,9 (0,4)		22,6 (1,2)		23,8 (0,7)	23,8 (0,5)	23,6 (0,7)
Christen Media (DE) Tasa crec. mm/sem.	17,02 0,16	18,24 0,059	18,97 0,059	19,87 0,035	20,19 0,03	21,31 0,017	22,07 0,009										
Larsen Media (DE)	16,78 (0,51)		18,21	19,05		20,61 (0,47)	20,79 (0,61)	21,27 (0,55)	21,68 (0,58)	21,85 (0,59)	22,33 (0,51)	22,09 (0,62)	22,33 (0,51)	22,43 (0,47)			

Figura 5. Se muestra el crecimiento normal del globo ocular. En el eje Y: longitud axial en mm. En el eje X: edad expresada en meses. La línea más alta y mas baja representan la desviación estandar respecto a los valores de la media, que corresponden con la curva intermedia (Modificado de Sampaolesi et al, 1982⁵⁴).



Debido al aumento de la PIO en los pacientes con GCP y la longitud axial de los tejidos, la esclera se distiende progresivamente durante los primeros años de vida si no se normalizan los niveles de dicha presión. La esclera aparece fina y con una coloración azulada más manifiesta a nivel del limbo esclero-corneal, que, al ser la zona más débil, es la que sufre mayor distensión (embriotoxon anterior). El incremento de la longitud axial en estos pacientes puede acontecer hasta los diez años de edad si bien es en los primeros años de vida cuando es más marcado⁴⁶.

El buftalmos una vez se ha establecido, a pesar de la normalización de la presión intraocular, no permite restablecer la longitud axial del globo. Por este motivo, la longitud axial es utilizada en la práctica clínica habitual como un parámetro indirecto del control del glaucoma, puesto que evaluada de forma sucesiva en las exploraciones del paciente pediátrico, si se detecta un incremento progresivo orienta a un empeoramiento del cuadro.

3.3 . EXCAVACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO

Las dimensiones estimadas de la cabeza nervio óptico al nacimiento son: el diámetro vertical $1,96 + 0,36\text{mm}$ y el diámetro horizontal $1,79 + 0,43\text{mm}$. Con un área de $2,85\text{mm}^2$ ⁵⁵.

Sin embargo la relación excavación/papila se estima en los menores de 3 años en la raza blanca en 0,11 (mujeres) y 0,18 (varones), mientras que en la raza negra se estima en 0,21 (mujeres) y 0,20 (varones)⁵⁶.

El aumento de la relación excavación/papila es un hallazgo típico del glaucoma. En los casos de glaucoma congénito ocurre más rápidamente que en el glaucoma del adulto y destaca la reversibilidad de la excavación al normalizarse la PIO. Sin embargo es importante considerar la gran variabilidad clínica dada que esta reversibilidad no se observa en todos los pacientes afectados. La explicación de este comportamiento tan característico aún no es bien conocida sin embargo se han postulado varias hipótesis⁴⁶:

- a. El aumento de la presión intraocular produciría una pérdida de células astrogiales de la cabeza del nervio óptico. Con la normalización de la presión intraocular, la excavación retornaría a su aspecto original gracias a la proliferación de astrocitos.
- b. El aumento de la presión intraocular produciría una falta de vascularización con una reducción de la perfusión de la cabeza del nervio y del fluido intercelular a nivel papilar. Al controlarse la presión, la rehidratación del nervio óptico provocaría la normalización de la excavación.
- c. El aumento de la PIO provocaría una compresión del tejido del disco, así como un desplazamiento posterior de la lámina cribosa y un ensanchamiento del canal escleral.

Al disminuir la presión, la elasticidad de estas estructuras haría que volvieran a su posición original normalizándose la excavación. Esta teoría es apoyada por los últimos estudios llevado a cabo por Quigley⁵⁷ que pusieron de manifiesto la inmadurez del tejido conectivo de soporte de la lámina cribosa, no desarrollado por completo al nacimiento, lo que hace que ese desplazamiento posterior de la misma sea posible al aumentar la PIO y recuperarse una vez controlada la enfermedad.

■ 4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del GCP generalmente viene determinado por la detección de los signos clínicos que se incluyen en la definición²¹: un aumento del diámetro corneal ($>12\text{mm}$), la presencia de estrías de Haab, edema corneal, anomalías gonioscópicas, cambios en el disco óptico y un aumento

de la PIO, generalmente >21 mmHg, con variantes según la exploración sea bajo anestesia o no. Otros hallazgos clínicos frecuentes son: miopía, anisometropía, ambliopía y estrabismo. La edad no es un criterio estricto, normalmente se diagnostican en niños menores de 3 años, pero existen cuadros de inicio tardío en pacientes mayores de esta edad.

La triada clásica ya fue explicada previamente, y aunque estos signos clínicos no son ni mucho menos patognomónicos del GCP, son fundamentales para el diagnóstico de sospecha.

4.1 . EXPLORACIÓN BAJO ANESTESIA

La corta edad de estos niños y la dificultad para establecer el diagnóstico y su seguimiento, hace necesario realizar una exploración bajo anestesia general en la mayoría de los casos hasta que existe suficiente colaboración. La exploración ha de llevarse a cabo de un modo sistematizado, fundamentalmente atendiendo al momento de la medición como el tipo de anestesia utilizada puesto que puede hacer variar el resultado de ciertos parámetros, principalmente la PIO⁴⁶.

Toda exploración bajo anestesia incluye la medición de los diámetros corneales, gonioscopia, biometría, paquimetría, exploración del polo anterior con microscopio, exploración del fondo de ojo, tonometría y retinoscopia.

4.1.1. Medición de los diámetros corneales

Se realiza utilizando un compás de estrabismo. Se deben medir tanto el diámetro horizontal como el diámetro vertical. El limbo es más grueso en estos pacientes por lo que no siempre está bien delimitado, haciendo que la medición sea más inexacta en las sucesivas exploraciones.

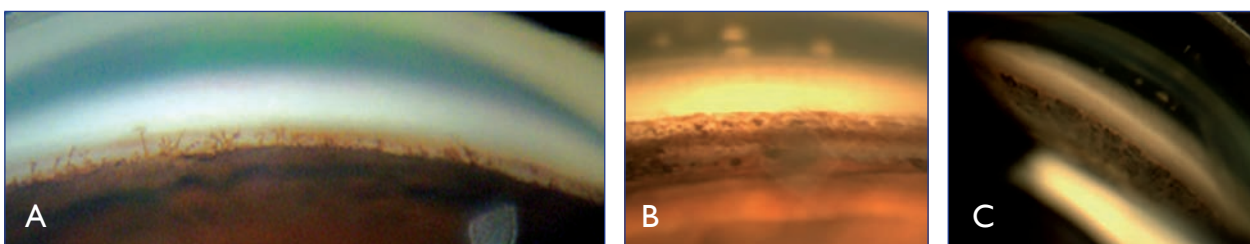
4.1.2. Gonioscopia

La visualización del ángulo irido-corneal es un paso obligado al menos en el momento del diagnóstico o durante la goniotomía donde la visualización detallada de esta estructura es obligada. Sólo se puede llevar a cabo si existe una buena transparencia corneal, si el edema es de grado leve o se encuentra limitado a un sector. Para mejorar la visualización podría recurrirse al desbridamiento epitelial pero este acto debe considerarse una excepción.

Gonioscópicamente se han descrito los siguientes hallazgos (Figura 6):

- a)** Membrana de Barkan^{35,36}, de aspecto transparente que tapiza la malla trabecular; con aspecto de celofán;
- b)** Membrana de coloración blanquecina que tapiza el ángulo, suele aparecer en diagnósticos tardíos por lo que probablemente sea la evolución de la anterior;
- c)** Una inserción alta del iris²², cerca o prácticamente a nivel de la línea de Schwalbe; d) restos mesodérmicos, que tapizan el ángulo afectando a un sector o a los 360°.

Figura 6. Imagen gonioscópica en el GCP. A) Procesos iridianos que alcanzan incluso la línea de Schwalbe, B) detalle de las estructuras angulares mal definidas debido al mal desarrollo e C) inserción altas del iris.



4.1.3. Biometría

La medición de la longitud axial es útil tanto para el diagnóstico como para evaluar la progresión de la enfermedad. Esta medición puede llevarse a cabo con un ecógrafo en modo A o actualmente más cómodamente mediante biómetros.

Figura 7. Medición de la longitud axial durante exploración bajo anestesia.



4.1.4. Paquimetría

La medición del grosor corneal central (CCT) es un parámetro útil, dado que este parámetro varía a lo largo del seguimiento, debe realizarse de forma periódica (Figura 8). Es bien conocida la influencia del grosor corneal sobre la medición de la PIO en la tonometría de aplanación Goldmann, y de este modo permite ajustar la medida de la pio conociendo la infra o sobrestimación de acuerdo con el CCT⁵⁸.

Los valores de normalidad del grosor corneal central en el recién nacido (RN) se consideran de 0,58 mm entre las 0-24h, 0,56mm entre las 24-48horas y 0,54 tras las primeras 72 horas de vida⁵⁹(Tabla 5).

Tabla 5. Valores de normalidad del CCT durante la edad pediátrica .

Grupo de edad	CCT (mm+ DE)
RN prematuro	0,545+0,014
RN maduro	0,541+0,006
Niños de 2-4 años	0,520+0,007
Niños de 5-9 años	0,520+0,005
Niños de 10-14 años	0,520+0,007
Adultos	0,52

64

Figura 8. Medición del grosor corneal durante exploración bajo anestesia.



4.1.5. Exploración del polo anterior

La valoración del polo anterior se lleva a cabo con microscopio quirúrgico o mediante lámpara de hendidura portátil cuando aún la colaboración no es satisfactoria.

La exploración del polo anterior permite esclarecer el diagnóstico con la visualización de detalles específicos de esta patología como lo son a) las estrías de Haab, b) la valoración del estado cor-

neal puesto que el grado de turbidez y edema son criterios fundamentales a la hora de considerar las distintas opciones quirúrgicas, c) la visualización de leucomas, d) revisión de cirugías previas (ampollas, posición de tubos valvulares...), e) examen del estado de iris, descartando cualquier disgenesia o anomalía ocular, f) evaluar la pupila, tanto la presencia de sinequias, la forma y la posición (corectopias, colobomas...) y g) la visualización del cristalino bajo dilatación, su transparencia, luxaciones u otras anomalías.

4.1.6. Exploración del polo posterior

Permite observar el nervio óptico y descartar cualquier posible alteración retinocoroidea asociada.

4.1.7 Tonometría

Los valores normales de la presión intraocular al nacimiento son menores que en un adulto sano. La PIO media al nacimiento es de $8,4+0,6$ mmHg con escasas variaciones durante el primer año de vida⁶¹, sin embargo existe un incremento fisiológico de PIO con la edad que se muestra en la Tabla 6^{61,62}. A partir de un año se incrementaría a $9,8+0,4$ mmHg y a partir de los 5 años sería de $11,75 + 0,6$ mmHg⁶¹.

Tabla 6. Valores medios de la presión intraocular durante la edad pediátrica^{61,62}.

Edad (años)	Media (mmHg)+DE Pensiero et al ⁶²	Media (mmHg)+DE Goethal et al ⁶¹
Nacimiento	9,59+2,3	-
0 a 1	10,61+3,1	7,8+0,4
1 a 2	12,03+3,19	8,7+0,6
2 a 3	12,58+1,46	9,5+0,5
3 a 4	13,73+2,05	10,4+0,3
4 a 5	13,56+2	11,7+0,6
5 a 6	14,41+1,99	-
6 a 7	14,15+2,32	-
7 a 8	13,95+2,49	-
8 a 9	14,32+1,73	-
9 a 10	13,96+2,67	-
10 a 11	14,59+2,51	-
11 a 12	13,97+2,42	-
12 a 13	14,89+1,89	-
13 a 14	13,94+1,78	-
14 a 15	14,09+2,47	-

El tonómetro más comúnmente utilizado para llevar a cabo la medición de la PIO, ya sea durante la exploración bajo anestesia como en consulta en aquellos más colaboradores, es la versión portátil del tonómetro de aplanación de Goldmann denominado Perkins (Hand-held applanation tonometer MK-II; Clement Clarke, Harlow, UK) (Figura 9A). En aquellos pacientes no colaboradores la exploración se lleva a cabo bajo anestesia y en este caso la medida de la PIO puede verse influenciada por el efecto de los anestésicos. En este supuesto es recomendable que la medición se realice al final de la exploración con el fin de minimizar este efecto, generalmente cuando el

paciente comienza a despertar. Es bien conocido el efecto de los anestésicos sobre la PIO. La ketamina⁶³ produce un aumento de la PIO mientras que el halotano produce su descenso⁶⁴. Estos anestésicos están en desuso en la actualidad y normalmente se emplea el sevoflurano. Con este anestésico se ha conseguido minimizar la influencia sobre la PIO, aun así en el consenso de CGRN²¹ se concluyó que un valor de PIO normal bajo sedación no excluye el diagnóstico de glaucoma ni su progresión. Otros criterios como el aumento del diámetro corneal y de la longitud axial, así como un aumento de la excavación papilar son indicadores de progresión suficientes para modificar la actitud terapéutica.

Si bien existen varias fuentes de error en la medición de la PIO en estos pacientes, el hecho de llevarla a cabo de una forma estandarizada minimiza estos efectos y aporta mayor reproducibilidad de las medidas, permitiendo un correcto seguimiento de estos pacientes (mismo tonómetro, mismo medidor, tipo de anestésicos, misma sucesión de pruebas durante la exploración, con o sin blefarostato).

En los últimos años han aparecido nuevos tonómetros que podrían considerarse de utilidad en este grupo de pacientes^{65,66}, (tonometría de rebote Icare-Pro, Tonopen...) (Figura 9B y 9C). Principalmente el nuevo tonómetro de rebote Icare-Pro (Icare® PRO, Tiolat Oy, Helsinki, Finland), comienza a ser de gran utilidad en la práctica clínica habitual dada la alta correlación con Perkins y las ventajas sobre el resto de los nuevos tonómetros e incluso sobre el tonómetro de rebote Icare convencional (Icare®, (Tiolat Oy, Helsinki, Finland) : baja superficie de contacto, presenta un sensor integrado de inclinación que permite posicionar el instrumento en horizontal logrando la toma de medidas en la posición de decúbito supino bajo anestesia así como la alta reproducibilidad de sus medidas, basado en el mismo principio de rebote⁶⁶. Por otro lado, es un instrumento que gracias a que no precisa anestésico y la rapidez de la toma con tan corto tiempo de contacto le convierte en un instrumento fácil de utilizar en consulta y normalmente es mejor tolerado en niños aún poco colaboradores⁶⁷.

66

Figura 9. Medición de la PIO. A) Tonómetro portátil de aplanación de Goldman (Perkins) y B y C) detalles de la medición de la PIO mediante el tonómetro de rebote Icare Pro en posición decúbito supino.



4.1.8. Retinoscopia

Los defectos refractivos son más frecuentes en este grupo de pacientes debido al aumento de la longitud axial y al menor radio de curvatura de la córnea. Es importante reconocer la existencia de un defecto refractivo precozmente para comenzar la rehabilitación visual lo antes posible. No sólo es importante un correcto control del glaucoma sino un correcto seguimiento y tratamiento con corrección óptica, oclusiones si existe ambliopía, lentes de contacto en grandes anisometropías,...

■ 5. TRATAMIENTO

El tratamiento del GCP es principalmente quirúrgico dada la mala respuesta al tratamiento farmacológico, por lo que solo puede ser utilizado en ciertas circunstancias y no debe ser considerado como un tratamiento definitivo.

5.1 . TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico, a diferencia del adulto queda reducido a ciertos supuestos⁶⁸: a) En espera de una cirugía como tratamiento transitorio, b) tratando de recuperar la transparencia corneal ante la presencia de edema que dificulte la goniotomía y c) en pacientes con múltiples cirugías en los que el tratamiento médico logra demorar nuevas intervenciones.

Los fármacos hipotensores que pueden ser utilizados en los pacientes pediátricos son: a) los beta-bloqueantes tópicos. Timolol es el colirio hipotensor más comúnmente empleado en el glaucoma durante la edad pediátrica⁶⁹. La dosis empleada es al 0,5% o en concentraciones menores en pacientes menores de 1 año, 0.25%. Los efectos secundarios que más comúnmente se han observado en niños incluyen los efectos cardiovasculares y respiratorios como el asma. Hay que destacar los efectos tópicos, lagrimeo, fotofobia y opacidad corneal. Raramente se han descrito comportamientos disociativos en niños durante el uso del colirio⁶⁹.

b) los inhibidores de la anhidrasa carbónica (tópico u oral siempre con la dosis adaptada según la edad y el peso del niño) y c) actualmente se acepta el uso de prostaglandinas puesto que han demostrado su eficacia con bajos efectos secundarios y prácticamente limitados a la región ocular como lo es la hiperpigmentación periocular o el crecimiento exagerado de las pestañas⁷⁰.

La pilocarpina tópica al 1%, a pesar del escaso efecto hipotensor en los adultos, tiene su utilidad en niños⁴⁶. Utilizado antes de la cirugía de goniotomía consigue ligeros descensos tensionales y mejora la visualización del ángulo y tras esta cirugía, aplana el iris y así evita la formación de sinequias en el sector del ángulo tratado.

La brimonidina sin embargo, está totalmente contraindicada durante la edad pediátrica. Este fármaco penetra la barrera hemato-encefálica provocando depresión a nivel central por lo que debe ser evitado en menores de 12 años, pero fundamentalmente en menores de 2 años y lactantes en los que se ha observado efectos adversos graves. Otros efectos son: apnea, bradicardia, hipotensión, hipotonía y somnolencia.

5.2 . TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del GCP es mayoritariamente quirúrgico⁶⁸. Como tratamiento quirúrgico existen multitud de técnicas utilizadas en el GCP, sin embargo expondremos los procedimientos más frecuentemente utilizados.

5.2.1. Cirugía angular

La goniotomía es la técnica más utilizada en el GCP^{71,72,73,74,75,76,77,78}. Fue descrita en el año 1893 por Carlo de Visentis⁷⁹ como tratamiento del glaucoma del adulto con poco éxito. Posteriormente fue retomada por Barkan⁷¹ en 1938, en este caso, aplicada como tratamiento del GCP con resultados muy satisfactorios. Desde entonces esta técnica quirúrgica ha sufrido pocos cambios con más mejoras en el material que en la técnica en sí⁷².

El mecanismo de acción de la goniotomía es abrir una vía de drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm, además de seccionar el tejido que en ocasiones recubre el ángulo iridocorneal (Figura 10). En los casos de inserción alta del iris, tras la goniotomía el iris puede descender, ensanchándose el ángulo irido-corneal.

La goniotomía es una técnica quirúrgica dependiente de la transparencia corneal. Para conseguir una buena visualización del ángulo es precisa una luz coaxial y un gonioscopio.

Existen múltiples gonioscopios (Barkan, Koeppe, Worst, Swan...), algunos de ellos con fuente de luz propia o sistemas de irrigación, para mantener una adecuada visibilidad de la cámara anterior durante la cirugía. El correcto manejo del gonioscopio y el goniotomo requiere experiencia dada la tendencia a la rotación del globo durante la sección del ángulo, por ello suturar la lente a la superficie ocular con 2 o 4 puntos sueltos puede facilitar el manejo y permite ejercer contrapresión durante la intervención.

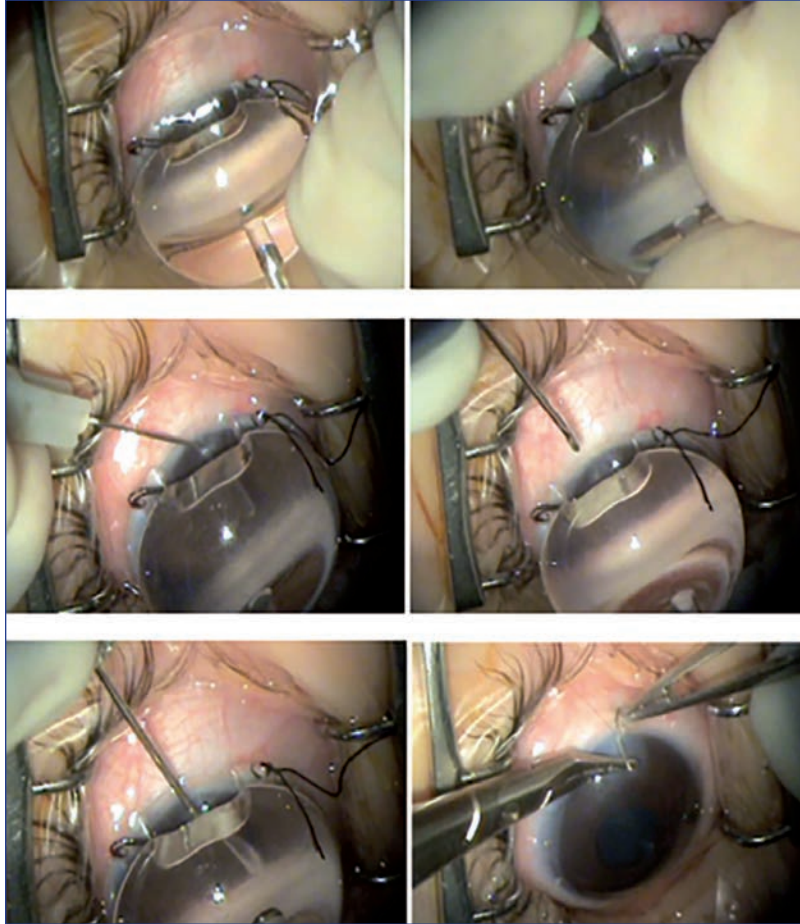
Existe un gran número de goniotomos tales como el hidrostático de Worst (lente + goniotomo) cuyas dos ventajas principales son un sistema de irrigación propio, y permite el anclaje a la superficie ocular. El goniotomo se introduce a nivel del limbo en el extremo opuesto a la zona en la que se quiere llevar a cabo la goniotomía. Se realizan aproximadamente 120° de ángulo, por lo tanto, se puede repetir hasta en tres ocasiones en un mismo ojo (figura 2). La aparición de una línea blanquecina en la zona incidida con el goniotomo es un indicador de técnica correcta tanto es así que en el caso de no ser visualizada se debería reconsiderar la posición del goniotomo.

Se puede recurrir al uso de fármacos tópicos previos a la cirugía., tales como los betabloqueantes y los inhibidores de la anhidrasa carbónica podrían colaborar con ligeros descensos tensionales y mejorar la transparencia corneal. Y la pilocarpina que además de su ligero efecto hipotensor posiciona el iris aumentando la región del ángulo expuesta.

El éxito de la goniotomía convencional depende de la serie estudiada, aunque la tasa de control varía desde un 33% hasta un 100%. Sin embargo las mayores series publicadas fueron las de Bietti⁸⁰ y Shaffer⁸¹ y todos ellos coinciden con un porcentaje de control entre el 68%-77%. Shaffer⁸¹ estudió 205 ojos intervenidos con goniotomía, obteniendo un porcentaje de control de 77%. Para Shaffer los resultados son mucho mejores (90% de control) cuando se diagnosticaron entre el nacimiento y los 2 años de vida, pero mucho peores cuando fueron diagnosticados fuera de este periodo (30% de control).

La complicación más frecuente de la goniotomía es sin duda el sangrado del ángulo durante la intervención y por tanto el hipema post quirúrgico que en la mayoría de los casos es escaso y se resuelve a los pocos días. Otras complicaciones más graves pero infrecuentes son la rotura de la cápsula anterior del cristalino o la sección accidental de la membrana de Descemet con el goniotomo.

Figura 10. Goniotomía.



5.2.2. Trabeculectomía

La trabeculectomía en el GCP no es muy diferente a la cirugía del adulto y muchos la consideran la técnica de elección incluso por delante de la goniotomía⁷⁸ (Figura 11). Esta técnica persigue un mejor drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior hacia una ampolla de filtración e incluso al canal de Schlemm.

La técnica quirúrgica es la siguiente: se realiza un colgajo conjuntival con base fórnix (aunque algunos autores continúan prefiriendo la apertura clásica, base limbo) seguida de dos esclerotomías verticales que se unen mediante una horizontal aproximadamente 1mm por delante de la inserción del recto superior. La disección del tapete superior se realiza a una profundidad de 2/3 del grosor total de la esclera y se continúa hasta haber penetrado 2mm en córnea. El tallado del tapete profundo se realiza con vannas o cuchillete y a continuación se realiza la iridectomía basal y amplia. El cierre de la esclera será mediante sutura de Nylon 9/0 y la de la conjuntiva con Vicryl 8/0.

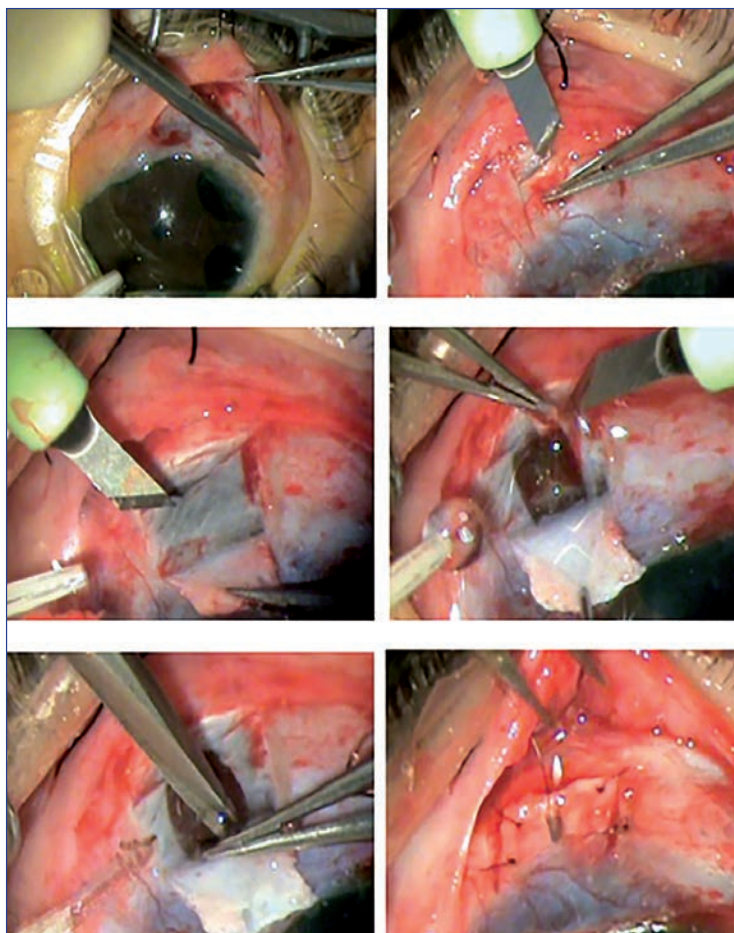
Con respecto al glaucoma del adulto existen una serie de diferencias principalmente la extrema delgadez de la esclera que dificulta notablemente la cirugía. La distensión del limbo esclerocorneal en estos pacientes obliga a penetrar más profundamente en córnea para incluir el trabeculum. Existe una alta probabilidad de reintervención en estos casos, por lo que es conveniente desplazar la trabeculectomía hacia nasal, permitiendo que haya espacio suficiente para una segunda trabeculectomía de ser necesario o incluso una tercera. Ante la necesidad de una segunda trabeculectomía o incluso 3 o 4, se podría realizar en el cuadrante inferior, a pesar de ser una posición poco habitual^{82,83}, (posición controvertida según los autores).

La trabeculectomía puede realizarse en combinación con la trabeculotomía⁸³. En este caso se realiza una cirugía similar a la presentada anteriormente. Una vez realizado el primer tapete escleral superficial, se visualiza la zona de transición entre la córnea azul (banda trabecular) y el tejido escleral, se realiza dos incisiones laterales donde teóricamente el canal de Schlemm se encuentra localizado. El canal es identificado al observar un reflujo de humor acuoso desde la incisión, ocasionalmente mezclado con sangre. En ocasiones puede ser difícil detectar el canal de Schlemm debido a un anormal alargamiento anatómico del limbo y a una esclera excesivamente adelgazada en ojos buftálmicos⁸⁴. Las tijeras de Vannas son introducidas a nivel de la incisión del canal expuesto, seccionándolo 1 mm a cada lado. Se emplea un trabeculotomo tal como el trabeculotomo doble, derecho e izquierdo de Sourdille-Paufique, Moria[®]. Se inserta en la incisión comprobándose su avance en el lumen del canal sin resistencia. A continuación, se rota de forma controlada hacia la cámara anterior, atravesando, de esta forma, la cara interna del canal de Schlemm, rompiendo la malla trabecular y el tejido embrionario del ángulo, evitando lesionar otras estructuras intraoculares. De manera similar se introduce el trabeculotomo por el otro extremo de la incisión. La pared interna del canal de Schlemm se secciona en una extensión de unos 120°. Posteriormente la cirugía se completaría como una trabeculectomía convencional. Actualmente se dispone de trabeculotomo que permiten realizarla 360°^{85,86}. Esta cirugía busca una doble vía de drenaje, (trabeculotomía) secciona el espesor total de la malla trabecular proporcionando una comunicación entre la cámara anterior y el canal de Schlemm; y la segunda (trabeculectomía) permite crear una fístula suplementaria permitiendo el drenaje desde la cámara anterior al espacio subconjuntival

Varios autores como Dureau⁸⁷ reportan tasas de éxito de la trabeculectomía en este grupo de pacientes de un 69% tras una única cirugía durante un seguimiento de 57 meses. La edad se comporta como un factor pronóstico por lo que a menor edad de la primera cirugía, menor será la tasa de éxito y peor el pronóstico⁸⁷.

Las complicaciones de la trabeculectomía son más frecuentes y más graves que las asociadas a la técnica anterior (goniotomía). La aparición de hipotonías, hemorragias coroides, vitreorragias e incluso endoftalmitis, es más frecuente que en el caso de la goniotomía, por lo que la trabeculectomía no es, para la mayoría de los autores, la primera elección. Las complicaciones asociadas a la cirugía combinada con trabeculotomía no difieren de la trabeculectomía aislada⁸⁸.

Figura 11. Trabeculectomía.



5.2.3. Dispositivos de drenaje para glaucoma

Los implantes de drenaje para glaucoma (IDG) quedan reservados para aquellos pacientes que no han sido controlados con cirugías previas. Molteno⁸⁹ fue el primero en utilizar estos implantes en el GCP pero actualmente existen varios dispositivos de drenaje valvular disponibles, entre ellos la válvula de Baerveldt⁹⁰, Ahmed^{91,92,93} (collemanx2 y engler) y Molteno⁸⁹.

El modelo más utilizado es la válvula de Ahmed (New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, USA) y consta de un tubo de silastic conectado a unas membranas de silicona que actúan como válvula. Van unidas a una plataforma de polipropileno de 184 mm² o de 96 mm² en la válvula pediátrica. La válvula esta diseñada para permitir la salida de humor acuoso cuando la PIO supera los 8 mmHg.

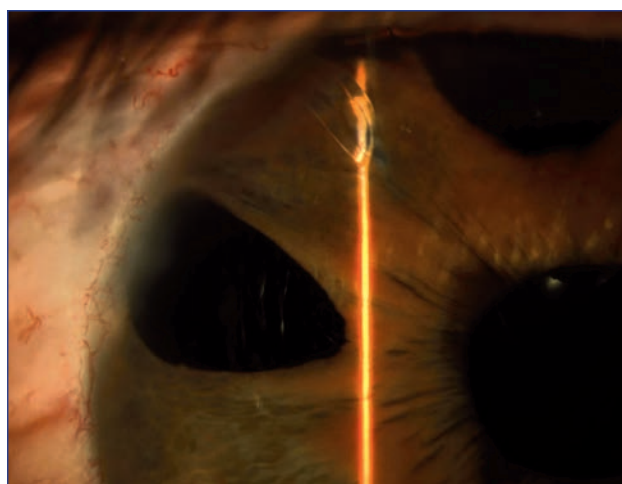
La técnica quirúrgica es similar a la del adulto excepto ciertas salvedades. Se prefiere del mismo modo el cuadrante superior temporal. Tras la disección de la conjuntiva y Tenon se realiza el purgado y comprobación del correcto funcionamiento de la válvula. Se coloca el cuerpo valvular entre el recto lateral y superior, y se fija a 8-9mm de limbo mediante nylon 9/0. Tras determinar la longitud del tubo, se recorta con un trayecto biselado y se introduce en la cámara anterior o posterior, a través de la esclera a 1mm de limbo (Figura 12). Una vez recubierto el trayecto del tubo exterior con un parche de esclera se cierra la conjuntiva con sutura continua.

A pesar de disponer de un cuerpo valvular de menor tamaño especialmente diseñado para estos pacientes durante la edad pediátrica, la gran distensión del globo en el GCP y la adaptación de la órbita a este fenómeno, permite emplear la misma válvula que en el adulto.

Según los distintos estudios publicados, existen unas tasas de éxito variables desde un 90%⁹⁴ a un 70%⁹¹ de los casos al cabo de 12 meses de seguimiento, disminuyendo considerablemente a los 24 meses, con resultados desde un 58%⁹⁴ hasta un 64%⁹¹. Por otro lado, el resultado de estos implantes en un plazo de 5 años, los resultados se reducen en torno a un 33% de éxito, estas tasas aumentan si consideramos un segundo implante, mejorando a un 69%⁹⁵. Cabe considerar el uso de Mitomicina-C en la cirugía de la válvula tal y como se utiliza en la cirugía del adulto⁹⁶, sin embargo los resultados parecen ser contradictorios puesto que la tasa de éxito es menor en los casos que se emplea esta sustancia.

Entre las complicaciones de los implantes valvulares merecen mención los secundarios al tubo: una mala posición (cerca del cristalino o del endotelio...), una dirección anómala del trayecto, la longitud u obstrucción del mismo. Otras serían la fibrosis peri valvular, la extrusión del implante o la diplopía^{68,97,98}.

Figura 12. Imagen biomicroscópica. Se observan detalles de la posición del tubo de la válvula de Ahmed en cámara anterior. Iridectomía superior y temporal de cirugías previas..



5.2.4 Procedimientos ciclodestructivos

Los procedimientos ciclodestructivos consiguen disminuir la presión intraocular, dañando de forma selectiva los procesos ciliares encargados de la producción del humor acuoso.

Generalmente se emplean en pacientes que ya han sido intervenidos en múltiples ocasiones y en los que no se ha conseguido un adecuado control de la enfermedad.

La ciclocrioterapia por descrita por Bietti en 1950⁹⁹. Durante muchos años ha sido utilizado en el glaucoma congénito al igual que en el glaucoma del adulto refractario al tratamiento quirúrgico habitual sin embargo se ha asociado con un resultado muy pobre a largo plazo^{100,101}. Habitualmente se tratan los 180° inferiores con 6 aplicaciones. La aplicación del tratamiento no está exenta de complicaciones¹⁰², el dolor tras la cirugía es importante y es difícil determinar la dosis a aplicar para conseguir el efecto deseado.

La ciclofotocoagulación transescleral con láser de diodo se emplea desde hace unos años en la práctica clínica habitual, y se presenta como una alternativa a la crio-ciclo destrucción clásica¹⁰³. Los resultados obtenidos hasta el momento en cuanto a control tensional parecen ser algo más prometedores que con el uso de las técnicas anteriores, con una menor incidencia de complicaciones¹⁰⁴.

Entre las complicaciones descritas tras la ciclodestrucción existen la presencia de hipotonía severa tras el procedimiento, una hipertrofia de los procesos ciliares tras el láser, la presencia de escleromalacia e incluso la perforación escleral. La gravedad de las complicaciones y el mal control tensional asociado hace que esta técnica se reserve para los casos mal controlados y con mal pronóstico visual⁶⁸.

72

■ 6. ESTUDIO GENÉTICO EN EL GCP

El glaucoma abarca múltiples formas de presentación desde cuadros clínicos de inicio temprano como el GCP a otros de inicio tardío como el glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA).

Se pueden distinguir dos tipos de glaucoma según el tipo de herencia que presentan: los glaucomas de herencia mendeliana y los de herencia compleja. El GCP forma parte de un grupo de glaucomas de inicio precoz que se heredan en general como caracteres mendelianos autosómicos recesivos, aunque también se conocen casos de herencia dominante, en contraste con el GCS que es una enfermedad de herencia compleja, en cuyo origen posiblemente intervienen múltiples factores no solo de carácter genético sino también ambiental¹⁰⁵.

La utilidad clínica de los estudios genéticos en los glaucomas monogénicos es innegable ya que facilitan el diagnóstico temprano y el asesoramiento genético. Ayudan a comprender el mecanismo fisiopatológico del cuadro, el porqué del mal desarrollo de las estructuras angulares durante el periodo embrionario y a explicar la gran variabilidad del cuadro clínico, en cuanto a la edad de presentación, agregación familiar, evolución de la enfermedad y la respuesta a los distintos tratamientos y cirugía antiglaucomatosa¹⁰⁶.

6.1. LOCUS Y GENES

Se han identificado más de 30 *loci* asociados y/o ligados a glaucoma^{107,108}, (Tabla 7). La mayoría de ellos han sido identificados mediante análisis de ligamiento, o bien, mediante estudios de asociación (GPAA y Glaucoma normotensional (GNT)).

Se han descrito tres *loci* que parecen estar directamente relacionados con el GCP: GLC3A (2p21)^{109,110}, y GLC3B (1p36)¹¹¹ (por mapeo se situó a esta región en 1p36.2-1p36.1 adyacente a los locus de neuroblastoma y Charcot-Mare-Tooth tipo 2) y GLC3C (14q24.3)¹¹². Fueron denominados de tal modo por el comité de nomenclatura de la organización del genoma humano (HUGO, *Human Genome Organization*, (www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature)). El nombre de los *loci* consta de las letras GLC, que hacen referencia a glaucoma, seguidas de un número que indica el tipo de glaucoma (el número 3 corresponde a GCP), y una letra mayúscula que hace referencia al locus concreto.

Tabla 7. *Loci* y genes identificados en glaucoma.

Localización Cromosómica	Locus (Gen)	Tipo de Glaucoma	Método de Identificación	Patrón de Herencia	Referencia
1q24.3	GLC1A (MYOC)	GJAA,GPAA Y GNT	Ligamiento y asociación	Dominante/Complejo	Sheffield et al, 1993 ¹¹³
1p36	GLC3B	GCP	Ligamiento	Recesivo	Akarsu et al, 1996 ¹¹¹
2p14	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al, 2000 ¹¹⁴
2p16.3-p15	GLC1H	GPAA	-	-	Suriyapperuma et al, 2007 ¹¹⁵
2p21	GLC3A (CYP11B1)	GCP,GPAA juvenil y adulto	Ligamiento y asociación	Recesivo/Complejo	Vincent et al, 2002 ¹⁰⁹ Lopez-Garrido et al., 2006 ¹¹⁶
2cen-2q13	GLC1B	GPAA	Ligamiento	Dominante	Stoilova et al., 1996 ¹¹⁷
2q33-q34	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Nemesure et al., 2003 ¹¹⁸
3p21-p22	GLC1L	GPAA	Ligamiento	Dominante	Baird et al., 2005 ¹¹⁹
3q21-24	GLC1C	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wirtz et al., 1997 ¹²⁰
4q25	RIE1 (PITX2)	Síndrome de Axenfeld-Rieger	Ligamiento	Dominante	Wiggs, 2007 ¹²¹
4q31.2	EDNRA	GPAA	Asociación	Complejo	Ishikawa et al., 2005 ¹²²
5q22	GLC1G (WDR36)	GPAA	Ligamiento	Dominante	Monemi et al., 2005 ¹²³
5q22.1-q32	GLC1M	GJAA	Ligamiento	Dominante	Pang et al., 2006 ¹²⁴
6p25	IRID1 (FOXC1)	Iridodisgénesis	Ligamiento	Dominante	Wiggs, 2007 ¹²¹
7q35	GLC1F	-	Ligamiento	Dominante	Wirtz et al., 1999 ¹²⁵
7q35-q36	GPDE1	Síndrome de dispersión de pigmento	Ligamiento	Dominante	Wiggs, 2007 ¹²¹
7q36	NOS3	GPAA	Asociación	Complejo	Tunny et al., 1998 ¹²⁶
8q23	GSC1D	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2004 ¹²⁷
9q22	GLC1J	GJAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2004 ¹²⁷
9q34	LMX1B -	Síndrome de uña-rótula	Ligamiento	Dominante	Wiggs, 2007 ¹²¹

Localización Cromosómica	Locus (Gen)	Tipo de Glaucoma	Método de Identificación	Patrón de Herencia	Referencia
10p12-p13	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Nemesure et al.,2003 ¹¹⁸
10p15-p14	GLC1E (OPTN)	GPAA y GNT	Ligamiento	Dominante	Sarfarazi et al.,1998
11p	NNO1	Nanoftalmos	Ligamiento	Dominante	Wiggs,2007 ¹²¹
11p13	AN2 (PAX6)	Aniridia	Ligamiento	Dominante	Wiggs,2007 ¹²¹
11q12	VMD2	Nanoftalmos	Ligamiento	Dominante	Wiggs,2007 ¹²¹
11q23	MFRP	Nanoftalmos	Ligamiento	Dominante	Wiggs, 2007 ¹²¹
14q11	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2000 ¹¹⁴
14q21-q22	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al.,2000 ¹¹⁴
15q11-q13	GLC1I	GPAA	Ligamiento	Dominante	Allingham et al.,2005 ¹²⁸
15q22-q24	GLC1N	GJAA	Ligamiento	Dominante	Wang et al.,2006 ¹²⁹
17p13	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2000 ¹¹⁴
17q25	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2000 ¹¹⁴
19q12-q14	-	GPAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2000 ¹¹⁴
19q13.2	(APOE)	GPAA	Asociación	Complejo	Copin et al., 2002 ¹³⁰
19q13.3	(NTF-4)	GPAA	Asociación	Complejo	Pasutto et al., 2009b ¹³¹
20p12	GLC1K	GJAA	Ligamiento	Dominante	Wiggs et al., 2004 ¹²⁷
Xq22-q23	AGTR2	GPAA	Asociación	Complejo	Hashizume et al., 2005 ¹³²

Se ha localizado el gen *CYP11B* en el locus *GLC3A* y el gen *LTBP2* en el locus *GLC3C*. Sin embargo no se ha identificado en gen situado en *GLC3B*¹¹¹.

Otros genes implicados en el glaucoma de aparición temprana y herencia dominante fueron el gen *MYOC* (*MYOCILIN*) y el gen *FOXC1* (*FORKHEAD BOX C1*), que han sido mapeados en los cromosomas 1q24.3¹³³ y 6p25¹²¹, respectivamente.

El gen *CYP450* ha sido considerado como el factor genético principal en el GCP sin embargo la presencia de mutaciones en *CYP11B* no es exclusiva de esta enfermedad, también se han relacionado con el glaucoma juvenil (GJAA) y con el GCAA¹⁰⁹.

Además existen otras formas de glaucoma de inicio temprano con mal desarrollo del ángulo irido-corneal con presencia de alteraciones del gen *CYP11B* que no son consideradas GCP y que a su vez se han asociado con la presencia de mutaciones en otros genes^{134,135}.

En el síndrome de Axenfeld-Rieger (SAR)¹²¹ se identificaron mutaciones en el gen *PITX2* perteneciente a la familia de genes homeobox y se localiza en 4q25. Esta disgenesia iridocorneal, de herencia generalmente dominante, se asocia con glaucoma en el 50% de los casos pudiendo ma-

nifestarse únicamente como embriotaxon posterior (anillo de Schwalbe prominente), anomalía de Axenfeld (bandas de iris adheridas a un anillo de Schwualbe prominente), anomalía de Rieger (anomalías del ángulo camerular e hipoplasia del estroma iridiano) o de forma sindrómica acompañándose además de alteraciones dentales, dismorfias faciales y anomalías umbilicales (SAR)¹³⁶. Pues bien, los estudios recientes revelan que este síndrome presenta heterogeneidad genética y puede ser causado por mutaciones del gen *PITX2*, el más conocido hasta la actualidad, así como también por mutaciones de *FOXC1* o *CYP1B1*, en aquellos pacientes sin alteraciones del gen *PITX2*.

La anomalía de Peters se manifiesta a nivel corneal con una opacidad del estroma posterior, membrana de Descemet y endotelio, con la periferia relativamente transparente y el iris adherido a la periferia del leucoma. Pueden aparecer otras alteraciones oculares, como sinequias posteriores, microcórnea, microftalmía, córnea plana, esclerocórnea, coloboma de iris, cristalino adherido a endotelio corneal y persistencia de vítreo primario hiperplásico¹²¹. Entre el 50% y el 70% de los pacientes padecen glaucoma. Así mismo pueden aparecer alteraciones sistémicas como hidrocefalia, hipoplasia pulmonar, fisura palatina, malformaciones cardíacas y genitourinarias, disostosis craneofacial y alteraciones neurológicas. Pues bien, esta anomalía también se caracteriza por una elevada heterogeneidad genética y ha sido asociada con mutaciones en *PAX6* (6p), *FOXC1* y *CYP1B1*^{109,121}. Tanto es así que se considera que las mutaciones *CYP1B1* se podrían encontrar hasta en el 20% de los casos diagnosticados de anomalía de Peters¹³⁷.

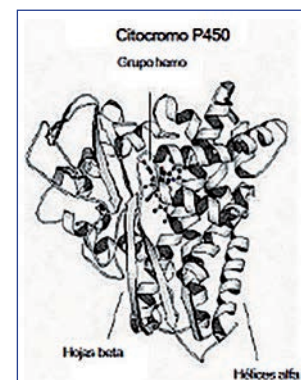
6.2. ASPECTOS MOLECULARES Y FUNCIONALES DEL GEN *CYP1B1*

El gen *CYP1B1* pertenece a la superfamilia génica de los citocromos P450¹⁰⁷, que codifican un conjunto importante de enzimas responsable de la primera fase del metabolismo de diferentes sustratos. La proteína *CYP1B1* tiene actividad monooxigenasa, inserta un átomo de oxígeno a una amplia gama de sustratos, creando así un nuevo grupo funcional y convirtiendo a dicha molécula en hidrosoluble y por tanto más fácil de excretar. Los citocromos P450 son hemoproteínas localizadas en la membrana del retículo endoplásmico de los hepatocitos mayoritariamente pero no exclusivamente de estos. Se ha detectado en 15 tejidos corporales distintos y por supuesto también en la malla trabecular; de ahí su implicación en el GCP que será comentado posteriormente.

75

Las enzimas del grupo CYP450 están constituidas por una parte proteica (apoproteína) y un grupo prostético (hemo). Dentro de su estructura general posee dos zonas de unión: el dominio hemo que capta el oxígeno y otra región cercana a la primera, de unión con el sustrato¹³⁸. La estructura tridimensional de las enzimas P450 se caracteriza por la presencia de hélices alfa y hojas beta (Figura 13).

Figura 13. Estructura general de las enzimas citocromo P450 (Modificado de bioquímica Lehninger, 2009¹³⁹).



La superfamilia génica citocromo P450 contiene 70 familias génicas constituidas por aproximadamente 100 enzimas que se han encontrado en bacterias, plantas, levaduras, insectos y vertebrados. En el genoma humano existen 58 genes que codifican diferentes citocromos P450¹⁴⁰, y todos ellos conservan la estructura secundaria a pesar de que la similitud de sus secuencias de aminoácidos está en torno al 20%¹⁴¹.

En humanos, inicialmente se pensó que la familia del citocromo P450 I (CYP1) estaba compuesta por dos miembros, designados como CYP1A1 y CYP1A2. Estos genes son ubicuos y tienen una actividad catabólica similar. Sin embargo se encontró un nuevo miembro, *CYP1B1*¹⁴² el cual se identificó a través del estudio de la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de xenobióticos, respuestas inflamatorias agudas, manejo del estrés oxidativo y la regulación del crecimiento. Se aisló el gen *CYP1B1* a partir de preparaciones de cDNA procedentes de queratinocitos humanos al detectar que respondía a un toxico ambiental denominado dioxina (2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzeno-p-dioxina o TCDD)¹⁴³.

6.2.1. Localización cromosómica y estructura del gen

El gen *CYP1B1* posee una longitud de 8,5 Kb y se localiza en el locus 2p22.2¹³⁹. Está compuesto por 3 exones y 2 intrones. El ADN codificante de *CYP1B1* inicia su marco de lectura en el segundo exón y termina en el tercer exón, codificando una proteína de 543 aminoácidos¹³¹.

6.2.2. Proteína CYP1B1

El gen *CYP1B1* codifica una proteína de 543 aminoácidos y posee los siguientes dominios: a) una región N-terminal de unión a membrana de 50 aminoácidos; b) una región bisagra de 8 residuos rica en prolinas y c) un dominio globular citosólico de 485 aminoácidos. Se han descrito un total de 17 hélices α y 5 láminas β en la proteína *CYP1B1*, así como varias regiones de unión al grupo hemo (hélice C, hebra β SI.3, “loop” de unión al grupo hemo, “loop” B/B’ y “loop” B’/C), regiones de unión al sustrato (hélices B’, I, F y G, hebra β SI.3 y “loop” B/C), canales de acceso al sustrato (“loop” F/G y hélice B’) y 6 sitios de reconocimiento de sustrato.

76

El “core” estructural conservado consta de 4 hélices α y 2 láminas β (Figura 14). Las láminas β ayudan en la formación del canal de acceso al sustrato¹⁴¹. Existen algunas secuencias conservadas como la región bisagra¹⁴⁵, rica en prolinas, que ejerce denexo entre la parte de unión a membrana y la parte citosólica¹³⁴. El residuo Cys470 también se encuentra conservado en todos los miembros de la superfamilia de citocromos P450; este residuo forma parte de la región de unión del grupo hemo. Otros dos residuos invariantes en todos los citocromos P450 son E387 y R390, están localizados en la hélice K (Figura 14) y forman parte de la secuencia consenso EXXR¹³⁴.

Las regiones variables incluyen varias estructuras con plegamiento en hélice α o lámina β y muchas de ellas son las responsables de la especificidad de sustrato¹⁴¹.

Figura 14. Estructura tridimensional de la proteína CYP1B1.



6.2.3. Expresión tisular del gen *CYP1B1*

Esta proteína se expresa en 15 tejidos corporales diferentes. En el timo, riñón y bazo el nivel de expresión es elevado mientras que en pulmón, músculo cardíaco y esquelético se presenta un nivel de expresión menor^{112,146,147,148}. En las glándulas suprarrenales, ovario y testículo, *CYP1B1* se expresa constitutivamente, aunque su expresión puede ser potenciada por hidrocarburos aromáticos planos, adrenergocorticotrópicos y hormonas peptídicas. Se considera que *CYP1B1* está implicado en el metabolismo de xenobióticos y posiblemente de hormonas esteroideas por su patrón de distribución tisular^{146,149}. Además, la expresión de *CYP1B1* se ha identificado en el ojo fetal y adulto, especialmente en el iris, la red trabecular y el cuerpo ciliar, estructuras que participan en la secreción del humor acuoso y en su drenaje adecuado, de aquí su implicación en el GCP que será descrita posteriormente¹³⁴.

Se ha observado que la proteína *CYP1B1*, es una enzima importante en la activación de diversos procarcinógenos¹⁴⁶ y se encuentra activo en el metabolismo del estradiol¹⁵⁰, así como del benzo(a)pireno y del 7,12 dimetilbenzo(a)antraceno, que son procarcinógenos conocidos. Esta enzima se expresa en un nivel alto en ciertos cánceres humanos incluyendo el cáncer de piel, cerebro, testículo¹⁵¹ y mama¹⁵² en comparación con otros tejidos.

Se ha sugerido que la predisposición al cáncer de mama mediado por estrógenos, se relaciona con los polimorfismos encontrados en *CYP1B1* que difieren en su capacidad de hidroxilación de distintos sustratos. Este dato es de gran interés, dado que a diferencia del cáncer de mama, no se ha encontrado asociación entre los polimorfismos del gen *CYP1B1* y el GCP; y si ante la presencia de mutación.

6.3. PAPEL DEL GEN *CYP1B1* EN LA PATOGÉNESIS DEL GLAUCOMA

77

Como se ha comentado anteriormente, se han detectado niveles de mRNA de *CYP1B1* en 15 tejidos corporales distintos y entre ellos la malla trabecular, considerado el principal tejido relacionado con la patología del glaucoma⁸.

Los citocromos P450 son enzimas que participan en el metabolismo oxidativo de una amplia variedad de sustratos tanto endógenos como exógenos. Algunos de estos sustratos endógenos son los esteroides, el ácido retinoico (AR), el ácido araquínico y la melatonina¹⁵³. Aunque se desconoce cuál o cuáles son los sustratos empleados por *CYP1B1* en los tejidos oculares, se han propuesto varias rutas metabólicas en las que podría estar involucrado.

Las hipótesis actuales sobre el papel de *CYP1B1* en la patogénesis del glaucoma se basan en lo siguiente:

- **a)** Las enzimas *CYP1B1* son proteínas con función monooxigenasa responsables de la fase I del metabolismo de una amplia variedad de sustratos insertando un átomo de oxígeno creando un nuevo grupo funcional (-OH, -COOH). Estas enzimas son responsables de controlar los niveles de pequeñas moléculas oxigenadas bio-orgánicas que actúan como ligandos de receptores que a su vez actúan como señales de vías de transducción de señales. Es decir *CYP1B1* posiblemente participa de modo fisiológico en la activación de sustratos endógenos además de la excreción de sustancias tóxicas.

Algunos de los sustratos endógenos son los esteroides, ácido retinoico (AR), ácido araquínico (AA) y melatonina¹⁵³. Se desconoce cuál o cuáles son los sustratos empleados por *CYP1B1* en los tejidos oculares pero podrían estar implicados en la morfogénesis ocular.

Fue descrito un CYP450 dependiente de un metabolito araquidónico que inhibía la bomba Na⁺, K⁺, ATPasa en la córnea y participa en la regulación de la transparencia corneal y en la secreción del humor acuoso¹⁵⁴. Un fallo de esta enzima provocaría opacificación corneal por pérdida de transparencia y un aumento de la presión ocular^{153,155}.

- b) *CYP1B1* fue considerado inicialmente como uno de los tres genes respondedores a dioxina. Los otros dos genes eran el activador del plasminógeno 2, regulador de la proteólisis de la matriz extracelular y la interleukina-1B, una citoquina. Estos genes también participan en la regulación de la síntesis y degradación de la matriz extracelular de la malla trabecular, el principal tejido anómalo en el GCP.

6.4. PARTICIPACIÓN DEL GEN *CYP1B1* EN EL GCP

El GCP es una enfermedad genéticamente heterogénea sin embargo según los estudios publicados en los últimos años, se ha reconocido que el gen *CYP1B1* es el factor genético predisponente más frecuente en distintas poblaciones incluida la española^{8,9}. Hasta la fecha se ha mantenido la idea de que el GCP era una enfermedad esporádica, puesto que en la mayoría de los pacientes no referían antecedentes familiares. Sin embargo, los avances en el estudio genético así como el análisis de los familiares de los casos índice, nos ha permitido identificar que en la práctica totalidad de los casos afectos con presencia de mutación, sus progenitores eran portadores de mutación y por tanto considerar que la enfermedad como esporádica es un concepto erróneo y se correspondería realmente con una enfermedad de herencia autosómica recesiva.

La arquitectura genética de esta enfermedad varía de un grupo étnico a otro. La presencia de mutaciones de *CYP1B1* es muy variable según la población estudiada desde el 10%¹⁵⁶ al 100% de los casos de GCP¹⁵⁷. Por tanto parece que la incidencia de mutación entre los afectos presenta gran variabilidad geográfica, ya que según la región evaluada se han observado valores muy dispares, entre ellos el 10% en México¹⁵⁶, 20% en Indonesia¹⁵⁸ y Japón¹⁵⁹, 40% en Turquía¹⁶⁰ y 50% en Brasil¹⁶¹. En España se ha descrito una incidencia de mutación aproximadamente del 34% de los casos estudiados^{8,9}.

La alteración del gen *CYP1B1* inicialmente se describió en GCP, con un patrón de herencia autosómico recesivo^{112,162} y casos de penetrancia incompleta¹⁶³. Sin embargo en algunos casos también ocurre que se transmite de padres a hijos, mostrando un patrón que en ocasiones se ha denominado pseudodominante.

Se ha descrito la presencia de mutaciones *CYP1B1* de un modo muy heterogéneo ya que puede aparecer en homocigosis, heterocigosis compuesta (dos mutaciones distintas del gen, situadas cada una de ellas en un cromosoma), así como en heterocigosis simple (una única mutación), si bien este último genotipo no es propio de una herencia recesiva^{9,11,12,160}.

En cuanto al cuadro clínico, ya existen varios estudios que tratan de correlacionar la forma de presentación de la enfermedad con la presencia de mutaciones en *CYP1B1*, y si bien observaron una mayor gravedad del cuadro en los pacientes portadores de mutaciones, existen aún muchas dudas al respecto. Este es el punto de partida del presente estudio.

6.4.1. Presencia de mutación y variabilidad fenotípica

Existen múltiples mutaciones conocidas del gen *CYP1B1* descritas en la literatura que se han relacionado con el GCP y algunas de ellas únicamente descritas en la población española. Como ya se ha comentado, existe una amplia variabilidad fenotípica, ya que las mutaciones de *CYP1B1* se han relacionado con distintos fenotipos oculares y presenta una elevada heterogeneidad alélica.

Tabla 8. Algunas de las mutaciones encontradas en el gen *CYP11B* y el fenotipo asociado a ellas.

Mutación	Fenotipo	Población	Referencia
Y81N	GCP,GJAA	Francesa	Melki et al., 2004 ¹⁶⁴
G61E	GCP,GPAA	Saudí, española	Bejjani et al., 1998 ¹⁶³ López-Garrido et al., 2006 ⁸
R390S	GCP	India	Reddy et al., 2003 ¹⁶⁵
R469W	GCP,GPAA		Stoilov et al., 1998 ¹¹²
R355fsX69	GCP	Indonesa, europea	Sitorus et al., 2003 ¹⁵⁸ Campos-Molló et al., 2009 ⁹
T404fsX30	GCP	Española	Soley et al., 2003 ¹⁶⁶ Campos-Molló et al., 2009 ⁹
E229E	GCP,GPAA	Libanesa, francesa	Melki et al., 2004 ¹⁶⁴
R368H	GCP,GPAA, anomalía de Rieger	India, canadiense, alemana	Bejjani et al., 2000 ¹⁶³ Vincent et al., 2002 ¹⁶⁷
P193L	GCP	India	Panicker et al., 2004 ¹¹
R390C	GCP	India	Reddy et al., 2003 ¹⁶⁵
P52L	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
D192V	GCP	Japonesa	Mashima et al., 2001 ¹⁶⁸
A330F	GCP	Japonesa	Mashima et al., 2001 ¹⁶⁸
A106D	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
V364M	GCP	Japonesa	Mashima et al., 2001 ¹⁶⁸
E173X	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
R444GLN	GCP	Japonesa	Mashima et al., 2001 ¹⁶⁸
E262X	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
L354F	GPAA	Canadiense	Vincent et al., 2002 ¹⁰⁹
A179fs18	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
W341X	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
P400S	GCP	Australiana	Dimasi et al., 2007 ¹⁶⁹
P437L	GCP	India	Chakrabarti et al., 2005 ¹⁷⁰
P513_K514del	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
R117W	GCP	Turca	Bagiyeva et al., 2007 ¹⁶⁰
G329V	GCP	Turca	Bagiyeva et al., 2007 ¹⁶⁰
A115P	GCP	India	Reddy et al., 2004 ¹⁶⁵
M132R	GCP	India	Reddy et al., 2004 ¹⁶⁵
S239R	GCP	India	Reddy et al., 2004 ¹⁶⁵
G466D	GCP	India	Reddy et al., 2004 ¹⁶⁵
Q144P	GCP	India	Reddy et al., 2004 ¹⁶⁵
E387K	GCP	Romani	Plasilova et al., 1999 ¹⁷¹
D374N	GCP	Saudí	Bejjani et al., 1998 ¹⁶²
R355X	GCP	Turca	Michels-Rautenstrauss et al., 2001 ¹⁷²

Mutación	Fenotipo	Población	Referencia
Q248X	GCP	Francesa	Colomb et al.,2003 ¹⁷³
R44X	GCP	Francesa	Colomb et al.,2003 ¹⁷³
G232R	GCP	Francesa	Colomb et al.,2003 ¹
I399S	GCP	Francesa	Colomb et al.,2003 ¹⁷³
N423Y	GCP,GPAA	Francesa	Colomb et al.,2003 ¹⁷³
CYS280X	GCP	Japonesa	Ohtake et al., 2003 ¹⁴
S215I	GCP	Indonesa	Sitorus et al., 2003 ¹⁵⁸
E281X	GCP	Europea	Sitorus et al., 2003 ¹⁵⁸
R390H	GPAA	Francesa	Melki et al., 2004 ¹⁶⁴
A443G	GCP,GPAA	Libanesa, francesa	Melki et al., 2004 ¹⁶⁴
W57C	GPAA	India	Acharya et al., 2006 ¹⁷⁴
R523T	GPAA	India	Acharya et al., 2006 ¹⁷⁴
S515L	GPAA	India	Acharya et al., 2006 ¹⁷⁴
D530G	GPAA	India	Acharya et al., 2006 ¹⁷⁴
F261L	GCP	Española	Campos-Molló et al., 2009 ⁹
W57X	Anomalía de Peter, Anomalía de Rieger	Canadiense, francesa, alemana	Vincent et al., 2001 ¹⁰⁹
MIT	Anomalía de Peter	Canadiense, francesa	Vincent et al., 2001 ¹⁰⁹

El GCAA se ha relacionado con la presencia de 14 locus diferentes pero mayoritariamente los genes *MYOC*, *OPTN* y *WDR36* han sido los más estudiados en los últimos diez años⁹. Sin embargo, recientemente se ha descrito una estrecha relación del GCAA y la presencia de mutaciones de *CYP1B1* en heterocigosis⁸. Según las poblaciones estudiadas la prevalencia de dichas mutaciones varía: 5% en Canadá¹⁰⁹, 4,6 % en Francia¹⁶⁴, en la India de 4,5%¹⁷⁴ y en España 6,7%-10,9%⁸, una prevalencia significativamente mayor de *CYP1B1* que del gen *MYOC* (3%)¹⁷⁵.

Estos datos orientan a una importante predisposición del GCAA en aquellos casos que porten mutaciones en *CYP1B1*. Muchas de las mutaciones presentes en pacientes con GCAA ya habían sido descritas previamente en el GCP, y es más, se han encontrado familias donde GCP y GPAA coexisten^{11,176}. Este dato apoya la hipótesis que sugiere que existe una ruta o mecanismo fisiopatológico común mediado por *CYP1B1* entre estos dos tipos de glaucoma.

Atendiendo a estos datos la presencia de mutaciones del gen *CYP1B1* no solo se considera una causa directa de glaucoma congénito sino que se convierte en un factor de riesgo relevante del GCAA. Actualmente aún no se ha observado una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo en estos pacientes.

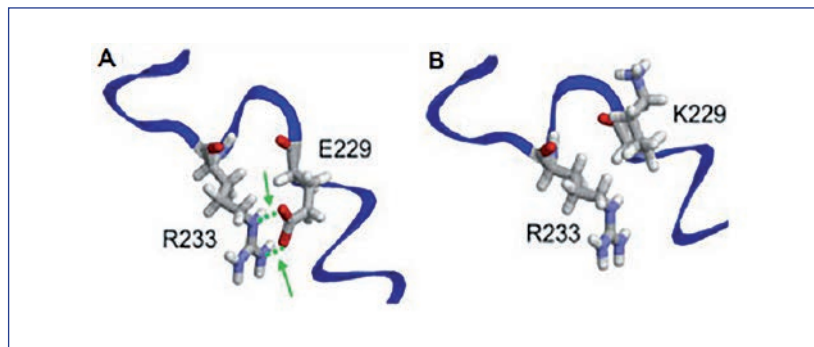
6.4.2. Tipos de mutaciones del gen *CYP1B1*

El conocimiento de las características de las mutaciones de un gen ayudan a evaluar su efecto funcional sobre la proteína y por lo tanto su relación con la patogenia de la enfermedad. Las mutaciones del gen *CYP1B1* pueden ser debidas a delección, inserción y sustitución de nucleótidos. Las

inserciones y deleciones de nucleótidos habitualmente producen cambios en el marco de lectura y la aparición de codones prematuros de terminación de la traducción, dando lugar a una pérdida total de la función de la proteína. Las sustituciones de nucleótidos pueden tener también efectos muy graves si originan codones prematuros de terminación o más leves si producen el cambio de un aminoácido. En este caso pueden disminuir la actividad de la proteína sin llegar a anularla.

Los modelos tridimensionales de *CYP1B1* nos permiten visualizar estos cambios que aparentan ser sutiles y sin embargo provocan grandes defectos moleculares¹⁷⁷ (Figura 15).

Figura 15. Modelo tridimensional de la mutación E299K. En la proteína normal de *CYP1B1*, el grupo carboxilo de E229 interactúa con el grupo guanidino de R233 (A), sin embargo debido a la repulsión electrostática en la proteína mutada por la presencia de K229 (B), adopta una orientación anómala¹⁷⁷.



6.4.3. Relación de la actividad enzimática de *CYP1B1* con el fenotipo clínico

El gen *CYP1B1* presenta un gran polimorfismo genético. Se habla de polimorfismo ante la presencia de variantes genéticas comunes sin embargo una mutación sería aquella variante genética rara cuya frecuencia es inferior al 1% en la población normal.

Las variantes polimórficas del gen producen pequeñas variaciones en la actividad enzimática sin embargo no hay evidencia de mayor riesgo de GCP según que polimorfismo genético de este gen, y sí ante la presencia de mutaciones, o variantes genéticas raras, que tendrían un mayor impacto sobre la función enzimática¹¹².

Existen reducciones leves, medias o drásticas en la actividad de la enzima según el tipo de mutación, lo que explicaría el desarrollo o no de glaucoma atendiendo a la función de la proteína *CYP1B1*. Ante la presencia de polimorfismos la actividad de la enzima se encuentra conservada y similar a la normalidad, o bien con una actividad reducida. En todo caso, en estos polimorfismos el descenso de la actividad enzimática es leve o al menos no es suficiente como para alterar su funcionalidad en lo que respecta al GCP¹⁷⁷.

Por otro lado, variantes genéticas raras del gen *CYP1B1* suelen dar lugar a un claro descenso en la actividad enzimática incluso menor al 10% respecto a la normal, que indica una pérdida importante de la función dependiente del tipo de mutación por lo que el comportamiento será más o menos agresivo según qué casos⁸.

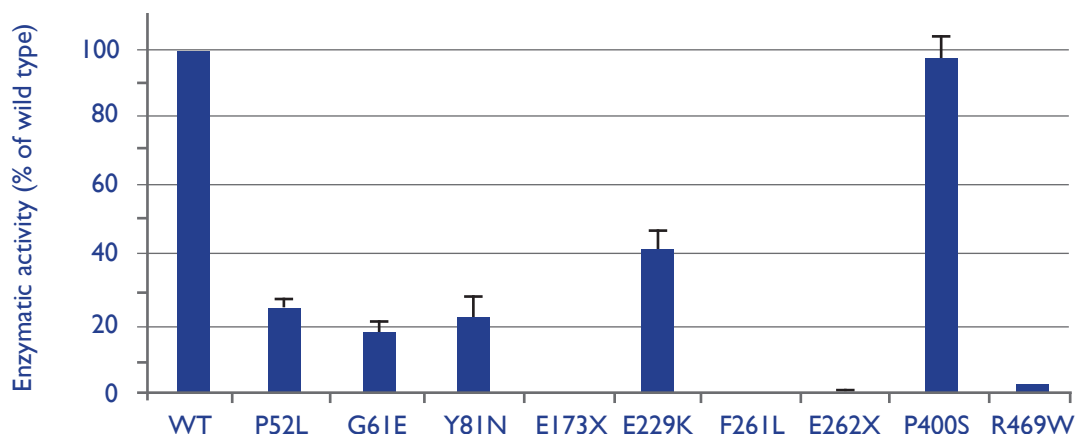
Cabe destacar que se ha descrito que las mutaciones del gen *CYP1B1* pueden alterar la actividad de la enzima a través de varios mecanismos¹⁷⁷: a) disminución de la cantidad de la enzima sintetizada, b) disminución de estabilidad de la proteína y c) alteración estructural de la cadena polipeptídica. Una proteína más inestable sería a su vez una enzima con menor disponibilidad y permanencia, lo que también influye en la eficacia relativa de la enzima.

Por tanto, los portadores de mutaciones del gen *CYP11B* pueden presentar una disminución de la actividad enzimática que puede ser leve, moderada o severa dependiendo del tipo de mutación (Figura 16). Aplicando estos datos moleculares a la práctica clínica habitual, este déficit o defecto funcional de *CYP11B* se traduce en una disfunción de la malla trabecular y por tanto un mal control tensional a edades muy tempranas de la vida, el GCP.

La trascendencia clínica radica en la posible gravedad de un cuadro clínico mayor o menor, según la actividad residual de la enzima y por tanto dependiendo de la presencia o no de mutación genética así como del tipo de mutación.

Cabe destacar que algunas de las variantes de *CYP11B*, que actualmente son consideradas mutaciones en un principio habían sido clasificadas como variantes normales o polimórficas de la enzima actuando como alelos de riesgo, es decir que podrían desencadenar el desarrollo del glaucoma en presencia de otros genes o incluso por influencia ambiental⁹. Un ejemplo claro fue la variante Y81N, que en un principio fue catalogada como alelo de riesgo y sin embargo dada la importante reducción de su actividad catalítica y la inestabilidad de dicha proteína ya es considerada en la actualidad como patogénica^{9,177} (Figura 16).

Figura 16. Actividad catalítica de las proteínas resultantes según diversas mutaciones del gen *CYP11B*. Estas mutaciones fueron descritas típicamente en pacientes españoles, y se evidencia una reducción llamativa de su actividad enzimática en mayor o menor rango según la mutación implicada, comparadas con una proteína control (WT). En este caso la medición se llevó a cabo mediante fluorometría. Obsérvese el descenso de la actividad de Y81N, mencionada en el texto⁹.



Como ya se ha comentado, el gen *CYP11B* no se encuentra relacionado exclusivamente con el GCP. Cabe destacar también su relación con el GCAA y el glaucoma juvenil. Se postuló la hipótesis de que las diferencias en los niveles de actividad enzimática de *CYP11B* se podrían correlacionar con diferentes fenotipos de glaucoma, tal como GCP, GCAA o incluso algunos casos de glaucoma de inicio precoz como la anomalía de Peters ya comentada⁸. El GCP se presentaría debido a un déficit severo de la actividad catalítica de la enzima y moderado o leve en los cuadros de glaucoma juvenil y GCAA¹⁶⁴. Si bien esta es solo una hipótesis cada vez son más los artículos que tratan de clarificar esta teoría.

Si bien es cierto, el mecanismo por el que las mutaciones en *CYP11B* dan lugar al GCP aún es desconocido. Se defiende la hipótesis de que existen rutas moleculares comunes en los distintos tipos de glaucoma y dependiendo del defecto funcional en *CYP11B* se desarrollará un tipo de glaucoma.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

■ I. TIPO DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes que habiendo sido diagnosticados y/o tratados de GCP en el Hospital Clínico San Carlos, se disponía de una historia clínica detallada y un seguimiento adecuado, desde el año 1970 hasta la actualidad.

Se propuso análisis genético para evaluar la presencia de mutación del gen CYP1B1 del caso índice (previa firma del consentimiento informado por el paciente o en caso de ser menor de edad, por su tutor) y aceptaron participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital siguiendo las normas declaración de Helsinki (Anexo 1 Y 2).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que habían sido diagnosticados de GCP, con afectación unilateral o bilateral sin antecedentes familiares de glaucoma conocidos.

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían la definición de glaucoma según la Childhood Glaucoma Research Network (CGRN)²¹. El diagnóstico de GCP viene determinado por la presencia de 2 o más de los siguientes criterios: una PIO >21 mmHg (consideración: si la PIO ha sido medida durante la exploración bajo anestesia, los valores se pueden ver influidos por el efecto de la misma); un incremento de la relación E/P (adelgazamiento global del anillo) con asimetría de la E/P de $>0,2$ cuando las dimensiones de ambos discos son similares, o adelgazamiento focal del anillo; hallazgos corneales tales como estrías de Haab, edema corneal o diámetro >11 mm en recién nacidos, >12 mm en niños <1 año, >13 mm a cualquier edad; Miopía progresiva o presencia de miopía asociada a un incremento de las dimensiones oculares no congruentes con un desarrollo normal del globo; aumento de la longitud axial del globo y/o presencia de anomalías angulares + anomalías iridianas. Todos estos hallazgos generalmente aparecen en menores de 3 años.

El seguimiento mínimo para ser incluido en el estudio era de 60 meses (5 años).

Se incluyeron aquellos pacientes que aun no siendo diagnosticados en nuestro centro, se disponía de una historia clínica detallada de la situación previa a instaurar el tratamiento médico o quirúrgico.

Todos los participantes en el estudio fueron de procedencia española. Se incluyeron de etnia caucásica, hispanos o mixtos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos pacientes que presentaron glaucoma congénito asociado con anomalías oculares o sistémicas (Anomalía de Peters, Síndrome de Axenfel-Rieger, aniridia...), aquellos pacientes con cirugías oftalmológicas previas no relacionadas con el glaucoma (catarata, retiniana...) y/o glaucomas secundarios (debido a otras causas como traumatismo, uveítis o tratamientos con corticoides).

■ 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CONFIDENCIALIDAD

Los sujetos que participaron en el presente estudio fueron informados e invitados a participar en él. Voluntariamente aceptaron y firmaron un formulario de consentimiento informado para ser incluidos en el estudio (Anexo 3).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético para la investigación humana del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y siguió los principios de la Declaración de Helsinki. La confidencialidad de los pacientes se garantizó mediante el uso de un código de identificación basado en letras y números. Las letras asignadas fueron GCP. Los números se añadieron de forma correlativa a cada individuo (ej. GCP-1).

■ 3. MATERIAL Y MÉTODO

El grupo final de estudio está constituido por 103 pacientes. Se recogieron los datos por cada ojo por separado, con un total de 188 ojos. Para el análisis estadístico, cada ojo fue considerado como una unidad independiente.

Para el análisis se creó una base de datos con el programa Access para Microsoft Windows 2010.

Se recogieron los siguientes datos para cada uno de los pacientes:

1. Datos de filiación
2. Primera exploración
3. Cirugías
4. Variables recogidas a lo largo del seguimiento
 - a. Presión intraocular
 - b. Longitud axial
 - c. Diámetro corneal
 - d. Seguimiento de la relación excavación/papila
5. Evaluación final
6. Estudio genético del gen *CYP1B1*

A continuación se expondrán de manera más detalla cada una de las variables que se recogieron y conforman la base de datos utilizada.

3.1. DATOS DE FILIACIÓN

En esta sección fueron recogidos los datos identificativos de cada paciente:

- Número de historia clínica, nombre y apellidos, y se asignó a cada paciente su identificación siguiendo la nomenclatura reseñada anteriormente (ej: GCPI).
- La fecha de nacimiento y la edad a la que fueron diagnosticados de glaucoma (meses). Los pacientes fueron divididos en subcategorías basándonos en la edad de inicio del cuadro:
 - Neonatal: comienzo en el recién nacido (0-1 mes)
 - Infantil: comienzo durante la infancia > 1 mes a los 24 meses
 - De inicio tardío (o diagnóstico tardío): comienzo en > 2 años

- Se identificaron los casos con GCP unilateral y bilateral. Incluyendo el ojo afecto (derecho vs izquierdo) en los casos unilaterales mediante una codificación numérica.
- Se identificaron aquellos pacientes diagnosticados de GCP en nuestro centro o remitidos de otro centro (codificación numérica).
- Tratamientos previos: en esta tabla se incluyeron los tratamientos pautados en el momento de llegar a nuestro centro así como si habían sido intervenidos previamente.
 - Tratamiento médico previo (si/no)
 - Mióticos (si/no)
 - Beta-bloqueantes (si/no)
 - Alfa-agonistas (si/no)
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos (si/no)
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos (si/no)
 - Cirugías previas (si/no)
 - Número de cirugías previas
 - Trabeculotomía
 - Goniotomía
 - Trabeculectomía
 - Implante valvular
 - Procedimientos ciclodestructivos

Todos estos campos en la base de datos aparecen duplicados y fueron completados para cada uno de los ojos del paciente en los casos que fue necesario. Como ya se ha comentado anteriormente solo se incluyeron en el estudio, aquellos pacientes que habiendo sido diagnosticados y tratados previamente en otro centro, aportaban información suficiente sobre su situación clínica al diagnóstico.

3.2. PRIMERA EXPLORACIÓN

En esta sección se recogieron los datos obtenidos tras realizar la primera exploración del paciente. Como cabe esperar, en la mayoría de los casos la edad de la primera exploración se corresponde con la edad al diagnóstico del glaucoma.

La edad de la primera exploración fue recogida en meses.

La primera exploración, dependiendo de la edad del paciente fue realizada o bien en consulta si eran suficientemente colaboradores (la minoría) o bajo anestesia (EBA). En la mayoría de los casos, la primera exploración se llevó a cabo bajo anestesia dada la edad al diagnóstico generalmente en menores de 3 años.

3.2.1. Tipos de mutaciones del gen *CYP1B1*

Dada la corta edad al diagnóstico, la primera EBA se lleva a cabo bajo anestesia en la mayoría de los casos. La técnica anestésica empleada no incluye premedicación. Se canaliza una vía periférica por seguridad sin embargo no se emplea medicación intravenosa salvo excepciones.

Se emplea Sevoflurane (sevoflurano DCI, Abbot Laboratories S.A., Madrid) al 8% hasta conseguir sedación. La dosis de mantenimiento suele ser entre 2-4% dependiendo del estímulo.

El objetivo de esta técnica anestésica es conseguir una situación de no movimiento tan superficial como sea posible para no interferir en el resultado de las mediciones.

3.2.2. Exploración

En cada una de las exploraciones se repite la misma técnica anestésica hasta que el niño sea lo suficientemente colaborador como para ser explorado en consulta.

Las variables recogidas fueron:

DIÁMETRO CORNEAL HORIZONTAL (mm)

DIÁMETRO CORNEAL VERTICAL (mm)

PRESIÓN INTRAOCULAR (mmHg)

EXCAVACIÓN/PAPILA (ESCALA DECIMAL 0 A 1)

LONGITUD AXIAL (mm)

PAQUIMETRÍA (μ)

TRANSPARENCIA DE LA CÓRNEA (CODIFICACIÓN NUMÉRICA)

VISUALIZACIÓN DE ESTRÍAS DE HAAB (SI/NO)

VISUALIZACIÓN DE LEUCOMA CORNEAL (SI/NO)

VISUALIZACIÓN DE OPACIDAD/ES CRISTALINIANA (CATARATA) (SI/NO)

90

La primera exploración del paciente es fundamental, nos permite establecer el diagnóstico, descartar anomalías asociadas y distinguir los cuadros de glaucoma congénito primario de aquellos secundarios a patologías oftalmológicas asociadas. Del mismo modo, la situación clínica en el momento del diagnóstico determina la actitud quirúrgica, dependiendo de la transparencia de la córnea.

La recogida de los datos en la primera exploración nos permite evaluar la progresión del paciente a lo largo del seguimiento, evaluar los cambios en las distintas variables así como determinar la eficacia y resultado de las técnicas quirúrgicas empleadas.

La medición de los diámetros corneales se realiza utilizando un compás de estrabismo. Se miden tanto el diámetro horizontal como el diámetro vertical.

La medición de la presión intraocular se lleva a cabo al final de la exploración para minimizar el efecto de los anestésicos. Se realiza de forma estandarizada empleando el gold estándar mediante tonometría de aplanación Goldmann en este caso, utilizamos la versión portátil del mismo, el tonómetro de aplanación manual tipo Perkins (Clement Clark, Haag-Streit, Essex, UK). Este tonómetro es empleado para la medición de la PIO tanto bajo anestesia como en consulta, dado que se consigue mejor cooperación por parte del paciente. Previa a la medición instilamos una gota de fluoresceína sódica (Fluotest, Alcon Cusi S.A., El Masnou-Barcelona).

La exploración del fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta además de descartar cualquier alteración retino-coroidea, nos permite conocer la relación excavación papila. Descartaremos patologías congénitas del nervio y observaremos la afectación del nervio en esta situación inicial.

Al igual que la exploración del ángulo, también la valoración del fondo de ojo se ve limitado en los casos de turbidez y edema corneal y no siempre es posible. La recogida de este parámetro sólo será posible en aquellos ojos en los que exista suficiente visualización del polo posterior. Aquellos casos en los que la transparencia de la córnea se ve disminuida por un edema severo o leucomas no será posible por lo que puede existir un sesgo a la hora de interpretar estos resultados.

La determinación de la longitud axial se lleva a cabo mediante un biómetro o un ecógrafo. Hasta el año 1983, la determinación de la longitud axial del ojo se llevó a cabo con la ayuda del ecógrafo Oftalmoscan 200 (Sonometrix System). Este ecógrafo era de inmersión, es decir necesitaba un medio líquido para poder llevar a cabo la medición de la longitud axial. Permitía realizar indistintamente ecografía en modo A y B, y registrar los resultados fotográficamente mediante una cámara Polaroid que llevaba adosada. La sonda utilizada era la de 15 Mhz con una velocidad de salida de 5mseg.

En la actualidad, el biómetro que utilizamos es el Modelo: AXIS II de la casa Bloss (Laguna Hills, California). Nos permite tomar cinco medidas en pocos segundos y como resultado, nos ofrece la media de las cinco.

La medición del grosor corneal se emplea tanto para la orientación diagnóstica como para establecer una referencia del estado de la córnea. El valor de la paquimetría es orientativo. Es bien conocida la influencia del grosor corneal sobre la medida del tonómetro de aplanación Goldmann, sin embargo aunque tendremos en consideración el valor del grosor corneal, no se emplearán de forma reglada los valores de la PIO ajustados según la paquimetría.

La exploración del polo anterior es imprescindible tanto en la primera exploración como durante el seguimiento. Sin embargo será durante esta primera valoración cuando se determine el diagnóstico (permitirá identificar aquellos cuadros secundarios) y se decida la primera técnica quirúrgica. Emplearemos el microscopio quirúrgico y examinaremos las posibles alteraciones del segmento anterior, la transparencia corneal, estrías de Haab, el aspecto del iris, la presencia y posición del cristalino, catarata, etc.

Todos estos campos aparecen duplicados en la base de datos y fueron completados para cada uno de los ojos en los casos que fue necesario.

En función de los hallazgos obtenidos durante la primera exploración nuestro proceder es el siguiente:

Valores de PIO < 15mmHg sin signos de confirmación (longitud axial, excavación papilar o aumento del diámetro corneal) se descarta el diagnóstico de GCP.

Valores de PIO < 15mmHg con signos de sospecha, no se descarta la enfermedad y se repetirá la exploración durante los siguientes 3 meses.

Valores de PIO 15-20 mmHg sin signos de confirmación, no se descarta la enfermedad y se repetirá la exploración durante los siguientes 3 meses.

Valores de PIO entre 15-20mmHg con signos de confirmación, se establece el diagnóstico de GCP y se procederá individualizando según el caso con tratamiento tópico o quirúrgico como primera elección.

Valores superiores a 20mmHg y signos de confirmación, se indica tratamiento quirúrgico.

3.3. CIRUGIA

En este apartado se recogieron los datos relacionados con las cirugías requeridas a lo largo del seguimiento. Por cada una de las cirugías requeridas se rellenó una tabla con las variables detalladas a continuación.

Tipo cirugía (codificación numérica)

Presión intraocular previa a la cirugía

Medicación (tipo y numero de colirios utilizados)

Presión intraocular posterior a la cirugía

Edad del paciente a la fue requerida la intervención

Tiempo a lo largo del seguimiento expresada en meses en la fue requerida la intervención

Tiempo de control tras la cirugía sin tratamiento (meses)

Tiempo de control tras la cirugía incluyendo el periodos sin y con tratamiento (meses)

Complicaciones postquirúrgicas

92

Fueron recogidos por cada ojo y paciente. En este apartado se recogieron todas las cirugías oftalmológicas. La codificación del tipo de cirugía permite evaluar independientemente las cirugías oftalmológicas antiglaucomatosas de las que no están relacionadas con el glaucoma.

Estas cirugías oculares no antiglaucomatosas fueron recogidas dado que muchas de ellas son secundarias a complicaciones de cirugías de glaucoma y/o se consideraron como posibles variables de estudio que pueden influir en el pronóstico del GCP.

3.3.1. Primera cirugía

La cirugía de elección en el GCP como primera opción es la cirugía angular. La cirugía angular en nuestro centro (Hospital clínico San Carlos) es la goniotomía. Esta técnica quirúrgica ya explicada anteriormente, puede realizarse de forma consecutiva hasta en tres ocasiones. Generalmente el orden a seguir es, en primer lugar goniotomía nasal, en segundo lugar goniotomía inferior y en tercer lugar goniotomía temporal.

La determinación sobre que cirugía se lleva a cabo en primer lugar viene determinado por la transparencia corneal que se evalúa en la primera exploración. Si existe buena transparencia corneal o edema leve-moderado que permite visualización suficiente de las estructuras angulares mediante la lente de gonioscopia de Wroost (Lente+goniotomo) se opta por realizar una goniotomía. En aquellos casos que presenten un edema corneal suficiente que impide la suficiente visualización del ángulo se opta por realizar una trabeculectomía.

La segunda técnica quirúrgica, en caso de ser necesaria, viene determinada por la primera, de modo que si ha recibido una primera goniotomía y persiste una buena transparencia se llevaría a cabo una segunda goniotomía, en este caso inferior. En caso de no existir una buena transparencia

corneal se realizaría una primera trabeculectomía superior. Por el contrario el hecho de haber requerido una trabeculectomía como primera cirugía no obliga a una segunda trabeculectomía como segunda cirugía. Es decir, si tras la primera trabeculectomía, se consigue una suficiente transparencia corneal se decidiría por una primera goniotomía nasal.

3.3.2. Técnicas quirúrgicas

Las técnicas quirúrgicas empleadas, glaucomatosas y no glaucomatosas, para el control de los pacientes con GCP fueron codificadas numéricamente.

El algoritmo terapéutico no ha sufrido modificaciones en los últimos años, sin embargo atendiendo a la situación clínica de cada paciente se optará por unas u otras cirugías, siempre individualizando en cada caso. Las cirugías antiglaucomatosas comúnmente empleadas en nuestro centro siguen el siguiente orden.

Goniotomía

Trabeculectomía

Implantes de drenaje

Needling

Resección del quiste valvular

Otros (Procedimientos ciclodestructivos...)

93

Las distintas cirugías recogidas incluyen las anteriores y otros procedimientos menos frecuentes:

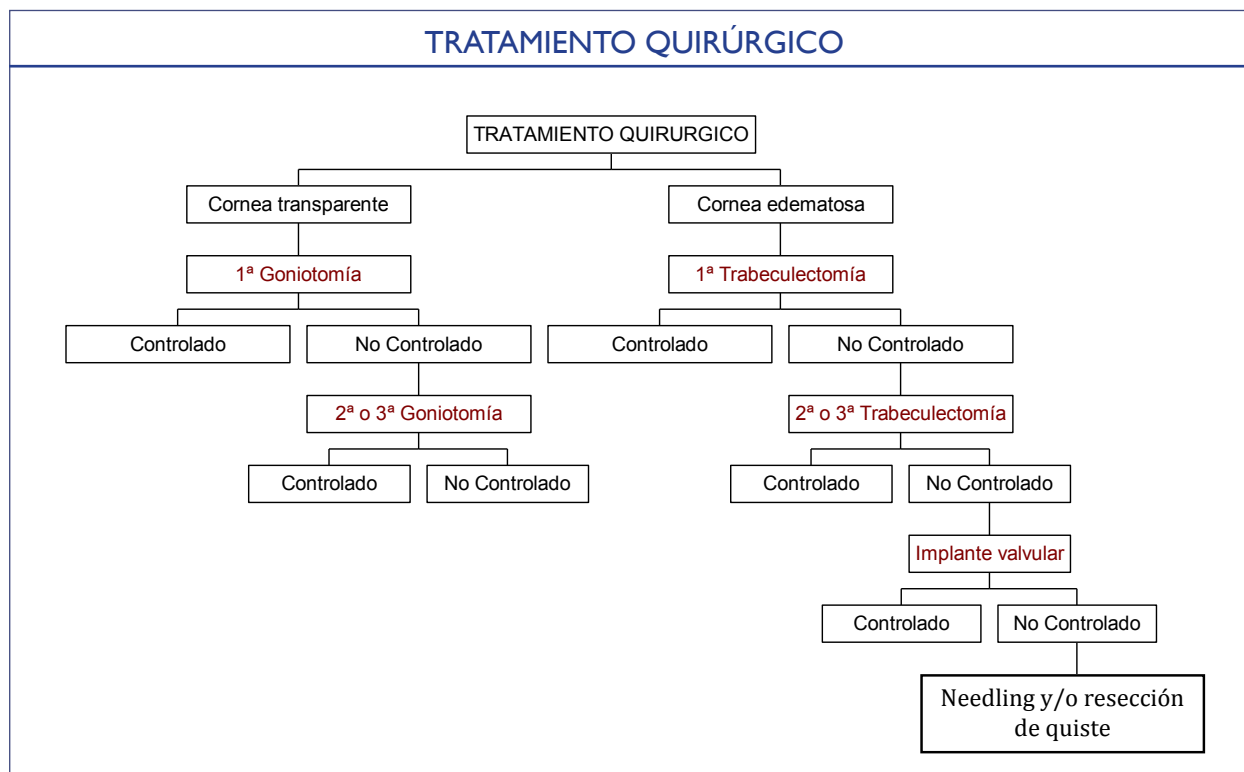
Cirugías angulares: goniotomía nasal, inferior y temporal. Trabeculotomía.

Cirugías filtrantes: trabeculectomía superior, nasal y temporal. Trabeculectomía inferior. Reintervención.

Implantes de drenaje: Válvula de Ahmed temporal superior y nasal superior. Needling (hasta en 3 ocasiones). Resección del quiste.

Otras cirugías: ciclodestrucción, implantes coroideos tipo Gold-shunt.

Nuestro algoritmo terapéutico puede resumirse en el siguiente esquema:



Para facilitar el análisis estadístico y las curvas de supervivencia las cirugías se clasificaron atendiendo a los siguientes criterios y los datos se recogieron de forma independiente: primera cirugía (goniotomía vs. Trabeculectomía), cirugía angular (1,2 o 3 cirugías), trabeculectomía tras cirugía angular, trabeculectomía tras el fracaso de una previa, goniotomía tras una trabeculectomía fracasada y primera válvula de Ahmed.

La válvula de Ahmed (New World Inc., California. E.U.A.) es el DDG empleado en nuestro centro. Excepcionalmente en aquellos pacientes con órbitas de dimensiones pequeñas se emplea el implante pediátrico, sin embargo en la mayoría de las ocasiones las dimensiones del globo y secundariamente de la órbita son suficientemente grandes para emplear los dispositivos del adulto. Se utiliza esclera de donante para el recubrimiento del tubo.

En aquellos con mal control tensional tras la cirugía de la válvula se lleva a cabo o bien un needling que se puede repetir hasta en 3 ocasiones y si esto fracasa la resección del quiste.

El seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo por 1 de los 8 oftalmólogos especialistas en glaucoma de nuestro centro (JGS, JGF, JMMC, FSF, CDM, AFV, CMV, LMF). Y las cirugías antiglaucomatosas por uno de los dos cirujanos referentes en GCP (JGF, JGS).

Se estudió la eficacia y seguridad de cada una de las cirugías. Las variables estudiadas en cuanto a eficacia fueron el efecto sobre la PIO y en segundo lugar el cambio inducido sobre el número de colirios antiglaucomatosos empleados en cada ojo. También se analizó la tasa de éxito de cada procedimiento, estableciéndose dos niveles de éxito. Éxito absoluto si la PIO era igual o menor a 21mmHg sin tratamiento y éxito relativo si la PIO igual o menor a 21mmHg con tratamiento.

La indicación de una nueva intervención quirúrgica a lo largo del seguimiento viene determinada por el mal control de la enfermedad, que se basa en un incremento de la PIO mayor o igual a 21mmHg, una progresión de la relación E/P o un incremento de las medidas de la longitud axial y diámetro corneal.

Con el fin de poder realizar curvas de supervivencia en el análisis estadístico, se considera el “tiempo de control”. De modo que al final del seguimiento obtendremos el “tiempo de control” de la última cirugía restando la fecha de seguimiento total a la fecha de la última cirugía.

Entre las cirugías oftalmológicas no antiglaucomatosas se incluyeron:

Cirugías del segmento anterior: queratoplastia y cirugía de la catarata.

Cirugías de retina: vitrectomía por desprendimiento de retina, vitrectomía por otras causas (agujero macular).

Evisceración

La seguridad fue analizada en función de las complicaciones asociadas a cada procedimiento. Se consideró complicación a cualquier acontecimiento que requiriera modificar la pauta de tratamiento o las revisiones habituales.

En la base de datos se recogieron las siguientes complicaciones:

Hipema clínicamente significativo (se recogieron todos aquellos hipemas que precisaron modificar la pauta de tratamiento y seguimiento habitual así como los que requirieron cirugía para su resolución)

Fibrina en cámara anterior

Hipotonía

Herniación del cuerpo ciliar

Malposición del tubo valvular y recolocación del mismo

Sinequias posteriores clínicamente significativas

Úlcera corneal

Catarata

Fimosis capsular

Hemovítreo

Desprendimiento coroideo

Desprendimiento de retina

Endoftalmitis

Ptisis bulbi

Traumatismo

En la recogida de complicaciones se consideró el acontecimiento de traumatismo como una de ellas. No es infrecuente que un paciente pediátrico acuda a consulta refiriendo un traumatismo, en esta tabla fueron recogidos aquellos clínicamente significativos que modificaron la conducta terapéutica. Las secuelas de un traumatismo explica nuevas cirugías y muchas de ellas interfieren significativamente en el pronóstico. Este dato se tendrá en cuenta para el análisis estadístico, dado su relación directa en algunos casos con un pronóstico visual infausto.

3.4. VARIABLES RECOGIDAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

A continuación se muestran las variables que se recogieron de cada uno de los pacientes, a lo largo de un seguimiento máximo de 120 meses (10 años). Fueron recogidas cada 3 meses hasta los 60 meses de seguimiento, y cada 6 meses durante los meses posteriores hasta el final del seguimiento.

PIO (mmHg)

Diámetro corneal (mm)

Longitud axial (mm)

Paquimetría (μ)

Relación excavación/papila (Escala decima 0-1)

96

Todas estas variables fueron recogidas de la historia clínica correspondiente a cada una de las visitas que se llevaron a cabo a lo largo del seguimiento. La exploración fue realizada bajo anestesia hasta que el paciente era suficiente colaborador. Generalmente los mayores de 3-4 años son suficientemente colaboradores para realizar las exploraciones en consulta.

Tanto en consulta como bajo anestesia, se realizaron las mediciones descritas anteriormente. Todos estos campos aparecen duplicados en la base de datos y fueron completados para cada uno de los ojos en los casos que fue necesario.

3.5. EVALUACIÓN FINAL

Se creó una tabla en la base de datos reflejando la situación de cada paciente al final del seguimiento, con el fin de facilitar el análisis estadístico. En ella se reflejaban los parámetros observados en la última exploración y la situación final del paciente de control/no control. El criterio de control al final del seguimiento sigue el mismo criterio que durante todo el seguimiento.

La ausencia de control de la enfermedad viene determinada por la indicación de una nueva intervención quirúrgica, debido a un incremento de la PIO > a 21 mmHg (a pesar del tratamiento farmacológico), una progresión de la relación E/P o un incremento de las medidas de la longitud axial y diámetro corneal. Se consideró no controlado, aquellos ojos que se “perdieron” durante el seguimiento (ptisis y/o evisceraciones) y aquellos que por presentar una agudeza visual de no PL, no se trataban según el algoritmo y a pesar del mal control tensional no eran reintervenidos. El criterio de buen control al final del seguimiento incluye a aquellos que presentaron una PIO < 21 mmHg con o sin fármacos. Se incluyen una serie de parámetros nuevos que atienden a la función visual del paciente tras el seguimiento (campo visual, agudeza visual y defecto refractivo). Así como se recoge un resumen de las cirugías requeridas tanto antiglaucomatosas como oftalmológicas en general.

Número de historia

Seguimiento total (meses)

Edad al final del seguimiento (meses)

Control al final del seguimiento (si/no/pérdida)

Tiempo transcurrido desde la última cirugía (meses)

Edad cuando acontece la pérdida

Motivo de la pérdida (se realizó una codificación numérica con los motivos que desencadena la pérdida)

Potencial visual (considerando las pérdidas, amaurosis, percepción de luz y aquellos ojos con agudeza valorable en escala decimal)

Agudeza visual final

Defecto refractivo (Equivalente esférico final)

DM (campo visual final)

LV (campo visual final)

PIO final

Número de colirios hipotensores requeridos

Tipo de colirios utilizado (se realizó una codificación numérica de todas las combinaciones posibles de los colirios utilizados en la clínica habitual)

Diámetro corneal final (mm)

Excavación papilar final (escala decimal 0-1)

Longitud axial (mm) final

Paquimetría final

Total de goniotomías

Total de trabeculectomías

Total de válvulas

Total de cirugías antiglaucomatosas requeridas

Cirugía de catarata (si/no)

Prótesis (si/no)

Total de cirugías requeridas (incluyendo todas las cirugías oftalmológicas)

Tratamiento por ambliopía (si/no)

Estrabismo (ausencia, endotropía, exotropía)

Nistagmo (si/no)

La agudeza visual se recogió en cada paciente según edad. Se emplearon el test de Lea para aquellos pacientes de menor edad que no colaboraron para el test de Snellen (test más utilizado en la mayoría de los pacientes). Ninguno de los pacientes requirió una valoración mediante el test preferencial al final del seguimiento (>5 años de edad). La agudeza visual se expresó en escala decimal. La AV de contar dedos a 2 pies fue considerada como 0,01 y la AV de movimiento de manos fue considerada como 0,001.

El defecto refractivo se recogió como equivalente esférico al final del seguimiento. Se registró el resultado del campo visual al final del seguimiento de aquellos pacientes en los que se pudo completar según colaboración generalmente en mayores de 5 años. El campo visual utilizado es el programa Octopus estrategia TOP G1x (Interzeag AG, Schlieren, Switzerland). Se recogieron dos variables, defecto medio (DM) y varianza de la pérdida (LV) por cada ojo.

Se recogieron aquellas variables, que sin estar directamente relacionadas con el glaucoma, se consideró que podrían influir en el pronóstico visual tales como el tratamiento de la ambliopía, el estrabismo o el nistagmo. Así como el requerimiento de cirugía de catarata a lo largo de seguimiento que fue considerada independientemente.

3.6. ESTUDIO GENÉTICO DE GEN *CYP1B1*

El estudio genético del gen *CYP1B1* se llevó a cabo siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Recogida de muestras

2. Análisis de ADN

- a. Extracción del ADN genómico
- b. Amplificación del ADN mediante PCR
- c. Secuenciación automática de ADN mediante el método de Sanger

3. Recogida de resultados

3.6.1. Recogida de muestras

El material biológico empleado para la realización del estudio genético fue sangre venosa periférica. A cada participante se le extrajeron de 300 µl a 5 ml de sangre que se depositaron en tubos con el anticoagulante EDTA K3. Las muestras de sangre se dividieron en alícuotas de 1 ml y se conservaron a -80° hasta el momento que se realizó la extracción del ADN.

3.6.2. Análisis de ADN

El análisis de mutaciones del gen *CYP1B1* se realizó en el laboratorio de Genética Molecular Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla-La Mancha (Campus de Albacete). Para determinar la presencia de mutaciones, a) se aisló el DNA genómico a partir de leucocitos de sangre periférica, b) se amplificó la región promotora y los tres exones del gen mediante la reacción en cadena de la polimerasa⁹ (PCR) y finalmente c) se procedió a la secuenciación automática de estas regiones⁹.

a) Extracción de ADN genómico

Las muestras almacenadas a -80°C se descongelaron a temperatura ambiente. Partiendo de $500\mu\text{l}$ de sangre periférica se procedió a la extracción del ADN genómico mediante el kit comercial E.Z.N.A. Blood DNA Kit (OMEGA). En primer lugar, la sangre se centrifugó a $2,300\text{ g}$ durante 10 min . Se obtuvieron dos fases: el sobrenadante, formado por plasma y restos de eritrocitos lisados en el proceso de congelación y descongelación, y un sedimento celular constituido principalmente por los leucocitos. Se descartó el sobrenadante y se conservó el sedimento. Éste fue tratado con un tampón de lisis de leucocitos y 10mg/ml de proteasa K. Tras 15 min de incubación a 65°C , se añadieron $200\mu\text{l}$ de etanol absoluto (Merk) y se agitó a máxima velocidad durante 15 s . La muestra se depositó en las columnas que contiene el kit y se centrifugó durante 1 min a $6000\times\text{g}$. El ADN genómico quedó retenido en la columna y se descartó el filtrado que contenía el resto de componentes procedentes de la lisis celular. Posteriormente, se procedió al tratamiento con disolventes orgánicos para eliminar las proteínas y los compuestos apolares. Finalmente, el ADN genómico se obtuvo por centrifugación mediante la adición de $200\mu\text{l}$ de H_2O libre de ADNasas y se analizó mediante electroforesis a 90V en gel de agarosa ($0,8\%$ p/v) para comprobar su integridad. La concentración se determinó mediante la medida de la absorbancia a 260 nm y 280 nm en un espectrofotómetro UV (Nanodrop).

b) Amplificación de ADN mediante PCR

Las regiones codificantes del gen *CYP1B1* (exón 2 completo y parte del exón 3) fueron amplificadas en todos los individuos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El exón 2 fue amplificado mediante la generación de dos fragmentos solapantes denominados A y B, mientras que la parte codificante del exón 3 se amplificó mediante la generación de un único fragmento denominado C.

Los cebadores fueron diseñados utilizando el programa *Primer Express* (Applied Biosystems, Inc.) y fueron sintetizados por la empresa *Isogen Life Science*. Se diseñaron de manera que fuera posible visualizar la secuencia codificante al completo así como las regiones que intervienen en el procesamiento del intrón.

Las amplificaciones se realizaron en un volumen final de $50\mu\text{l}$ utilizando como molde $50\text{-}100\text{ ng}$ de ADN genómico, $2\mu\text{l}$ de cada cebador ($10\text{ pmol}/\mu\text{l}$), MgCl_2 2 mM y dNTPs $200\mu\text{M}$. La mezcla de reacción también contenía 1U de ADN polimerasa-*Taq* (Biotools) y tampón [Tris-HCl 10mM , pH $8,0$; KCl 50 mM ; EDTA 1mM ; Triton X-100 al $0,1\%$ (p/v) y glicerol al 50% (v/v)]. En las reacciones realizadas para generar los fragmentos A y B, también se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% (v/v).

Las PCRs se realizaron en un termociclador iCycler (Bio-Rad) con un total de 40 ciclos de amplificación. Además se incluyó un primer ciclo de desnaturalización a 94°C durante 4 minutos, y un ciclo final de extensión a 72°C de 7 minutos de duración.

c) Secuenciación automática de ADN mediante el método de Sanger

Antes de realizar las reacciones de secuenciación se eliminaron los cebadores libres así como los dNTPs no incorporados utilizando el kit MultiScreen HTS PCR (Millipore), siguiendo las indicaciones del fabricante. Este kit consta de unas placas de 96 pocillos, cada uno de ellos está provisto de un filtro que permite el paso de fragmentos de ADN de pequeña longitud (cebadores) y dNTPs. Los fragmentos de mayor tamaño retenidos en el filtro mediante suspensión en $20\text{-}40\mu\text{l}$ de H_2O ultrapura milliQ autoclavada.

Las reacciones de secuenciación se realizaron en un volumen final de 7 μ l, utilizando 100ng de ADN, 10pmoles de uno de los cebadores que se emplearon en la PCR de cada fragmento (los fragmentos fueron secuenciados por ambos extremos) y 2 μ l de la mezcla *BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit v3.1* (Applied Biosystems). Las condiciones empleadas en la reacción de amplificación consistieron en un primer ciclo a 95°C durante 1 min, un segundo ciclo, repetido 45 veces, que consta de una primera etapa de desnaturalización a 95°C durante 20s, una segunda etapa de hibridación a 50°C de 13s y una tercera de extensión a 60°C durante 4 min. De esta manera, el final de cada cadena sintetizada queda marcada con uno de los 4 fluoróforos, dependiendo del último didesoxinucleótido (ddNTP) incorporado a ella (ddATP, ddGTP, ddTTP, ddCTP). Finalizada la reacción, los restos de cebadores, dNTPs y ddTNP no incorporados fueron eliminados utilizando el kit Montage Seq (Millipore) de manera similar a la descrita de los dNTPs y cebadores de la reacción de PCR. Los productos de la reacción de secuenciación se analizaron en un secuenciador automático de ADN (ABI Prism 3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems). La identificación de las mutaciones se realizó mediante visualización de las secuencias utilizando el programa Chromas Pro v1.34 (Technelysium Pty Ltd).

3.6.3. Recogida de resultados

Tras el análisis de las mutaciones de CYP1B1 se recogieron los siguientes resultados por paciente:

1. Presencia o no de mutación

2. En caso de mutación:

- a. Mutación/es identificadas
- b. Homocigosis/Heterocigosis simple /Heterocigosis compuesta (codificación numérica)
- c. Exón en el que se ha localizado la mutación
- d. Tipo de mutación

■ 4. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y su intervalo de confianza exacto al 95%, según la distribución binomial. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIQ), en caso de asimetría.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de cinco.

Para evaluar el cambio en el tiempo de las variables cuantitativas, dado el alto número de valores ausentes, en el seguimiento se compararon frente al valor basal con la t de Student para datos emparejados. Las variables con distribución asimétrica se contrastaron con el test de la mediana. Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables independientes. Se analizó tanto la primera cirugía (goniotomía o trabeculectomía) como las reintervenciones y en todas ellas se consideró como evento el fracaso de la cirugía y/o requerir una nueva intervención. Al estimar la función de supervivencia del requerimiento de cirugías se consideró como evento el requerimiento del número mediano de cirugías antiglaucomatosas totales requeridas (la cuarta cirugía). En el análisis de la probabilidad de control, se consideró como evento el no control al final del seguimiento.

Se presentan las gráficas de las curvas estimadas y la mediana de la distribución junto a su intervalo de confianza. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).

Se ajustaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado caso a partir de los valores que toma en las variables explicativas o pronósticas.

$$h(t; X) = h_0(t) * e^{\beta'X} = h_0(t) * e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p)}$$

$$h(t; X)$$

Tasa de riesgo de un caso, con valores $X=(x_1; x_2; \dots; x_p)$ en las variables explicativas, en el instante t . Es la variable respuesta que se modeliza. Representa el riesgo de fracaso (ó de perder el injerto) en el instante t , de los sujetos que tienen un determinado patrón de valores x en las variables explicativas.

$$e^{\beta'X}$$

Función exponencial, cuyo exponente es la combinación lineal, sin término constante, de las p variables explicativas X_i

$$h_0(t)$$

Función de riesgo de referencia (“baseline” o “underlying hazard function”), que sólo depende del tiempo, llamada así porque representa las tasas instantáneas de riesgo de un caso hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas.

Se presentan las “razones de tasas” (HR) ajustadas junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del caso para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^{β} , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante t de los casos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables

cuantitativas el incremento lineal de la tasa de riesgo cuando se incrementa la variable x en una unidad. Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. Por ejemplo la edad, el incremento o decremento es igual de pasar de 12 a 13 meses que de 24 a 25 meses. En variables policotómicas (más de dos categorías) una categoría se toma como referencia y por lo tanto el HR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son sobre todo de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 20.0.

RESULTADOS

RESULTADOS

I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se estudiaron un total de 103 pacientes diagnosticados de GCP (total de 188 ojos), de los cuales 53 (51,45 %) eran varones y 50 (48,54%) eran mujeres.

La enfermedad se presentó bilateralmente en el 82,52 % (85 pacientes) de los casos. La enfermedad se manifestó de forma unilateral en 18 pacientes (17,47 %) de los cuales el 50% eran ojos derechos (9 ojos) y el 50 % (9 ojos) eran izquierdos.

Se llevó a cabo un seguimiento total de 144 meses ([IQR] 90-226,5) con una edad mediana al final del seguimiento de 144,5 meses ([IQR] 92,25-237,75).

Del total de los pacientes, 47 (45,63%) fueron remitidos de otro centro. El 31,06 % (32 pacientes) habían recibido tratamiento previo y 13,59% (14 pacientes) habían sido sometidos a alguna intervención previa de glaucoma.

La edad mediana al diagnóstico de GCP fue de 4 meses, ([IQR] 0,50-6).

La distribución en subcategorías de acuerdo con la edad al diagnóstico, siguiendo la clasificación propuesta por la guía de la Childhood Glaucoma Research Network²¹ fue la siguiente: a) Grupo 1. Edad al diagnóstico 0-1 mes: 33,5% (63 ojos), 27 pacientes. b) Grupo 2. Edad al diagnóstico >1m-24m: 57,4 % (108 ojos), 66 pacientes y c) Grupo 3. Edad al diagnóstico >24m: 9% (17 ojos), 10 pacientes.

La mediana de la edad al diagnóstico según las subcategorías descritas anteriormente, se muestra en la tabla 9. La edad mediana de la primera exploración fue 8,2 ([IQR] 2,3-14).

107

Tabla 9. Edad al diagnóstico por grupos.

	Edad al diagnóstico (meses) mediana[IQR]	Edad de la primera Exploración (meses) Mediana[IQR]
Grupo 1 (n= 63)	0,33 (0,16-0,50)	0,38 (0,18-0,51)
Grupo 2 (n= 108)	5 (3,25-7)	5,2 (3,28-7)
Grupo 3 (n= 17)	72 (34-95)	78 (36-95)
P*	<0,0001	<0,0001

*Test de la mediana

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar las diferencias en la edad al diagnóstico entre los ojos derechos y los ojos izquierdos pertenecientes al mismo paciente ($p= 0,747$).

■ 2 . PRIMERA EXPLORACIÓN

Durante la primera exploración al diagnóstico se recogen las medidas resultantes de: PIO, diámetro corneal horizontal y vertical, paquimetría, longitud axial, relación E/P, estado de la córnea (edema corneal), presencia de estrías de Haab o leucoma al diagnóstico, nistagmo o catarata.

La PIO media al diagnóstico fue 29,04 mmHg (DE 7,94) medida en un total de 129 ojos. La PIO media por grupos en la primera exploración se muestra detallada en la tabla 10. Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 10. Pio media en la primera exploración por grupos.

	PIO (mmHg) MEDIA[DE]
Grupo 1 (n= 33)	30,12 (7,89)
Grupo 2 (n= 82)	28,10 (6,88)
Grupo 3 (n= 14)	32,00 (12,45)
P*	0,158

*ANOVA

El diámetro corneal horizontal medido durante la primera exploración fue 12,94mm (DE 1,34) (n=175) y el diámetro vertical 12,90 mm (DE 1,34). Las medidas por grupos se detallan a continuación en la tabla 11.

Tabla 11. Diámetro corneal en la primera exploración según los grupos de clasificación por edad al diagnóstico.

	Diámetro horizontal (mm) Media[DE]	DIÁMETRO VERTICAL (mm) MEDIA[DE]
Grupo 1 (n= 57)	12,29 (1,41)	12,24 (1,46)
Grupo 2 (n= 105)	13,25 (1,25)	13,21 (1,19)
Grupo 3 (n= 13)	13,25 (1,01)	13,20 (0,97)
P*	<0,001	<0,001

*ANOVA

El grosor corneal central en la primera exploración fue 561,71 micras (DE 69,85) disponible en un total de 34 pacientes. Los valores medios obtenidos por grupos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. CCT en la primera exploración por grupos.

	CCT (micras) media[DE]
Grupo 1 (n= 7)	607,43 (100,59)
Grupo 2 (n= 23)	543,43 (57,50)
Grupo 3 (n= 4)	587,5 (29,53)
P*	0,073

*ANOVA

La longitud axial media al diagnóstico fue de 22,18 (DE 2,21) medida en un total de 153 ojos. Las diferencias por grupos se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Longitud axial media en la primera exploración según la edad al diagnóstico.

	Longitud axial (mm) media[DE]
Grupo 1 (n= 53)	21,19 (1,99)
Grupo 2 (n=95)	22,66 (2,17)
Grupo 3 (n= 5)	23,73 (1,73)
P*	<0,001

*ANOVA

La relación E/P media al diagnóstico fue de 0,54 (DE 0,21) valorada en un total de 136 ojos. Las diferencias por grupos se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Relación E/P en la primera exploración según la edad al diagnóstico.

	Relación E/P (0-1) MEDIA[DE]
Grupo 1 (n= 34)	0,52 (0,19)
Grupo 2 (n=85)	0,53 (0,21)
Grupo 3 (n= 17)	0,61 (0,27)
P*	0,348

*ANOVA

109

El estado de la córnea durante la primera exploración se analizó considerando la presencia de estrías de Haab, el grado de edema corneal ausente, leve-moderado (permite realizar goniotomía) o grave (no permite visualización), y la presencia de leucoma corneal.

Las estrías de Haab estaban presentes al diagnóstico en 24 de 178 ojos evaluados (13,5%).

La presencia de edema corneal se observó en el 69,83% de los ojos (125/179), de grado leve-moderado en 42,5% (en 76 de los 179 ojos examinados) y de grado severo en el 27,4% (49 de 179 ojos examinados). Por lo que un 30,2% no presentaron edema corneal en el momento del diagnóstico (54 de 179 ojos). 33 de 178 ojos presentaron corneas opacas en el momento del diagnóstico (18,53%).

La distribución de estas variables en los diferentes grupos se detalla en las tablas 15 y 16.

Tabla 15. Características de la córnea en la primera exploración.

	Estrías de haab %(ojos)	Leucoma % (ojos)
Grupo 1 (n=59)	3,4% (2)	42,4% (25)
Grupo 2 (n=104)	18,3% (19)	7,7% (8)
Grupo 3 (n=15)	20% (3)	0%
P*	0,011	<0,001

*Chi cuadrado

Tabla 16. Presencia de edema según la distribución por grupos.

	Edema leve-moderado %(ojos)	Edema corneal grave % (ojos)
Grupo 1 (n=59)	30,5 % (18)	59,3 % (35)
Grupo 2(n=105)	51,4 % (54)	11,4 % (12)
Grupo 3 (n=15)	26,7 % (4)	13,3 % (2)
P*	0,02	<0,001

*Chi cuadrado

Se observó la presencia de nistagmo al diagnóstico en 10 de los 179 ojos evaluados (5,6%). Solo en 1 de los 177 ojos examinados se detectó la presencia de coloboma retiniano afectando al nervio óptico y polo posterior (0,6%) y se observó catarata en cuatro de los 179 ojos examinados en la primera exploración (2,2%).

Se analizaron si existían diferencias estadísticamente significativas en el resultado de las variables analizadas en este apartado entre los ojos derechos y los ojos izquierdos en los pacientes diagnosticados de glaucoma congénito bilateral. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

Mediante el test de Pearson correlacionamos entre sí los parámetros evaluados en la primera exploración de cada ojo: PIO, diámetro corneal, longitud axial y relación E/P. los resultados se muestran en la tabla 17.

110

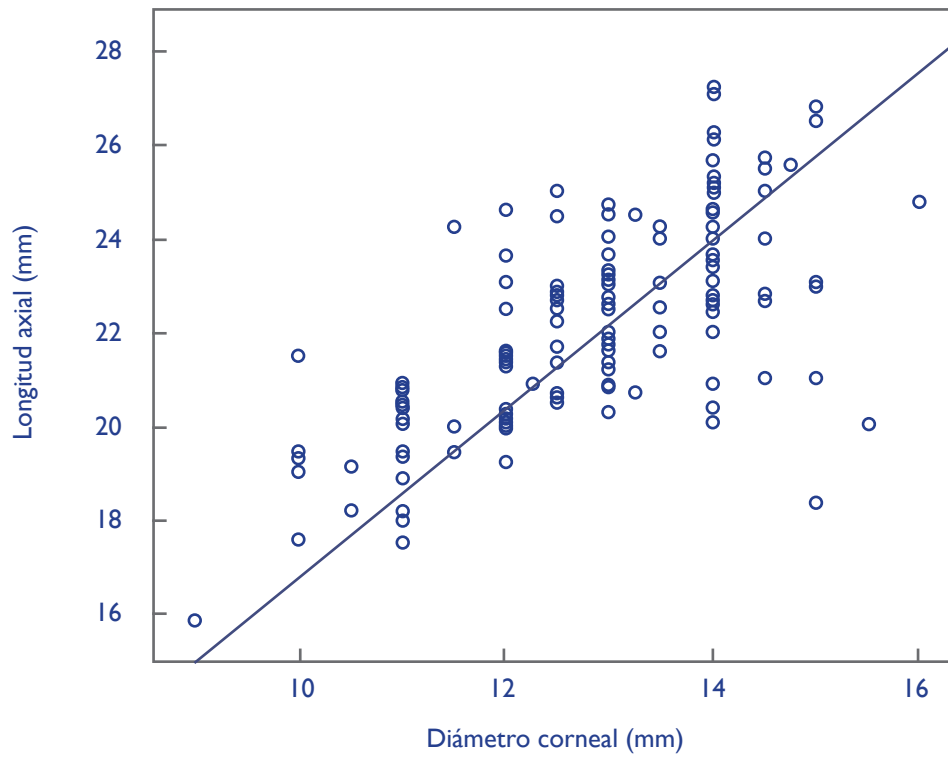
Tabla 17. Coeficientes de correlación entre las variables analizadas (coeficiente r de Pearson).

	Edad al diagnóstico	PIO	Diámetro horizontal	Longitud axial	E/P	CCT
Edad al diagnóstico	1	0.002	0.097	0.406*	0.017	-0,005
PIO	0.002	1	0.225*	0.262*	0.273*	0,20
Diámetro horizontal	0.097	0.225*	1	0.678*	0.179*	-0,248
Longitud axial	0.406*	0.262*	0.678*	1	0.209*	-0,16
E/P	0.017	0.273*	0.179*	0.209*	1	0,108
CCT	-0,005	0,20	-0,248	-0,16	0,108	1

*p<0,05

La mejor correlación (p<0,001) se encontró entre el diámetro corneal y la longitud axial. La representación gráfica se detalla en la figura 17.

Figura 17. Representación gráfica de la correlación entre el diámetro corneal y la longitud axial al diagnóstico.



■ 3. GENÉTICA

Se realizó análisis genético del gen *CYP11B* a los 103 pacientes que fueron incluidos en el estudio. Se detectó la presencia de mutación en 41 pacientes (39,80%) (80 ojos, 42,6%). Se identificaron un total de 22 mutaciones diferentes, que se detallan en la tabla 18. Todas las mutaciones corresponden al exón 2 y 3, excepto 1 que se detectó en el exón 1. De todas las mutaciones, las más frecuentes fueron A179fsX18 (17,5%), Glu387Lys (27,5%), T404fsX30 (27,5%) y R355fsX69 (27,5%).

Tabla 18. Mutaciones identificadas en el gen *CYP11B* en nuestra población de estudio.

Mutación del Gen <i>CYP11B</i>	Exón	Presencia de mutación % (Ojos)
A179fsX18	2	17,5% (14)
L277fsX1	2	1,06% (2)
Arg368His	3	3,19% (6)
Glu387Lys	3	27,5% (22)
T404fsX30	3	27,5% (22)
C470Y	3	1,06% (2)
Leu89Pro	2	1,06% (2)
R355fsX69	3	27,5% (22)
p.Ile398-Pro399del	3	1,06% (2)
Tyr81Asn	2	1,59% (3)
R390S	3	1,06% (2)
A106D	2	1,06% (2)
E378K	3	1,06% (2)
P68fsX220	2	1,06% (2)
Gln19Stop	2	1,06% (2)
Glu173Lys	2	2,12 (4)
S485F	3	1,06% (2)
pro437leu (P437L)	3	1,06% (2)
C.-173C>T	1	1,06% (2)
F123L	2	0,53% (1)
A288fs	2	1,06% (2)

La presencia de mutación se presentó en forma de homocigosis, heterocigosis compuesta y heterocigosis simple.

HOMOCIGOSIS:

Del total de pacientes con mutación, 11 presentaron la mutación en homocigosis (26,82%) (22 ojos) (Dos mutaciones iguales). Las mutaciones que se detectaron en este grupo de pacientes fueron: Glu387Lys (n=5), A179fsX18 (n=3), T404fsX30 (n=2) y A288fs (n=1). Siendo la mutación Glu387Lys, la mutación más frecuente en este grupo.

HETEROCIGOSIS:

En 30 pacientes (73,17%) (58 ojos) se detectó la presencia de mutación del gen CYP1B1 en heterocigosis. 23 pacientes (56,09%) (46 ojos) presentaron 2 mutaciones distintas (heterocigosis compuesta) y 7 pacientes (17,07%) (12 ojos) presentaban una única mutación (heterocigosis simple).

Los pacientes en heterocigosis compuesta, presentaron las distintas combinaciones: L277fsX1 / Arg368His (n=1), A179fsX18/E378K (n=1), Glu387Lys/A179fsX18 (n=2), Gln19Stop/3:R355fsX69 (n=1), 404fsX30/Glu387Lys (n=1), A179fsX18/C470Y (n=1), A106D/P437L (n=1), A179fsX18/P68fsX220 (n=1), A179fsX18/R355fsX69 (n=1), Glu173Lys/Glu387Lys (n=1), Glu173stop/Glu387Lys (n=1), Glu387Lys/T404fsX30 (n=1), Leu89Pro/R355fsX69 (n=1), R355fsX69/ R390S (n=1), R355fsX69/T404fsX30 (n=6), ser485phe/pro437leu (n=1), T404fsX30/p.Ile398-Pro399 (n=1). Siendo la combinación de las dos mutaciones R355fsX69 y T404fsX30 la más frecuente.

Las mutaciones que se presentaron en forma de heterocigosis simple fueron: Arg368His (n=2), Tyr81Asn (n=2), Arg368His (n=1), R355fsX69 (n=1), C.-173C>T (n=1), Phe123Leu (n=1),

113

De todos los pacientes que presentaron una mutación en el gen CYP1B1, 39 fueron GCP con afectación bilateral. Sin embargo existen 2 pacientes con afectación unilateral y presencia de mutación en el gen CYP1B1 (con una única mutación en heterocigosis simple). Las mutaciones detectadas en los dos pacientes con afectación unilateral fueron Phe123Leu y Tyr81Asn.

En la tabla 19 se exponen detalladamente las variables clínicas observadas al diagnóstico y durante la evolución de los pacientes con mutación en el gen CYP1B1. Las diferencias encontradas entre aquellos que presentaban mutación del gen CYP1B1 y los que no se detallan en la tabla 20.

Tres de los pacientes incluidos en el análisis eran hermanos y presentaron GCP bilateral. Tras el análisis genético de los casos índices y el resto de los componentes de la unidad familiar, se confirmó la presencia de dos mutaciones R355-x69/T404-x38 en los afectos de glaucoma (heterocigosis compuesta). El estudio de los progenitores sanos (non-consanguineous marriage) reveló la presencia de la mutación T404-x38 y R355-x69 en madre y padre respectivamente. De los 4 hermanos sanos, dos presentaron una mutación (R355-x69), y sin embargo los otros dos, no portaban ninguna de ellas (Figura 18). El estudio de la familia, nos permitió analizar a los 3 casos afectos que corresponden los sujetos GCP-75, GCP-76 y GCP-77 de la tabla 19 donde se detalla la evolución en cada caso.

Las mutaciones en homocigosis y heterocigosis compuesta se comportan como herencia autosómica recesiva (68/80). Las mutaciones en heterocigosis simple, (12/80) por sí solas no explican la presencia de enfermedad y no se corresponden con herencia mendeliana. Por lo que estas diferencias fueron consideradas para el análisis (Tabla 21).

Tabla 19. Detalles de los pacientes de la serie de casos analizada que son portadores de mutación en el gen *CYP11B1*.

	Sexo	U/B	Edad inicio	PIO (inicio) OD/OI		Longitud axial OD/OI		Diámetro corneal OD/OI		Edema corneal al diagnóstico OD/OI	
GCP-3	M	B	0,46							1	1
GCP-4	M	B	120	25	20			13,5	12	1	1
GCP-8	M	B	0,46	47	26	25	24	14,5	14,5	1	1
GCP-9	M	B	0,03	30	31	20	20	12	12	0	0
GCP-10	H	B	0,1	25	23			12	11,5	0	0
GCP-11	H	B	6	25	24	20	22	15,5	14	0	1
GCP-13	M	B	2	23	33			12,5	12,5	1	3
GCP-14	M	B	0,76	29	21	18	17,5	11	11	0	0
GCP-17	M	B	0,5	22	32	20	21,5	11,5	10	0	0
GCP-18	M	B	6	21	23		22,5	12	12,5	2	2
GCP-22	M	B	4	35	30	21,66	22,91	13	12,5	0	0
GCP-23	M	B	1			25,29	23,3	14	14	2	2
GCP-26	M	B	0,1			19,9	20,15	12	12	2	2
GCP-27	M	B	4	24	22	23,26	22,76	13	13	1	3
GCP-28	M	B	0,16			18,37	26,51	15	15	0	1
GCP-31	M	B	0,16			21,23		12	11	3	2
GCP-33	M	B	0,5		12	18,89	20,04	11	11	2	1
GCP-35	H	B	0,7	30	32	20,67	20,88	11	11	2	3
GCP-36	H	B	0,33		28		25,5	13,25	14,5	3	3
GCP-39	M	B	0,23	35	28	19,33	20,09	11	11	0	2
GCP-42	M	B	1			19,04	19,32	10	11	3	3
GCP-43	H	B	94	20	26					1	0
GCP-44	M	B	2	22	20	19,47	19,11	11	10,5	3	1
GCP-46	H	B	0,1	28	27	19,32	19,47	10	10	3	3
GCP-50	H	B	0,1	34	30	21,57	21,4	12	12	3	3
GCP-52	M	B	1	34	20	19,96	20,04	12	12	0	0
GCP-59	H	B	4	30	30	23,63	25,18	14	14	2	3
GCP-66	M	B	0,43	40	40	20,92	15,84	11	11	1	0
GCP-68	H	B	0,33	22		21,63	21,3	12	12	1	1
GCP-74	M	B	0,2	40	40	22,74	20,23	12,5	12	3	3
GCP-75	H	B				20,93				0	0
GCP-76	M	B	0,3		28					0	0
GCP-77	H	B	96	25	25			12	13	0	0
GCP-78	H	U (OI)	5	14	32	19,6	24,07	13	13	0	3
GCP-80	M	B	0,5	35	40	22,99	21,95	12,5	13	0	0
GCP-83	M	B	0,33	40	40			15,5	15,5	1	2
GCP-85	H	B	0,43			20,33	20,15	11	12	2	0
GCP-89	H	B	0,2	30	30	20,11	20,39	14	14	2	3
GCP-93	H	B	3	31	28	21,69	22,78	12,5	12,5	1	0
GCP-94	M	U (OI)	10	18	55	20,54	25,19	12	14	0	2
GCP-95	M	B	0,2	34	30	20,6	20,67	12,5	12,5	2	1

H: hombre; M: mujer; U: unilateral; B: bilateral; TBC: trabeculectomía; GNT: goniotomía; VA: válvula de Ahmed; H: homocigosis; h: heterocigosis.

Agudeza visual final OD/OI		Relación E/P final OD/OI		Tratamiento al final del seguimiento OD/OI		Presencia de mutación del gen CYP1B1 (alelos)	
4	3	1	1	GNT+4TBC	GNT+3TBC	H	A179fsX18
3	1	1	1	GNT+3TBC	GNT+1TBC	h	2, L277fsX1 / 3, Arg368His
2	3	1	1	1GNT+2TBC+1VA	1GNT+3TBC+1VA	H	Glu387Lys
4	2	0	0	4TBCT+1VA	2TBCT+2VA	H	A179fsX18
1	1	0	0	1TBC	1TBC	h	Glu387Lys/T404fsX30
4	2	0	1	4TBC	1GNT+2TBC	h	Arg368His
0	1	1	3	1GNT	3GNT+1TBC	h	Arg368His
3	4	0	0	3TBC+1VA	4TBC+1VA	h	A179fsX18/C470Y
1	3	0	0	1TBC	3TBC	h	Leu89Pro/R355fsX69
1	2	2	2	2GNT+1TBC	2GNT+2TBC	h	T404fsX30/p, Ile398-Pro399
1	1	0	0	1TBC	1TBC	h	Tyr81Asn
6	4	2	2	2GNT+6TBC	2GNT+4TBC+1VA	h	R355fsX69/ R390S
3	4	2	2	2GNT+3TBC	2GNT+4TBC	H	Glu387Lys
2	3	1	3	1GNT+2TBC	3GNT+3TBC	h	Glu387Lys/A179fsX18
3	2	0	1	3TBC+2VA	1GNT+2TBC	h	A106D/P437L
2	3	3	2	3GNT+2TBC+1VA	2GNT+3TBC+1VA	h	A179fsX18/E378K
3	3	2	1	2GNT+3TBC+1VA	1GNT+3TBC+2VA	h	R355fsX69/T404fsX30
1	0	2	3	2GNT+1TBC+1VA	3GNT	h	Glu173stop/Glu387Lys
2	4	3	3	3GNT+2TBC+2VA	3GNT+4TBC	H	Glu387Lys
5	2	0	2	5TBC+1VA	2GNT+2TBC+1VA	H	Glu387Lys
3	3	3	3	3GNT+3TBC+1VA	3GNT+3TBC+1VA	h	R355fsX69/T404fsX30
1	1	1	0	1GNT+1TBC	1TBC	h	A179fsX18/R355fsX69
0	0	3	1	3GNT	1TBC	h	A179fsX18/Glu387Lys
2	4	3	3	3GNT+2TBC+1VA	3GNT+4TBC+1VA	h	A179fsX18/P68fsX220
2	2	3	3	3GNT+2TBC	3GNT+2TBC	H	T404fsX30
3	3	0	0	3TBC+1VA	3TBC+2VA	H	A288fs
0	0	2	3	2GNT	3GNT	h	R355fsX69
2	3	1	0	1GNT+2TBC+1VA	3TBC	h	404fsX30/Glu387Lys
3	3	1	1	1GNT+3TBC+1VA	1GNT+3TBC+1VA	h	Gln19Stop/R355fsX69
1	1	3	3	3GNT+1TBC	3GNT+1TBC	H	Glu387Lys
0	1	0	0	2VA	1TBC+2VA	h	R355fsX69/T404fsX30
1	2	0	0	1TBC+1VA	2TBC+2VA-	h	R355fsX69/T404fsX30
0	0	0	0	-	-	h	R355fsX69/T404fsX30
0	0	0	3	-	3GNT	H	Tyr81Asn
2	2	0	0	2TBC	2TBC	h	T404fsX30
1	0	1	2	1GNT+1TBC+1VA	2GNT	h	R355fsX69/T404fsX30
1	1	2	0	2GNT+1TBC	1TBC	h	Glu173Lys/Glu387Lys
2	1	2	3	2GNT+2TBC	3GNT+1TBC	h	ser485phe/pro437leu
1	1	1	0	1GNT+1TBC	1TBC	h	C,-173C>T
0	1	0	2	-	2GNT+1TBC	H	Phe123Leu
1	1	2	1	2GNT+1TBC	1GNT+1TBC	h	A179fsX18

Figura 18. Tres miembros afectados de GCP portadores de dos mutaciones en *CYP11B1* pertenecientes a una misma familia. El genotipo se indica bajo los símbolos. El símbolo gris hace referencia a los afectados de GCP. Los puntos señalan los portadores sanos.

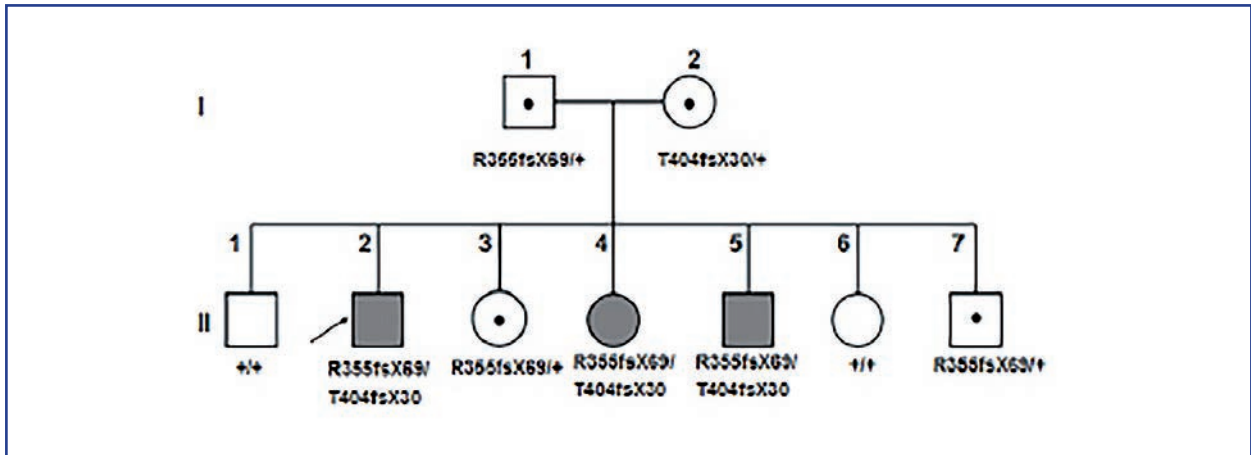


Tabla 20. Diferencias entre los portadores y no portadores de mutación del gen *CYP11B1*.

	Portadores de mutación del gen <i>CYP11B1</i> (80 ojos)	No portadores (108 ojos)	P
Edad al diagnóstico Mediana (RIQ)	0,48 (0,2-2,75)	6 (3-9)	<0,001**
GCP < 1 mes % (n)	88,9% (56)	11,1% (7)	<0,001*
PIO al diagnóstico Media (DE)	29,54 (7,60)	28,73 (8,18)	0,91+
Presencia de edema corneal diagnóstico	82,89% (63/76)	59,80 (61/102)	0,049*
Presencia de leucoma	34,21% (26/76)	6,93% (7/101)	0,001*
Nº goniectomías Mediana (RIQ)	1 (0-2)	2 (1-3)	0,032**
Nº trabeculectomías Mediana (RIQ)	2 (1-3)	1 (0-2)	0,001**
Válvula de Ahmed % (ojos)	37,5% (30)	11,11% (12)	<0,001*
Nº cirugías totales Mediana (RIQ)	4 (3-6)	3(1-4)	0,004**
AV final Media (DE)	0,35 (0,35)	0,45 (0,36)	0,08+

*Chi cuadrado

** Test de la mediana

+ANOVA

Tabla 21. Diferencias entre los portadores de 2 alelos y los portadores de 1 alelo del gen *CYP11B*.

	Portadores de dos alelos de mutación del gen <i>CYP11B</i> (recesivo)	Portadores de 1 alelo de mutación del gen <i>CYP11B</i>	P
Edad al diagnóstico Mediana (RIQ)	0,43 (0,2-1)	4 (3-6)	0,001**
GCP <1 mes % (n)	81,15% (56/69)	0% (0/11)	<0,001*
PIO al diagnóstico Media (DE)	29,03 (7,33)	31,36 (8,61)	0,49+
Nº goniotomías Mediana (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,909**
Nº trabeculectomías Mediana (RIQ)	2 (1-3)	1 (0-1)	0,110**
Válvula de Ahmed % (ojos)	43,47% (30/69)	0% (0/11)	0,012*
Nº cirugías totales Mediana (RIQ)	4 (3-6)	2(1-4)	0,038**
AV final Media (DE)	0,33 (0,33)	0,7 (0,26)	0,019+

*Chi cuadrado

** Test de la mediana

+ANOVA

117

■ 4. CIRUGÍAS

Todos los ojos incluidos en el estudio excepto dos requirieron al menos una intervención quirúrgica para su control. Un total de 47 pacientes (45,63%) fueron remitidos de otro centro pero solo el 13,59% (14 pacientes, 26 ojos) habían sido sometidos a alguna intervención previa de glaucoma.

4.1. PRIMERA CIRUGÍA

De los 184 ojos de los que disponíamos información suficiente de la primera cirugía, se llevó a cabo una goniotomía en el 68,5% (126 ojos) y en el 28,3% (52 ojos) se realizó una trabeculectomía. Solo en seis ojos remitidos de otro centro la primera cirugía fue una trabeculectomía (cuatro ojos) y un procedimiento ciclodestructivo (dos ojos). Estos ojos no fueron incluidos en este análisis. Se evaluaron un total de 145 ojos.

La edad mediana de la primera cirugía fue 4([IQR] 1-6, rango 0-120). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la primera cirugía fue de 1 mes ([IQR]0-1, rango 0-12).

La PIO media antes de la primera intervención en el total de ojos (n=145) fue 28,27mmHg (DE 7,78). El 16,1% (25 ojos) estaban utilizando medicación hipotensora en el momento de la cirugía con una media de colirios utilizada de 0,23 (DE 0,55).

De todos los colirios empleados el betabloqueantes es el más utilizado (como tratamiento único en 4 ojos, combinado con brinzolamida en 8 ojos y en 2 ojos combinado con prostaglandina). Los 8 ojos restantes estaban utilizando mióticos antes de ser intervenidos.

La PIO media tras 1 mes de la cirugía fue de 17,73mmHg (DE 6,2). Observándose un descenso del 35,03% (24,87) tras la primera cirugía.

En el 11,4% de los ojos intervenidos se describió alguna complicación tras la primera cirugía: hipema (6,6%, 11 ojos), sinequias posteriores (3%, 5 ojos), catarata (1,2%, 2 ojos) y hemovítreo (0,6%, 1 ojo). Después de la primera goniotomía, 16 (13,22%) ojos presentaron alguna complicación. Diez ojos presentaron hipema, cuatro ojos presentaron sinequias anteriores y una catarata post quirúrgica. Después de la primera trabeculectomía cuatro ojos (7,14%) presentaron alguna complicación. Un ojo presentó hemovítreo, una catarata postquirúrgica, un ojo presentó sinequias posteriores y sólo un ojo presentó hipema significativo. Las diferencias entre grupos no fueron significativas ($p=0,130$). En la tabla 22 se pueden observar aquellos ojos que fueron intervenidos de goniotomía o trabeculectomía según la edad al diagnóstico.

Tabla 22. Primera cirugía según la edad al diagnóstico.

	Goniotomía (1ª cirugía) % (ojos)	Trabeculectomía (1ª cirugía) % (ojos)	Edad de la cirugía Mediana (IQR)
Grupo 1 (n=63)	31,7% (20)	58,7% (37)	1(0,3-1)
Grupo 2 (n= 108)	88,9 % (96)	11,1% (12)	5(4-7)
Grupo 3 (n= 13)	76,9% (10)	23,1% (3)	72 (29.5-97)
P	0,001		<0,0001*

*Chi cuadrado

+Test de la mediana

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud axial, diámetro corneal y presencia de edema grave entre los ojos intervenidos de goniotomía y trabeculectomía. También la edad a la que fueron intervenidos fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en cuanto a la relación E/P y paquimetría (Tabla 23 y 24).

Tabla 23. Características clínicas al diagnóstico de los casos intervenidos de goniotomía o trabeculectomía.

	Edad Mediana (IQR)	Longitud axial Media (DE)	Diámetro corneal Media (DE)
Goniotomía (n=126)	5 (2-8,25)	22,73 (2,12)	13,19 (1,22)
Trabeculectomía (n=52)	1 (0,51-3,75)	21,01 (1,99)	12,35 (1,47)
P	<0,001+	<0,001*	0,006*

+Test de la mediana

*ANOVA

**Chi-cuadrado

Tabla 24. Características clínicas al diagnóstico de los casos intervenidos de goniotomía o trabeculectomía.

	Edad Mediana (IQR)	Relación E/P Media (DE)	Edema corneal grave %(ojos)
Goniotomía (n=126)	546 (50,03)	0,519 (0,21)	4,08% (2)
Trabeculectomía (n=52)	579,30 (102,89)	0,614 (0,20)	95,91% (47)
P	0,245*	0,424*	0,023**

*ANOVA

**Chi-cuadrado

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la PIO entre aquellos que fueron intervenidos de goniotomía o trabeculectomía como primera cirugía (Tabla 25).

Tabla 25. Reducción de la PIO tras la primera cirugía.

	PIO previa Media (DE)	Nº col Media (DE) (% ojos)	PIO 1 mes Media (DE)	% descenso
Goniotomía (n=126)	546 (50,03)	0,519 (0,21)	4,08% (2)	34,32 (25,87)
Trabeculectomía (n=52)	579,30 (102,89)	0,614 (0,20)	95,91% (47)	36,93 (22,18)
P	0,245*	0,424*	0,023**	0,824+

*ANOVA

**Chi-cuadrado

119

4.2. CIRUGÍAS REQUERIDAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

Se recogieron el número de cirugías totales hipotensoras requeridas a lo largo del seguimiento, goniotomías, trabeculectomías y/o válvulas. Así como las cirugías no relacionadas con el glaucoma.

Todos los pacientes excepto uno requirieron cirugía para su control (2ojos) que fue controlado medicamente. El número de cirugías antiglaucomatosas requeridas al final del seguimiento fueron 4 ([IQR] 2-5; rango 1-10). El tiempo mediano de seguimiento hasta la cuarta cirugía fue de 40,5 meses (20,25-90).

El 21% (39ojos) requirieron una cirugía al final del seguimiento. El 11,85% (22ojos) requirió 2 cirugías. El 16,1% (30 ojos) 3 cirugías. Y el 51,1% (95) requirieron 4 cirugías o más.

La mediana del número de goniotomías requeridas fue 2 ([IQR] 1-3, rango 0-4). El 83% de los ojos (n=156) fueron intervenidos de goniotomía en al menos una ocasión a lo largo del seguimiento, es decir, solo el 17% no fue tratado mediante cirugía angular. El número de cirugías requeridas se refleja en la tabla 26.

Tabla 26. Número de goniotomías requeridas a lo largo del seguimiento.

	% (ojos)
0 goniotomías	17% (n=32)
1 goniotomía	30,3% (n=57)
2 goniotomías	21,3% (n=40)
3 0 > goniotomías	31,5% (n=59)

La mediana del número de trabeculectomías requeridas fue 1 ([IQR]0-2, rango 0-6). El 25,5% de los ojos no requirieron ninguna trabeculectomía a lo largo del seguimiento y solo el 19,1% requirieron ser intervenidos en más de 2 ocasiones de trabeculectomía (Tabla 27).

Tabla 27. Número de trabeculectomías requeridas a lo largo del seguimiento.

	% (ojos)
0 trabeculectomía	25,5% (n=48)
1 trabeculectomía	34,6% (n=65)
2 trabeculectomías	20,7% (n=39)
>2 trabeculectomías	19,1% (n=36)

El número de cirugías totales que requirió el grupo que comenzó con una primera goniotomía fue 3,42 (1,91) y el número de cirugías requeridas en el grupo que comenzó con trabeculectomía fue 4,10 (2,63) ($p=0,05$). 43 de los 188 ojos (22,9%) fueron intervenidos de válvula de Ahmed a lo largo del seguimiento. 11 de ellos (5,9%) fueron intervenidos de needling y 5 requirieron una segunda válvula de Ahmed.

El número de cirugías antiglaucomatosas requeridas al final del seguimiento según los grupos establecidos de acuerdo a la edad de diagnóstico se muestran en la tabla 28. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos atendiendo a la edad de diagnóstico, tanto en el número total de cirugías de glaucoma requeridas como en cada uno de los tipos (goniotomía, trabeculectomía y válvula), con $p<0,05$.

Tabla 28. Cirugías requeridas al final del seguimiento según la edad al diagnóstico.

	Nº total de cirugías de glaucoma Mediana (IQR)	Nº de goniotomías Mediana (IQR)	Nº de TBC. Mediana (IQR)	V.Ahmed % (ojos)
Grupo 1 (n=63)	4 (3-7)	1 (0-3)	2 (1-3)	49,2% (31)
Grupo 2 (n= 108)	3 (1-4)	2 (1-3)	1 (0-2)	8,3% (9)
Grupo 3 (n= 17)	3 (2-5)	1 (0,50-2,50)	1 (0,50-2,50)	17,7% (3)
P	<0,0001*	0,005*	<0,0001*	<0,0001+

*Test de la mediana

+Chi-cuadrado

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el número de cirugías totales requeridas entre los ojos derechos y los ojos izquierdos de los pacientes afectados de GCP bilateral (0,78).

4.3. DISTRIBUCIÓN DE LAS CIRUGÍAS SEGÚN LA EDAD

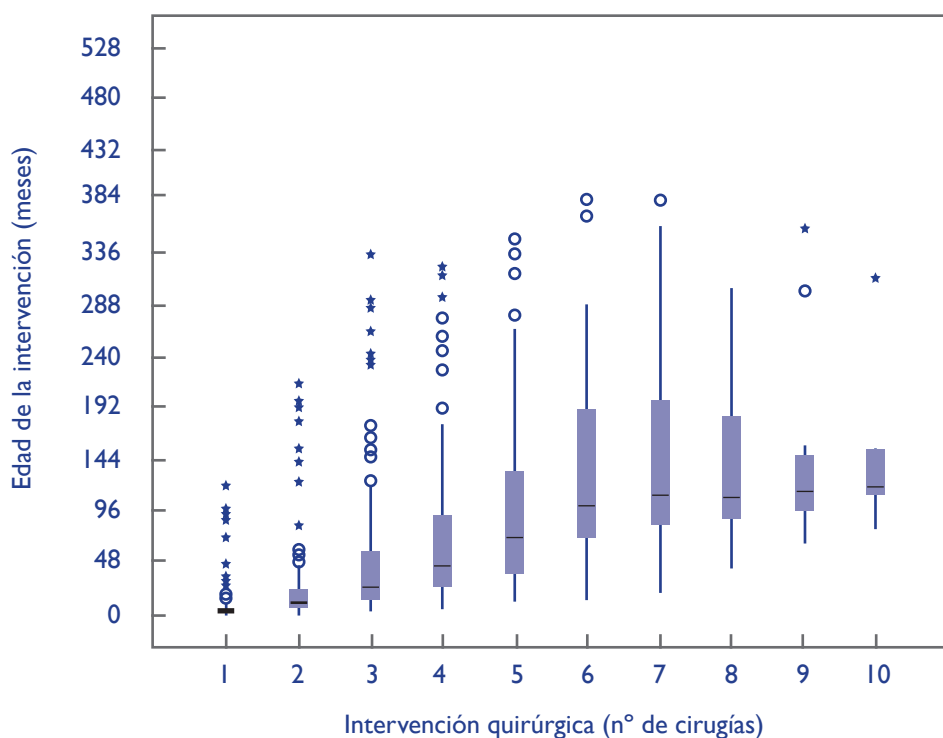
Se registró la edad a la que se requirió cada una de las cirugías por ojo. En la tabla 29 se detalla la edad mediana a la que se llevó a cabo cada de una de las cirugías y en la figura 19 se representan los resultados.

Tabla 29. Edad mediana a la que se requirieron las distintas cirugías.

	N	Edad de la cirugía Mediana (RIQ)
Primera cirugía	180	4 (1-6)
Cirugía número 2	144	11 (5-22,75)
Cirugía número 3	129	24 (15-58,50)
Cirugía número 4	100	45,50 (25,25-93)
Cirugía número 5	64	72 (38,25-133)
Cirugía número 6	40	101,5 (72-200)
Cirugía número 7	28	9,5 (8-11)
Cirugía número 8	18	108 (82,25-199,75)
Cirugía número 9	12	114 (97,25-153,25)
Cirugía número 10	5	119 (96,5-233,5)

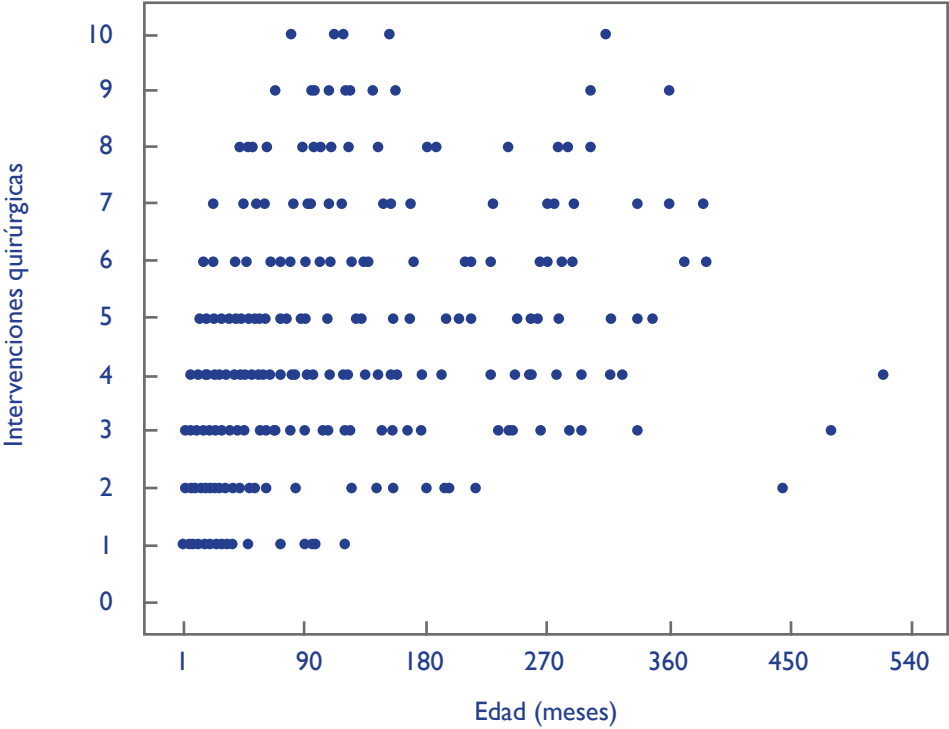
121

Figura 19. Distribución de la edad en la que se llevó a cabo cada una de las intervenciones. El diagrama de cajas muestra la distribución por edad (expresada en meses) en el eje Y, y los procedimientos en el eje X. La mediana se resalta con una línea negra. Los valores alejados se reflejan con círculos (°) y los valores extremos con asteriscos (*).



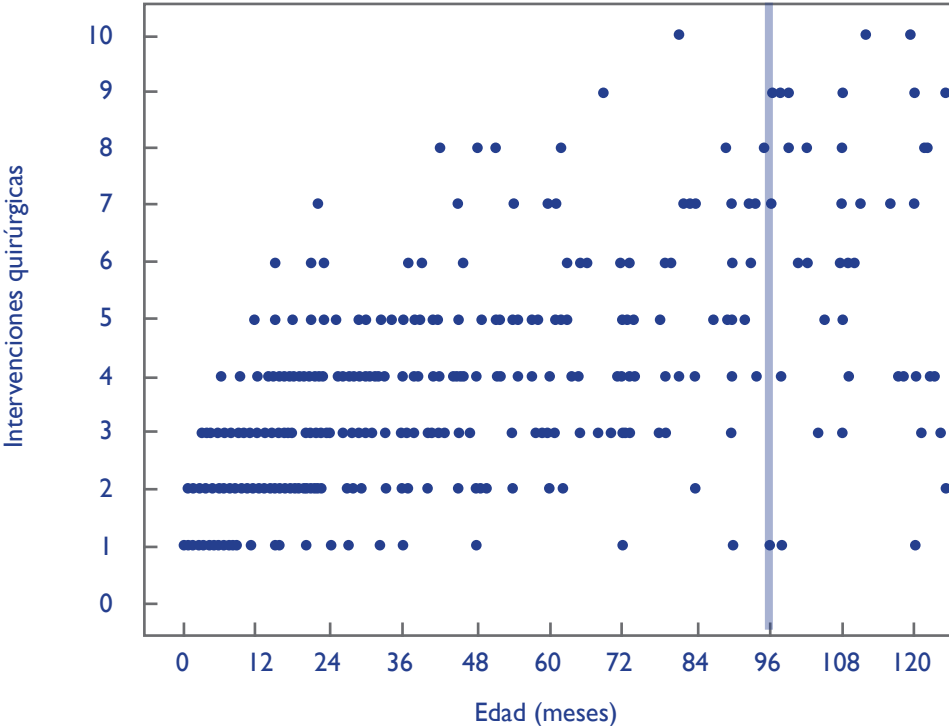
Se llevaron a cabo un total de 745 intervenciones en los 188 ojos. En la figura 20 se representan las cirugías que se han llevado a cabo según la edad. En el primer año se llevaron a cabo 271 procedimientos, en el segundo año 110 procedimientos, en el tercer año 53 y en el cuarto año 44 intervenciones. Se llevaron a cabo un total de 142 procedimientos desde los 96 meses hasta el final del seguimiento (Figura 21).

Figura 20. Cirugías requeridas a lo largo del seguimiento (eje Y) según la edad (eje X).



122

Figura 21. Cirugías requeridas (eje Y) durante los primeros 120 meses de edad (eje X). La línea roja hace referencia los 96 meses (8 años), edad a la que se alcanza la madurez de las estructuras de drenaje (Rojas y col)¹⁹



■ 5. EVOLUCIÓN

5.1. VARIABLES A LOS LARGO DEL SEGUIMIENTO

5.1.1. Estudio de la presión intraocular y tratamiento hipotensor

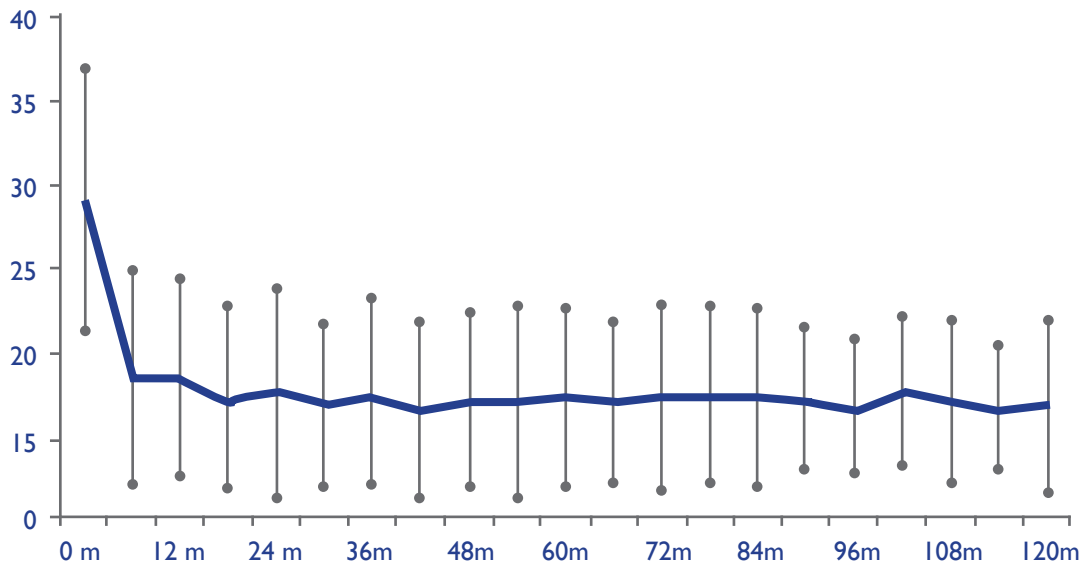
La presión intraocular media a los 120 meses de seguimiento fue 16,86mmHg (DE 4,73). La diferencia media con respecto a la PIO basal (29,04 mmHg (DE 7,94) fue de 12,18mmHg (DE 6,32). El porcentaje medio de descenso fue del 41,94% (DE 10,3).

Las fluctuaciones de la PIO durante los primeros 120 meses de seguimiento se reflejan en la tabla 30, y en la figura 22 se representan tales resultados. El descenso de la PIO durante el seguimiento recogido (120 meses) fue significativo respecto a la basal en todas las visitas de seguimiento.

Tabla 30. Valores de PIO a lo largo del seguimiento y descenso medio respecto a la basal.

	N	PIO (mmHg) Media (DE)	Descenso de PIO (mmHg) Media (DE)	P
0 meses	129	29,04 (7,94)	-	-
1 mes	135	17,56 (5,58)	-10,98 (8,69)	<0,001
3 meses	132	17,55 (6,51)	-11,04 (8,45)	<0,001
6 meses	135	18,37 (6,47)	-10,04 (8,48)	<0,001
9 meses	120	18,23 (5,28)	-10,66 (8,12)	<0,001
12 meses	129	18,39 (5,97)	-10,03 (8,76)	<0,001
15 meses	114	18,84 (6,25)	-10,05 (8,97)	<0,001
18 meses	122	17,21 (5,50)	-11,20 (8,70)	<0,001
21 meses	100	17,54 (5,70)	-10,37 (9,36)	<0,001
24 meses	105	17,51 (6,18)	-10,79 (9,23)	<0,001
27 meses	110	17,02 (4,73)	-11,62 (8,69)	<0,001
30 meses	109	16,75 (4,88)	-11,57 (8,05)	<0,001
33 meses	96	17,44 (5,30)	-11,13 (9,50)	<0,001
36 meses	108	17,50 (5,49)	-10,86 (9,22)	<0,001
42 meses	126	16,47 (5,24)	-11,66 (8,19)	<0,001
48 meses	129	17,05 (5,19)	-11,10 (8,75)	<0,001
54 meses	128	16,97 (5,74)	-11,30 (8,75)	<0,001
60 meses	130	17,17 (5,40)	-11,20 (8,90)	<0,001
66 meses	121	16,90 (4,86)	-10,91 (8,65)	<0,001
72 meses	106	17,23 (5,58)	-10,42 (8,12)	<0,001
78 meses	103	17,44 (5,29)	-10,08 (8,83)	<0,001
84 meses	97	17,24 (5,36)	-10,40 (8,38)	<0,001
90 meses	90	17,10 (4,30)	-10,39 (8,80)	<0,001
96 meses	95	16,74 (4,06)	-10,33 (7,66)	<0,001
102 meses	82	17,56 (4,42)	-9,75 (8,74)	<0,001
108 meses	83	16,99 (4,92)	-9,94 (9,34)	<0,001
114 meses	77	16,57 (3,82)	-10,25 (8,28)	<0,001
120 meses	88	16,75 (5,09)	-10,15 (9,52)	<0,001

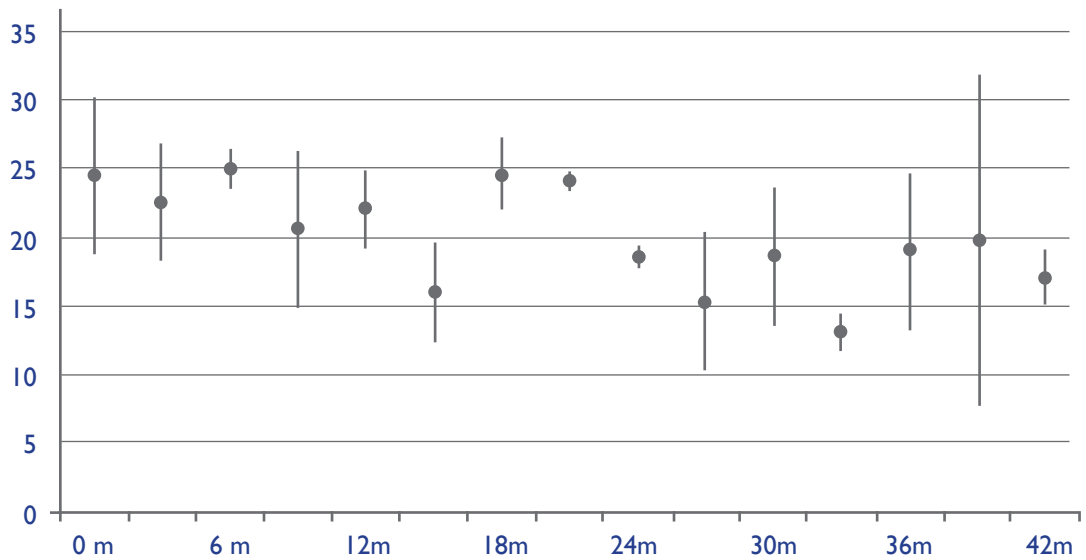
Figura 22. Valores medios de la PIO durante los 120 meses de seguimiento tras el diagnóstico del cuadro (mediciones cada 6 meses).



La figura 23 representa los resultados tensionales (media y DE) de la PIO durante los primeros 4 años. Existe una fluctuación elevada de la PIO, que se corresponde con los 40,5 meses de seguimiento mediano hasta la 4ª cirugía.

124

Figura 23. Valores medios de la PIO (DE) durante los 48 meses de seguimiento tras establecer el diagnóstico de GCP (con mediciones cada 3 meses).



La figura 24 muestra el número de colirios empleados en cada visita mientras que la figura 25 muestra la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas de seguimiento.

Figura 24. Media de colirios empleados durante el seguimiento.

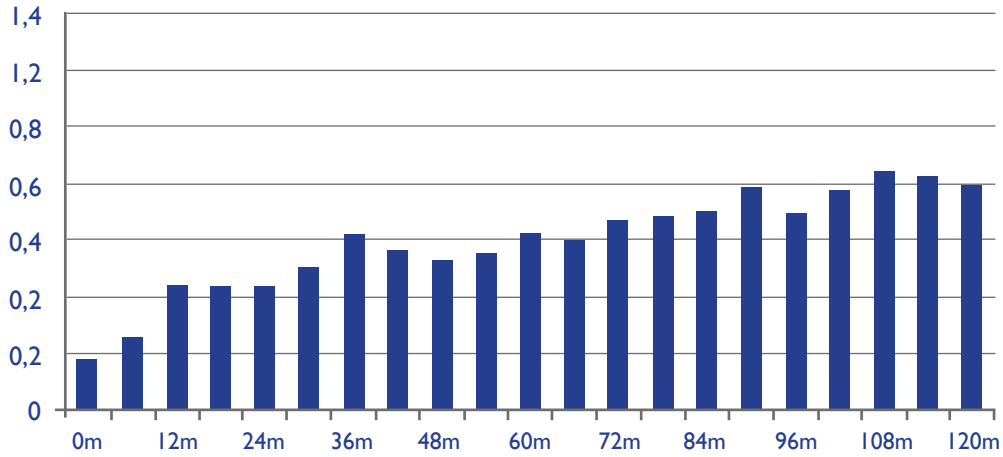
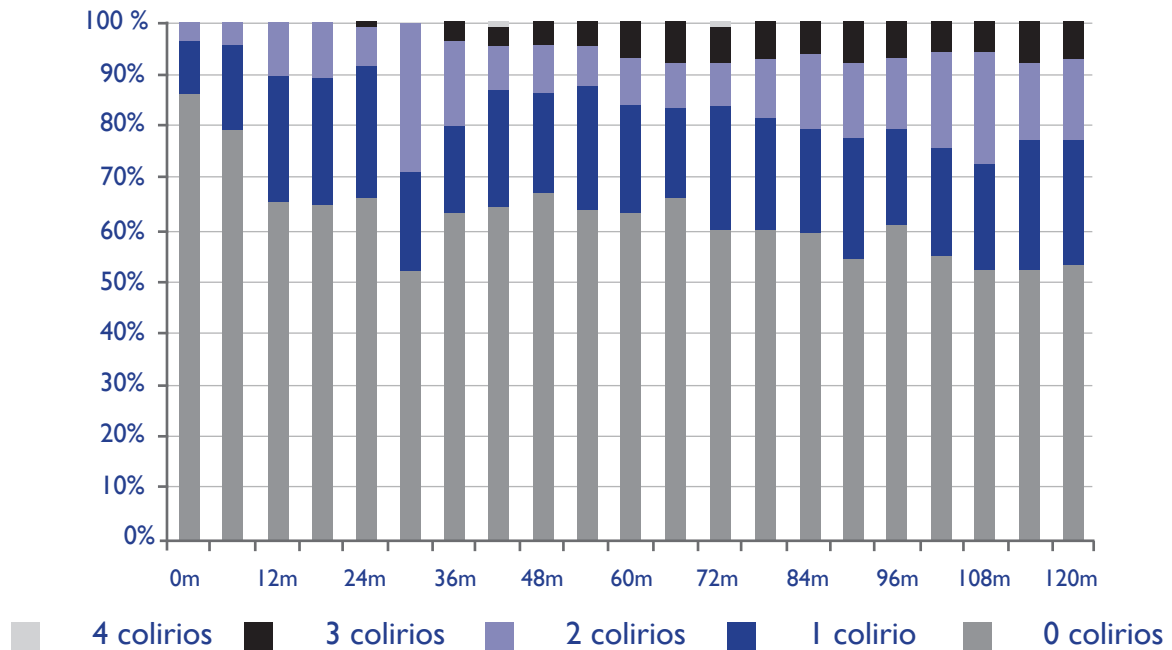


Figura 25. Empleo de medicación en cada visita de seguimiento.



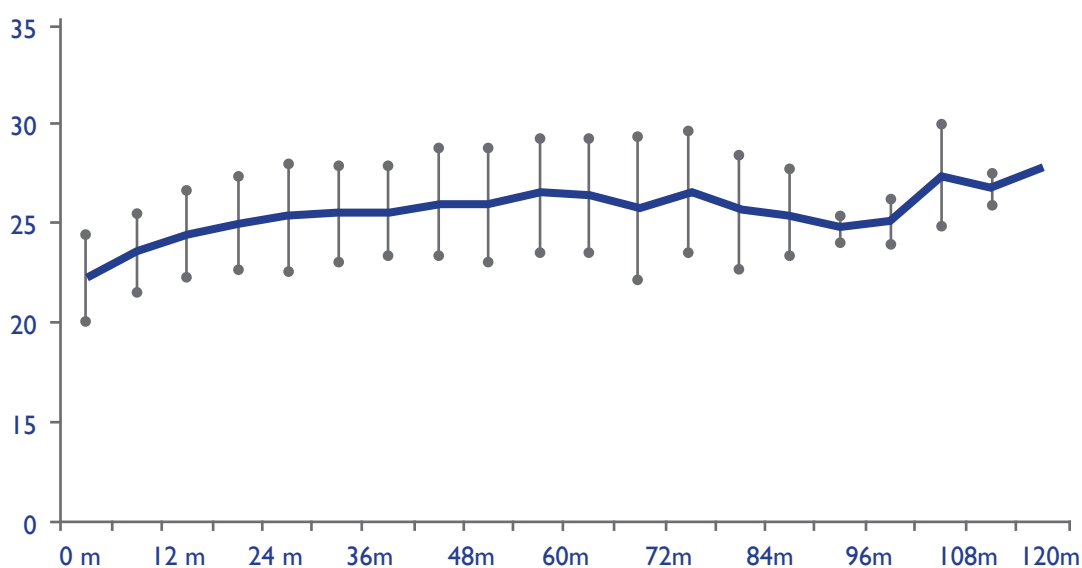
5.1.2. Estudio de la longitud axial

Se dispone de una única medida de longitud axial a los 120 meses de seguimiento (27,75). Los resultados de la longitud axial en cada visita de seguimiento se reflejan en la tabla 31 y en la figura 26 se representan tales resultados. La diferencia de la longitud axial con respecto a la basal fue significativa en todas las visitas de seguimiento hasta el mes 90. A partir de esta fecha el número de casos es muy escaso.

Tabla 31. Medidas de la longitud axial a lo largo del seguimiento e incrementos medios respecto a la basal.

	N	Longitud axial (mm) Media (DE)	Incremento de la longitud axial (mm) (Media DE)	P
0 mes	153	22,18 (2,21)	-	-
1 mes	74	21,97 (1,94)	0,16 (0,86)	0,102
3 meses	102	22,38 (2,04)	0,60 (1,05)	<0,001
6 meses	113	23,52 (2,02)	1,23 (1,63)	<0,001
9 meses	87	24,00 (2,09)	1,85 (1,77)	<0,001
12 meses	108	24,43 (2,24)	2,32 (2,05)	<0,001
15 meses	82	25,01 (2,20)	3,03 (2,13)	<0,001
18 meses	90	24,99 (2,43)	2,73 (2,55)	<0,001
21 meses	91	25,28 (2,71)	2,94 (2,81)	<0,001
24 meses	83	25,25 (2,80)	3,31 (3,00)	<0,001
27 meses	89	25,60 (2,68)	3,62 (2,68)	<0,001
30 meses	77	25,52 (2,38)	3,65 (2,73)	<0,001
33 meses	71	25,35 (2,71)	3,69 (2,83)	<0,001
36 meses	77	25,67 (2,26)	4,12 (2,49)	<0,001
42 meses	72	26,02 (2,78)	4,46 (2,77)	<0,001
48 meses	71	25,96 (2,98)	4,46 (2,79)	<0,001
54 meses	44	26,48 (2,91)	4,78 (3,20)	<0,001
60 meses	38	26,40 (2,89)	5,04 (2,85)	<0,001
66 meses	19	25,82 (3,68)	4,84 (3,50)	<0,001
72 meses	13	26,51 (3,03)	4,72 (2,50)	<0,001
78 meses	11	25,68 (2,92)	3,39 (2,08)	<0,001
84 meses	5	25,45(2,23)	3,45 (2,95)	0,059
90 meses	4	24,76 (0,69)	6,15 (1,10)	0,002
96 meses	4	25,10 (1,18)	3,72 (3,13)	0,098
102 meses	2	27,43 (2,55)	2,93 (3,26)	0,425
108 meses	0	-	-	-
114 meses	2	26,80 (0,84)	0,80 (0,84)	0,410
120 meses	1	27,75	3,31 (2,89)	-

Figura 26. Valores medios de la longitud axial durante los 120 meses de seguimiento tras el diagnóstico del cuadro (mediciones cada 6 meses).



5.1.3. Estudio del diámetro corneal

El diámetro corneal medio a los 120 meses de seguimiento fue 14,88 (1,11). La diferencia media con respecto al diámetro corneal basal que era 12,72 (DE 1,29), fue de 2,04 (DE 2,15). El porcentaje medio de incremento fue del 14,51% (DE 0,58).

Los resultados del diámetro corneal en cada visita de seguimiento se reflejan en la tabla 32 y en la figura 27 se representan tales resultados. La diferencia del diámetro corneal con respecto a la basal fue significativa en todas las visitas de seguimiento hasta el mes 72. A partir del mes 80 de seguimiento el tamaño de la muestra se ve muy reducido.

127

Tabla 32. Medidas del diámetro corneal a lo largo del seguimiento y descensos medios respecto a la basal.

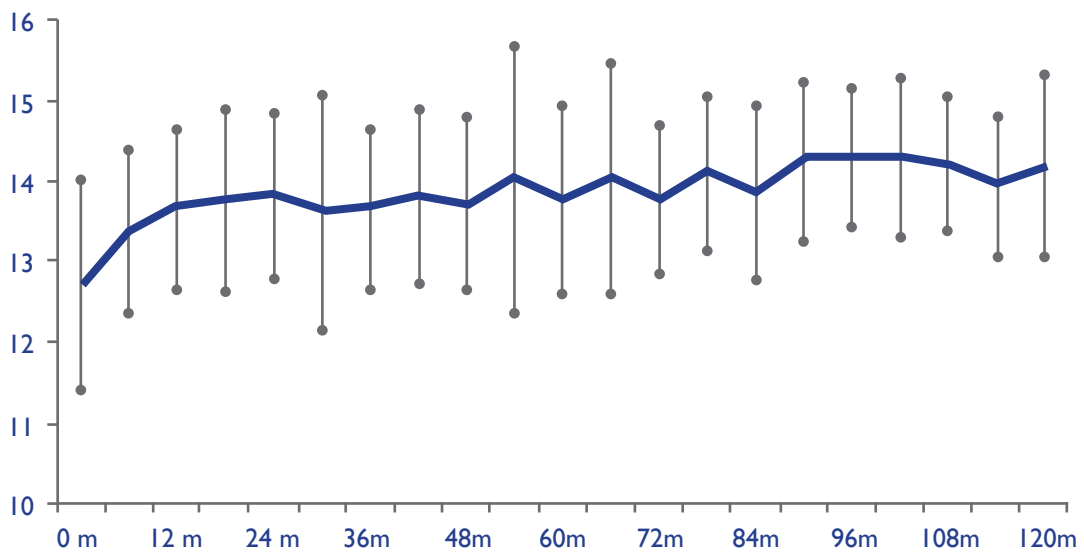
	N	Diámetro corneal (mm) Media (DE)	Incremento del D.C. (mm) Media (DE)	P
0 mes	175	12,72 (1,29)	-	-
3 meses	128	12,92 (1,20)	0,23 (0,70)	<0,001
6 meses	135	13,38 (1,00)	0,59 (0,87)	<0,001
9 meses	98	13,42 (1,11)	0,51 (0,94)	<0,001
12 meses	132	13,66 (1,00)	0,73 (1,1)	<0,001
15 meses	105	13,74 (1,10)	0,92 (1,07)	<0,001
18 meses	125	13,76 (1,12)	0,91 (1,15)	<0,001
21 meses	101	13,74 (0,97)	0,99 (1,00)	<0,001
24 meses	108	13,83 (1,02)	0,93 (1,23)	<0,001
27 meses	94	13,85 (1,04)	1,17 (1,23)	<0,001
30 meses	105	13,61 (1,45)	0,76 (1,51)	<0,001

Continuación tabla 32.

	N	Diámetro corneal (mm) Media (DE)	Incremento del D.C. (mm) Media (DE)	P
33 meses	74	13,85 (1,08)	1,20 (1,25)	<0,001
36 meses	82	13,66 (0,99)	1,00 (1,10)	<0,001
42 meses	83	13,80 (1,08)	1,36 (1,22)	<0,001
48 meses	69	13,72 (1,07)	1,24 (1,31)	<0,001
54 meses	61	14,02 (1,65)	1,58 (1,97)	0,22
60 meses	42	13,77 (1,17)	1,27 (1,36)	0,005
66 meses	29	14,03 (1,42)	1,27 (1,58)	0,053
72 meses	20	13,77 (0,92)	1,00 (1,43)	0,376
78 meses	14	14,09 (0,95)	1,42 (1,36)	0,106
84 meses	9	13,87 (1,09)	0,16 (1,00)	0,087
90 meses	5	14,25 (1,00)	1,08 (0,99)	0,862
96 meses	8	14,30 (0,85)	1,07 (0,87)	0,021
102 meses	7	14,29 (0,99)	0,98 (0,94)	0,019
108 meses	5	14,20 (0,83)	1,0 (0,65)	0,216
114 meses	7	13,94 (0,88)	1,0 (1,15)	0,066
120 meses	10	14,20 (1,11)	1,0 (1,01)	0,298

128

Figura 27. Valores medios del diámetro corneal durante los 120 meses de seguimiento tras el diagnóstico del cuadro (mediciones cada 6 meses).



5.1.4. Cambios de la relación excavación-papila

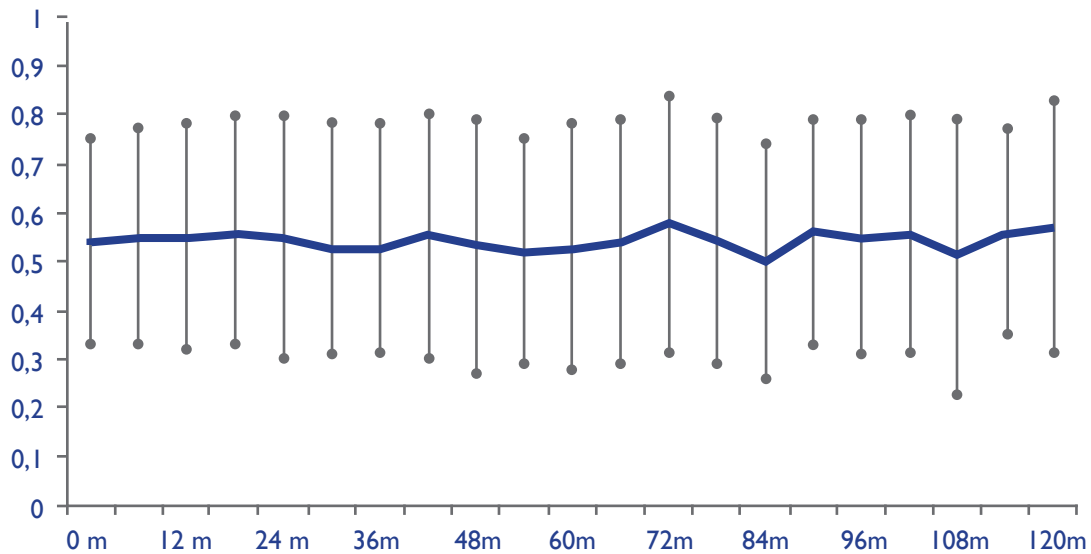
La media de la relación E/P a los 120 meses de seguimiento fue 0,51 (DE 0,26). La diferencia media con respecto a la E/P al diagnóstico (0,54 (DE 0,21)) fue de 0,03 (DE 0,10). El porcentaje medio de descenso fue del 5% (DE 0,12). Existe un sesgo importante al evaluar estos resultados ya que esta medida únicamente está disponible en aquellos ojos con suficiente visualización. Esta consideración explica la mejora de esta variable tras el seguimiento.

Los resultados de la E/P en cada visita de seguimiento se reflejan en la tabla 33 y en la figura 28 se representan tales resultados. Las diferencias con respecto a la visita basal no fueron estadísticamente significativas exceptuando la visita del mes 72.

Tabla 33. Medidas de la relación E/P a lo largo del seguimiento e incrementos medios respecto a la basal.

	N	Relación E/P Media (DE)	Incremento de la E/P (Media DE)	P
0 mes	136	0,54 (0,21)	-	0,21
1 mes	72	0,47 (0,20)	-0,02 (0,09)	0,62
3 meses	83	0,51 (0,23)	0,007 (0,13)	0,69
6 meses	84	0,55 (0,22)	0,006 (0,13)	0,80
9 meses	71	0,51 (0,25)	0,005 (0,18)	0,05
12 meses	88	0,55 (0,23)	0,03 (0,19)	0,09
15 meses	71	0,58 (0,25)	0,03 (0,19)	0,95
18 meses	86	0,56 (0,23)	0,001 (0,20)	0,57
21 meses	66	0,54 (0,20)	0,01 (0,19)	0,58
24 meses	69	0,55 (0,25)	0,01 (0,21)	0,58
27 meses	63	0,54 (0,23)	0,014 (0,20)	0,34
30 meses	64	0,53 (0,25)	-0,02 (0,19)	0,68
33 meses	49	0,52 (0,24)	0,013 (0,23)	0,17
36 meses	62	0,53 (0,25)	0,04 (0,23)	0,10
42 meses	58	0,55 (0,25)	0,05 (0,23)	0,51
48 meses	60	0,53 (0,26)	0,02 (0,23)	1,00
54 meses	39	0,52 (0,23)	0,000 (0,22)	0,95
60 meses	51	0,53 (0,25)	0,002 (0,23)	0,36
66 meses	21	0,54 (0,25)	-0,06 (0,30)	0,02
72 meses	25	0,58 (0,26)	0,09 (0,19)	0,82
78 meses	30	0,54 (0,25)	-0,01 (0,31)	0,69
84 meses	24	0,50 (0,24)	0,01 (0,20)	0,36
90 meses	33	0,56 (0,23)	-0,04 (0,26)	0,23
96 meses	30	0,55 (0,24)	0,05 (0,23)	0,57
102 meses	16	0,56 (0,24)	-0,04 (0,30)	1,00
108 meses	18	0,51 (0,28)	0,00 (0,27)	0,92
114 meses	13	0,56 (0,21)	-0,007 (0,26)	0,85
120 meses	28	0,57 (0,26)	0,01 (0,30)	

Figura 28. Valores medios de la relación excavación-papila durante los 120 meses de seguimiento tras el diagnóstico del cuadro (mediciones cada 6 meses).



5.2. VARIABLES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

Se llevó a cabo un seguimiento total de 144 meses ([IQR] 90-226,5-6), con una edad mediana al final del seguimiento de 114,5 ([IQR] 92,25-237,75).

130

El seguimiento y la edad al final del mismo se detalla según la distribución por grupos en la tabla 34. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento siendo mayor en el grupo 1 ($p=0,039$) y del mismo modo en la edad al final del mismo ($p=0,001$).

Tabla 34. Seguimiento y edad al final del mismo.

	Seguimiento (meses) Mediana [IQR]	Edad final (meses) Mediana [IQR]
Grupo 1 (n= 63)	168 (108-222)	168 (109-240)
Grupo 2 (n= 108)	126 (78-215)	113 (84-226)
Grupo 3 (n= 17)	144 (66-357)	204 (127,5-426)
p*	0,039	0,001

*Test de la mediana

Las variables clínicas evaluadas al final del seguimiento fueron: PIO, medicación hipotensora requerida (tipo y número de colirios), longitud axial, diámetro corneal, paquimetría y relación E/P.

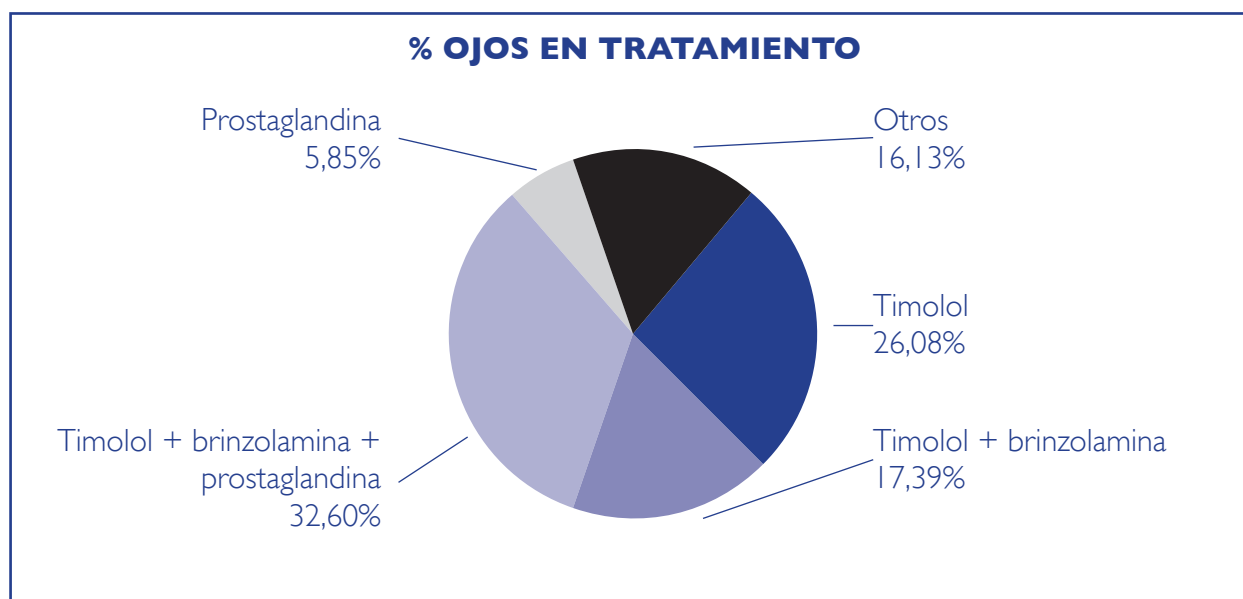
5.2.1. Presión intraocular

La PIO media al final del seguimiento fue 16,35mmHg (DE 3,98). Con respecto a la PIO basal (29,04 mmHg (DE 7,94)), supone un descenso estadísticamente significativo del 43,69% ($p<0,001$). La reducción media de la PIO fue de 12,69 mmHg (DE 5,84) al final del seguimiento.

El 45,2% de los ojos (76/168) no requirieron tratamiento hipotensor y el 54,8% restante (92/168) se controló con 1,1 colirios de media (DE 1,1). El 20,2% requirió un colirio hipotensor (34/168), el 15,5% un total de 2 colirios (26/168), el 17,9% un total de 3 colirios (30/168) y solo un 1,2% requirió 4 fármacos (2/168).

El colirio más utilizado al final del seguimiento fue el betabloqueante. 70 de los 92 ojos que requerían tratamiento (76,08%), utilizaban timolol 0,5% como fármaco único o en combinación con otros colirios (Figura 29).

Figura 29. Proporción de cada tipo de colirios utilizado en los ojos tratados con fármacos.



131

En la tabla 35 que se muestra a continuación se describe la PIO final y el porcentaje de pacientes en tratamiento con el número de colirios utilizado, según los diferentes grupos de edad al diagnóstico. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la PIO final sin embargo existen diferencias estadísticamente significativas en el número de colirios requeridos y el % de ojos en tratamiento.

Tabla 35. PIO final y medicación al final del seguimiento, según la distribución por grupos.

	PIO final (mmHg) Media (DE)	Tratamiento hipotensor % ojos tratados (n)	Nº colirios Media (DE)
Grupo 1 (n= 63)	17,02 (DE 5,06)	23,3% (53)	1,71 (1,25)
Grupo 2 (n= 108)	16,02 (DE 5,06)	9% (8)	0,76 (1,05)
Grupo 3 (n= 17)	15,65 (DE 2,69)	17,6% (3)	1,24 (1,09)
P	0,159*	<0,0001+	<0,0001*

*Chi cuadrado

+Test de la mediana

5.2.2. Otras variables

La longitud axial media al final del seguimiento fue 25,91mm (DE 2,84). La paquimetría final fue 570,87 micras (DE 80,14). El diámetro corneal medio fue 14,01mm (DE 1,42) y la relación E/P 0,56 (DE 0,26). En la tabla 36 se muestran los resultados en los diferentes grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor corneal, y no en el resto de variables.

Tabla 36. Exploración al final del seguimiento, por grupos según la edad al diagnóstico (diámetro corneal, paquimetría, longitud axial y E/P).

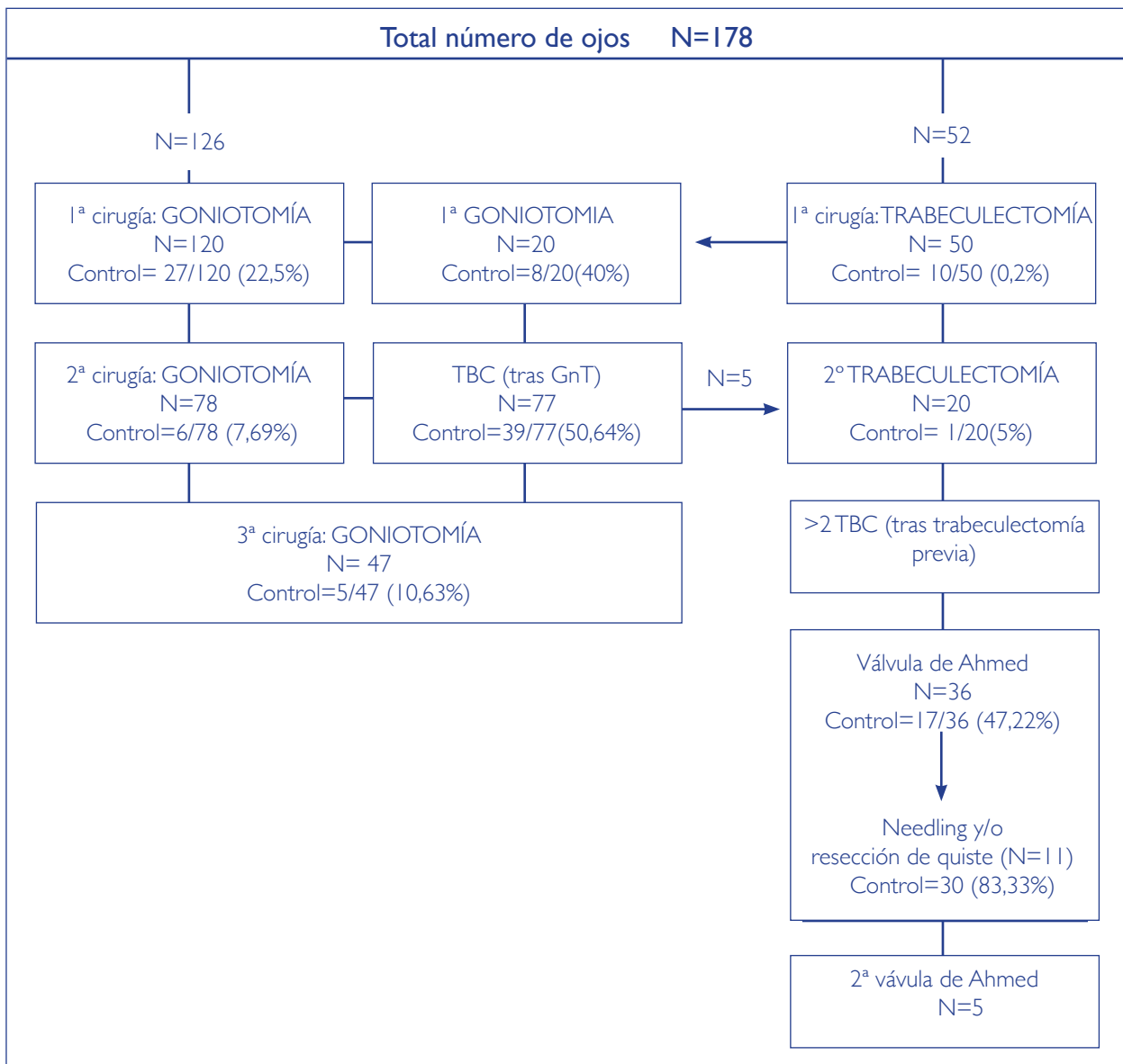
	DC Media (DE)	Paquimetría Media (DE)	Longitud axial Media (DE)	Relación E/P Media (DE)
Grupo 1 (n= 33)	14,41 (2,16)	637,50 (87,74)	26,46 (3,18)	0,59 (0,22)
Grupo 2 (n= 82)	13,93 (0,96)	536,31 (50,56)	25,78 (2,66)	0,54 (0,26)
Grupo 3 (n= 14)	13,11 (0,88)	554,38 (50,55)	24,64 (3,24)	0,64 (0,27)
p*	0,078	<0,0001	0,34	0,41

*ANOVA

■ 6. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS CIRUGÍAS. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTORES DE FRACASO.

El algoritmo terapéutico de las cirugías requeridas de nuestra serie y sus porcentajes de éxito se muestra a continuación (Figura 30). De los 126 ojos intervenidos de goniotomía, en 6 de ellos no se disponía de un seguimiento adecuado y de los 52 ojos intervenidos de trabeculectomía en 2 de ellos. Se incluyeron un total de 120 goniotomías y 50 trabeculectomías.

Figura 30. Algoritmo terapéutico de la serie con GCP analizada en esta tesis. Se refleja el tipo de intervención, el número de ojos intervenidos y el porcentaje global de ojos controlados con esa cirugía que no requirieron nueva intervención.



133

6.1. VARIABLES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

126 ojos fueron intervenidos de goniotomía y 52 ojos de trabeculectomía como primera cirugía. En el análisis de supervivencia de la primera cirugía se incluyeron 120 goniotomías y 50 trabeculectomía que fueron los que presentaron un seguimiento correcto. El seguimiento mediano de los ojos intervenidos con goniotomía como primera cirugía (n=120) fue de 133 meses (RIQ=86-228,5) y el seguimiento mediano de los ojos intervenidos con trabeculectomía (n=50) como primera cirugía fue de 180 meses (RIQ=96-240).

A continuación aparecen representadas dos curvas de supervivencia. La primera hace referencia al éxito absoluto de la primera cirugía según sea goniotomía o trabeculectomía (Figura 31) y la segunda representa el éxito relativo de ambas cirugías (Figura 32).

Figura 31. Curva de supervivencia del total de ojos intervenidos de goniotomía y trabeculectomía reflejando el éxito absoluto (sin fármacos).

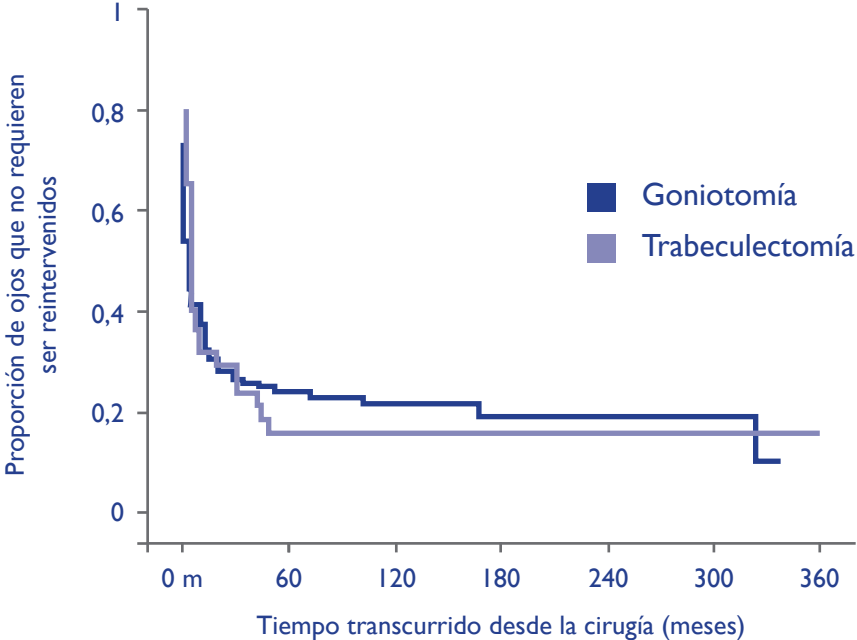
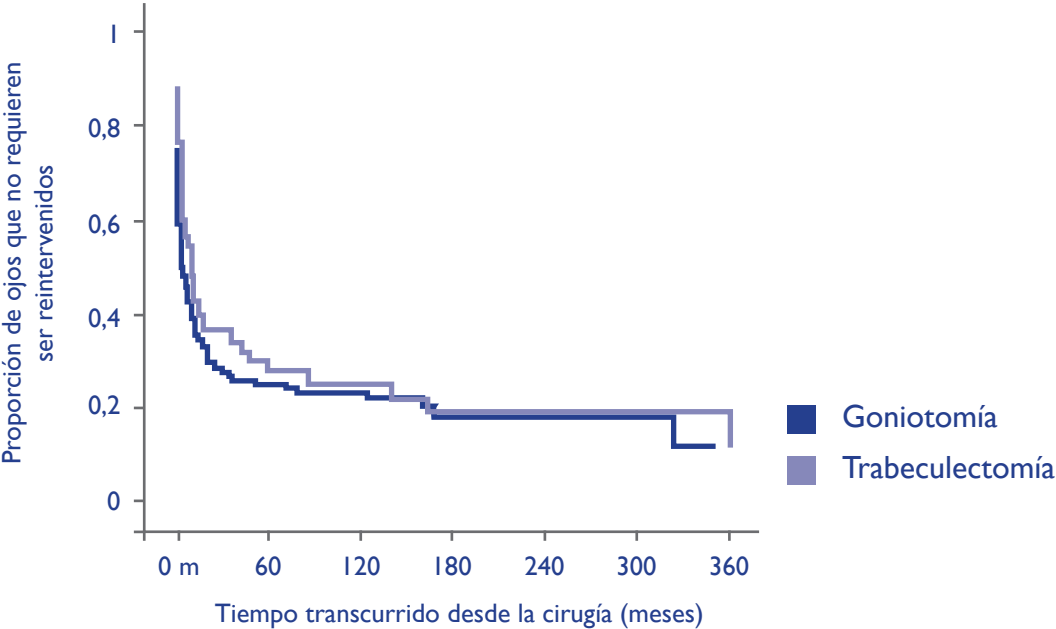


Figura 32. Curva de supervivencia del total de ojos intervenidos de goniotomía y trabeculectomía reflejando el éxito relativo (con y sin fármacos).

134



El análisis de Kaplan Meier muestra una tasa de éxito absoluto (sin fármacos) de la primera goniotomía a los 12 meses del 35,7% y a los 24 meses del 27,9%. El tiempo mediano de control tras la primera goniotomía sin fármacos fue 3m (RIQ: 0-51).

36,66 % (44/120) de ojos utilizaron fármacos tras la primera goniotomía con una media de 0,40 (DE 0,54). La tasa de éxito relativo (con fármacos) de la primera goniotomía a los 12 meses fue del 36,36% y a los 24 meses del 28,09%. El 47,93% fracasaron antes de los 3 meses. El tiempo

mediano de control tras la primera goniotomía incluyendo el uso de fármacos fue 3m (RIQ: 0-51). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de éxito absoluto y relativo ($p=0,53$).

La tasa de éxito absoluto de la primera trabeculectomía a los 12 meses es del 31,3% y a los 24 meses del 28,9%. El tiempo mediano de control tras la primera trabeculectomía sin fármacos fue 3 (RIQ: 1-30).

64% (32/50) de ojos utilizaron fármacos tras la primera trabeculectomía con una media de 0,78 (DE 0,75) colirios. La tasa de éxito relativo de la primera trabeculectomía a los 12 meses es del 54,9% y a los 24 meses del 37,3%. El tiempo mediano de control global tras la primera trabeculectomía fue 9m (RIQ: 3-140). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de éxito absoluto y relativo ($p=0,03$).

Las diferencias entre las curvas de supervivencia del éxito absoluto no son estadísticamente significativas entre la goniotomía y la trabeculectomía ($p=0,704$).

Las diferencias entre las curvas de supervivencia del éxito relativo son estadísticamente significativas ($p=0,039$).

Del total de 120 ojos que fueron intervenidos de goniotomía, 27 ojos no requirieron otra cirugía durante el seguimiento (22,5%).

De los 50 ojos que fueron intervenidos de trabeculectomía, 10 ojos no requirieron otra cirugía (20%).

Se analizó el posible efecto de las variables que consideramos más significativas sobre la supervivencia (éxito relativo) de la primera goniotomía y la primera trabeculectomía, utilizando el análisis de regresión de Cox. Los resultados se detallan en la tabla 37 y 38.

Tabla 37. Factores pronósticos de fracaso de la primera goniotomía.

	HR	IC 95%	P*
Edad- cirugía	0,99	0,98-1,008	0,703
Edad-diagnóstico	0,98	0,97-1,1	0,83
Grupos de edad			
>1mes vs. <1mes	0,56	0,332-0,96	0,221
>24meses vs. <1mes	0,49	0,213-1,16	0,558
Sexo (mujer vs hombre)	1,44	0,96-2,16	0,07
Colirios empleados antes de la cirugía	1,02	0,703-1,50	0,888
PIO previa a la cirugía	1,03	1,01-1,06	0,010
Presencia de edema	1,69	1,08-2,63	0,05
Diámetro corneal al diagnóstico	1,14	0,95-1,37	0,54
Longitud axial al diagnóstico	1,11	0,99-1,24	0,58
E/P al diagnóstico	2,51	0,89-7,04	0,078
Paquimetría al diagnóstico	0,995	0,98-1,00	0,355
Complicaciones tras la cirugía	0,477	0,24-0,92	0,16
Mutación gen <i>CYP1B1</i>	1,43	0,905-2,26	0,12
2 alelos	3,21	0,959-10,80	0,017
1 alelo	1,66	0,59-4,68	0,24

Tabla 38. Factores pronósticos de fracaso de la primera trabeculectomía.

	HR	IC 95%	P*
Edad- cirugía	0,98	0,96-1,005	0,65
Edad-diagnóstico	0,94	0,97-1,1	0,56
Grupos de edad			
>1mes vs. <1mes	0,41	0,16-1,07	0,11
>24meses vs. <1mes	0,34	0,08-1,40	0,04
Sexo (mujer vs hombre)	1,46	0,76-2,82	0,24
Colirios empleados antes de la cirugía	1,39	0,78-2,48	0,24
PIO previa a la cirugía	1,01	0,97-1,05	0,09
Presencia de edema	7,69	1,53-3,44	0,05
Presencia de leucoma	2,94	1,49-5,88	0,002
Diámetro corneal al diagnóstico	0,96	0,76-1,21	0,73
Longitud axial al diagnóstico	1,04	0,89-1,21	0,60
E/P al diagnóstico	0,72	0,72-7,22	0,78
Paquimetría al diagnóstico	1,00	0,99-1,01	0,27
Complicaciones tras la cirugía	1,05	0,25-4,40	0,94
Mutación gen <i>CYP1B1</i>	1,54	0,54-4,37	0,38
2 alelos	5,73	1,27-25,76	0,02
1 alelo	2,60	0,60-11,16	0,25

136

A pesar de que mediante análisis de Cox no se observó la influencia de la edad sobre la primera cirugía, se muestran a continuación las siguientes curvas de supervivencia que representan el éxito relativo de la primera cirugía según sea goniotomía o trabeculectomía considerando 3 grupos atendiendo a la edad al diagnóstico. Las diferencias del número de casos incluidos en cada uno de los grupos se reflejan en la tabla 39.

Tabla 39. Diferencias del requerimiento de goniotomía o trabeculectomía como primera cirugía según la edad al diagnóstico.

	Goniotomía % (ojos)	Trabeculectomía % (ojos)
Grupo 1 (n=63)	31,7% (20)	58,7% (37)
Grupo 2 (n= 108)	88,9 % (96)	11,1% (12)
Grupo 3 (n= 13)	76,9% (10)	23,1% (3)

Figura 33. Curva de supervivencia del total de ojos intervenidos de goniectomía, dividido por la edad al diagnóstico.

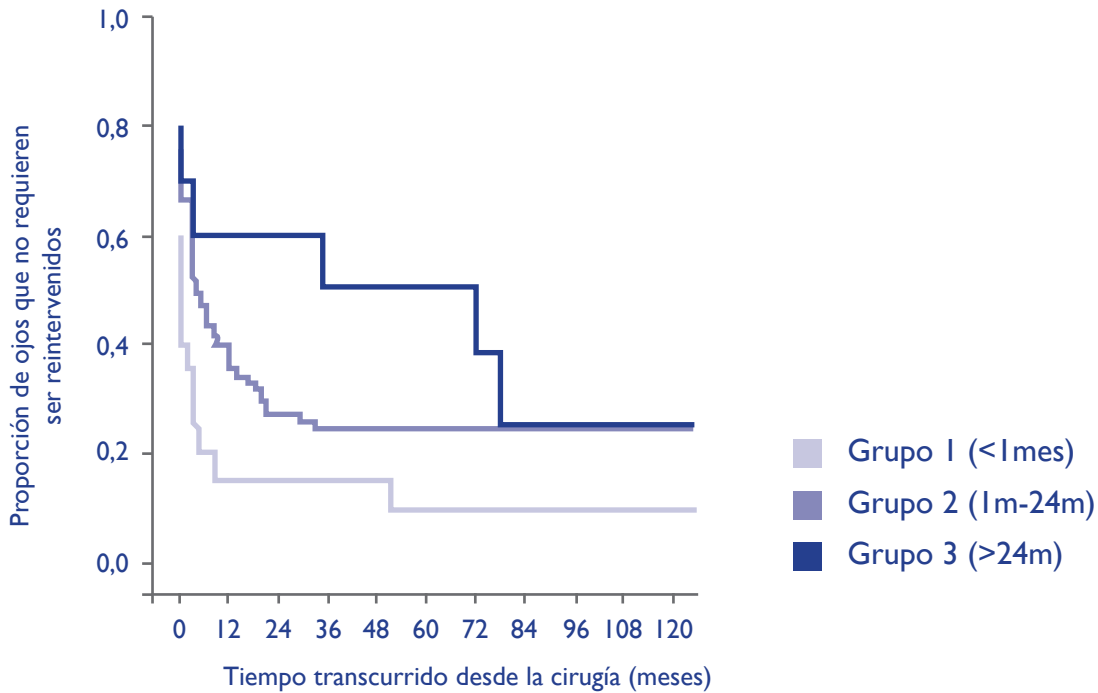
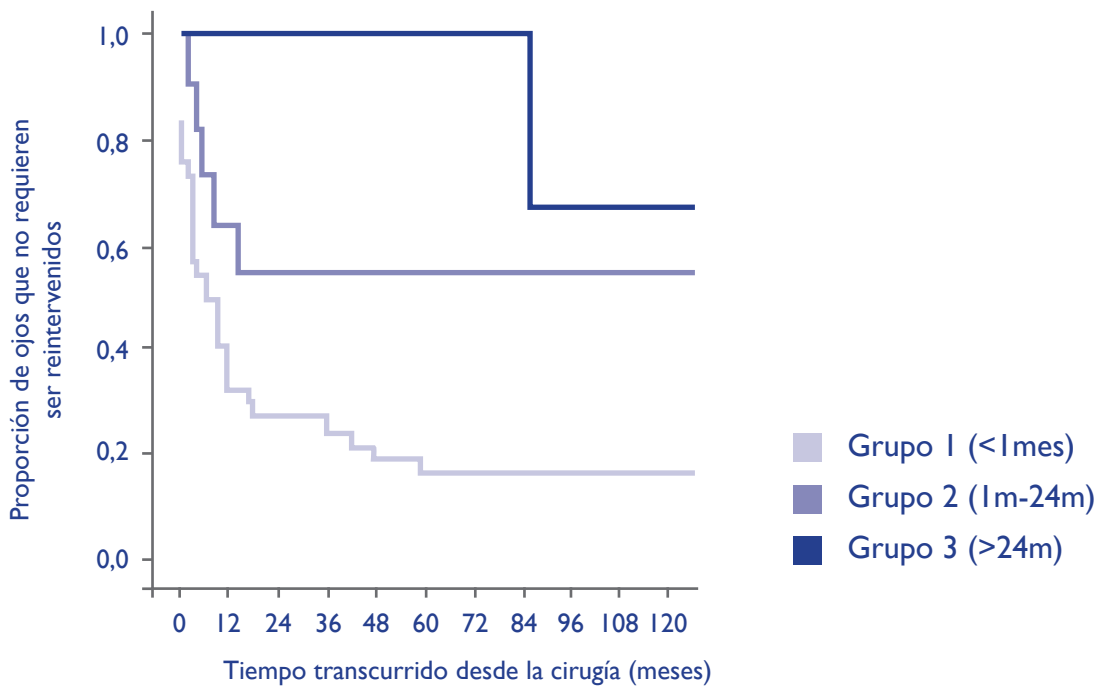


Figura 34. Curva de supervivencia del total de ojos intervenidos de trabeculectomía, dividido por la edad al diagnóstico.



La supervivencia de la primera goniectomía en el grupo 1 (<1 mes) a los 12 meses fue del 15%, con un fracaso del 75% antes de los primeros 3 meses. Sin embargo en el grupo 2 (1-24m) y 3 (>24m) fue del 39% y 60% respectivamente a los 12 meses. La supervivencia global del grupo 2 y 3 fue del 40,59% a los 12 meses.

El tiempo mediano de control de la primera goniectomía fue de 1m (RIQ: 0-3) en el grupo 1 (<1mes), 4m (RIQ:1-125) en el grupo 2 (1-24m) y 35m (RIQ: 1-78) en el grupo 3 (>24m).

La supervivencia de la primera trabeculectomía en el grupo 1 (edad <1 mes) fue del 40,5% a los 12 meses. En este grupo existió un fracaso del 44,2% antes de los 3 meses. La tasa de éxito relativo del grupo 2 (1-24m) fue del 63,6% y en el grupo 3 (>24m) fue del 100%.

El tiempo mediano de control de la primera trabeculectomía fue de 6m (RIQ: 2-36) en el grupo 1 (<1 mes), 24m (RIQ:5-120) en el grupo 2 (1-24m) y 360m (RIQ: 86-360) en el grupo 3 (>24m). Las diferencias entre las curvas de supervivencia fueron estadísticamente significativas según la edad (<1 mes, 1-24m,>24meses), tanto en la goniotomía ($p=0,048$) como en la trabeculectomía ($p= 0,021$).

Se ajustó un modelo de regresión de COX para evaluar el fracaso de la primera cirugía (gonioto- mía o trabeculectomía). Las variables que se incluyeron en el modelo fueron la edad al diagnóstico, la edad de la cirugía, la PIO al diagnóstico, la presencia de edema, la presencia de mutación del gen CYP1B1 y la presencia de mutación. Los resultados de las variables con mayor significación estadística se detallan en la Tabla 40 y 41.

Tabla 40. Resultados del análisis multivariado. Factores indicadores de fracaso de la primera goniotomía.

	HR	IC 95%	P
PIO al diagnóstico	1,03	1,01-1,06	0,01
Edema corneal	1,44	0,91-2,27	0,11

Tabla 41. Resultados del análisis multivariado. Factores indicadores de fracaso de la primera trabeculectomía.

	HR	IC 95%	P
PIO al diagnóstico	1,04	0,99-1,11	0,10
Edad al diagnóstico			
>1 mes vs. <1 mes	0,90	0,26-3,04	0,87
>24m vs. <1 mes	0,16	0,02-1,16	0,07

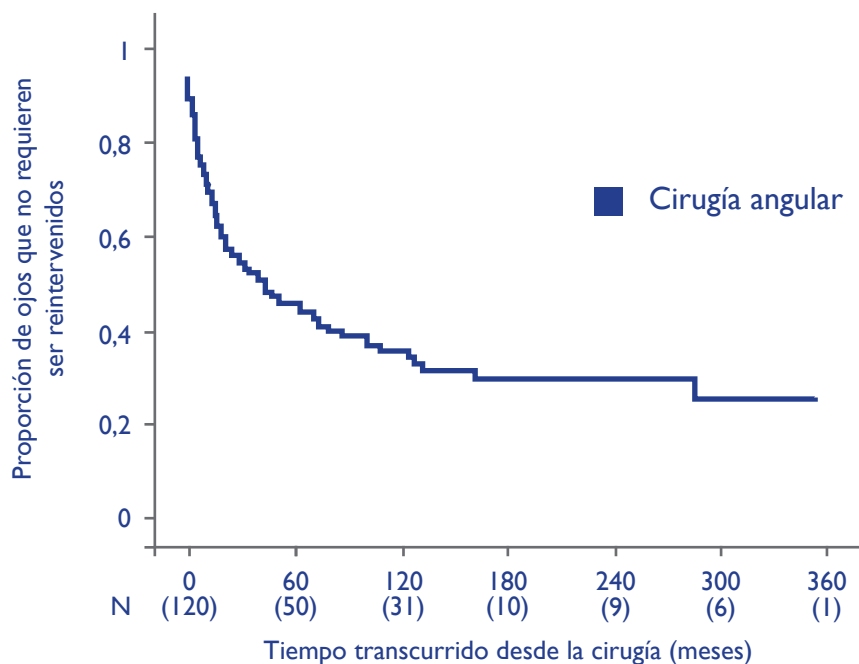
6.2. CIRUGÍA ANGULAR GLOBAL

Un total 120 ojos fueron intervenidos de cirugía angular. Se considera cirugía angular aquellos ojos que han sido intervenidos de goniotomía. La media de goniotomías por ojo fue de 2,75 (DE 0,92). Uno de los ojos que se consideró no controlado presentó un desprendimiento de retina diagnóstico 60 meses tras la cirugía.

El análisis de Kaplan Meier describe un 67,5% de control a los 12 meses y 56,4% a los 24 meses (Figura 35). El tiempo mediano de control de esta cirugía fue de 42meses (RIQ=19-100).

El éxito relativo de la cirugía angular fue del 33,33% al final de seguimiento con un total de 133me- ses (RIQ=86-228,5). 39 ojos fueron intervenidos únicamente de cirugía angular y no requirieron otras cirugías a lo largo del seguimiento.

Figura 35. Curva de supervivencia de la cirugía angular.



Tras haber analizado los factores que podrían influir sobre el éxito de la goniotomía, se han considerado tres variables que podrían influir sobre el éxito de la cirugía angular global y se detallan en la tabla 42.

Tabla 42 . Factores pronósticos de fracaso de la cirugía angular.

	HR	IC 95%	P
Edad de la primera goniotomía	1,006	0,996-1,01	0,257
Supervivencia de la primera goniotomía	0,97	0,96-0,98	<0,001
Número de goniotomías	1,73	1,35-2,22	<0,001

6.3. TRABECULECTOMÍA TRAS CIRUGÍA ANGULAR

77 ojos (63,63%) requirieron una trabeculectomía tras fracasar la cirugía angular (goniotomía). Del total de ojos intervenidos, 21 presentaban una goniotomía previa, 22 ojos 2 goniotomías, 30 ojos 3 goniotomías y 4 ojos habían recibido 4 goniotomías. La media de cirugías previas fue de 2,34 (DE 0,86).

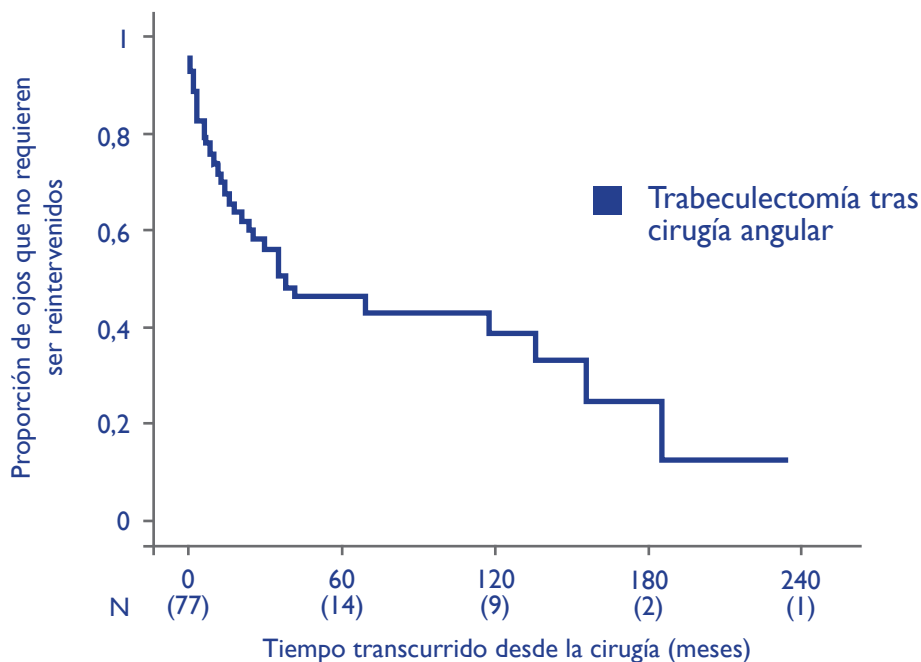
La edad mediana de esta cirugía fue de 33m (RIQ=16,5-62,5). Y el seguimiento mediano de esta cirugía fue de 168 (RIQ=123-324).

La PIO previa a la cirugía fue 25,72 mmHg (DE 4,24). El 72,72% de los ojos estaban utilizando alguna medicación hipotensora. El número de colirios utilizado fue 1,21 (DE 1,10). La PIO postquirúrgica fue de 14,80 (DE 4,71). Con un porcentaje de descenso de 42,25% (DE 20,74).

A continuación se encuentran representadas las curvas de supervivencia de esta cirugía tanto sin el uso de fármacos (Figura 36) como incluyendo el uso de fármacos (Figura 37). La tasa de éxito absoluto a los 12 meses fue del 70,4%, y 59,9% a los 24 meses. La tasa de éxito relativo a los 12 meses fue del 82,1%, y 76,4% a los 24 meses. El 64,78 % (n=46) utilizó algún colirio hipotensor tras esta cirugía, con una media de 0,78 (DE 0,76) colirios.

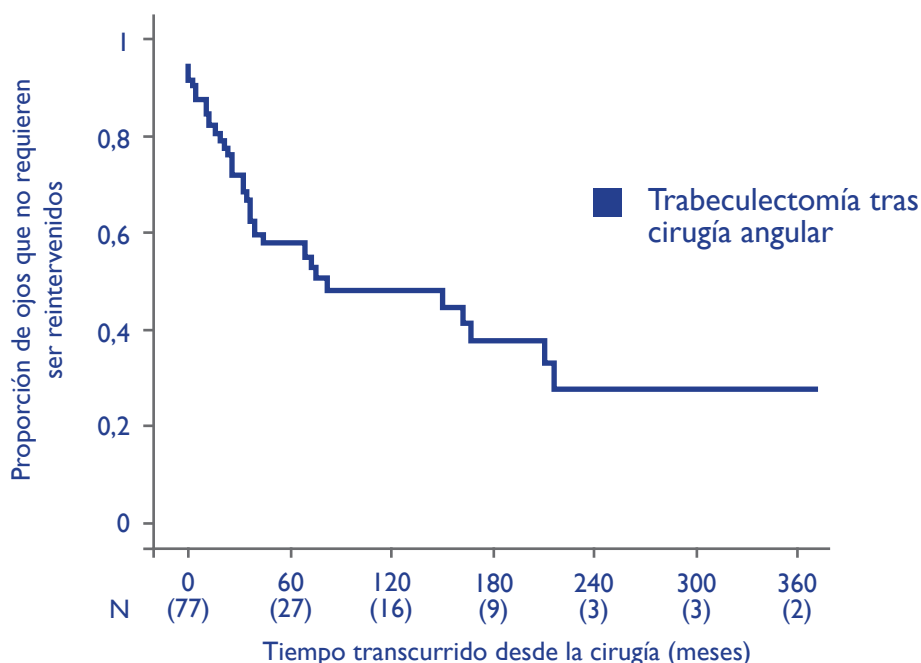
El tiempo mediano de control tras esta trabeculectomía sin fármacos fue 38m (RIQ: 10-156) e incluyendo el uso de fármacos, el tiempo mediano de control fue 82m (RIQ: 24-180,83).

Figura 36. Curva de supervivencia de la trabeculectomía sin fármacos, tras haber sido intervenido previamente de cirugía angular (al menos una goniotomía).



140

Figura 37. Curva de supervivencia global de la trabeculectomía tras haber sido intervenido previamente de cirugía angular (al menos una goniotomía).



39 ojos (50,64%) se mantuvieron bien controlados tras esta cirugía hasta el final del seguimiento. Tras esta cirugía, 5 ojos (6,4%) presentaron alguna complicación (hipema (n=2), endoftalmitis (n=1), desprendimiento coroideo (n=1) y hemovítreo (n=1)). Cabe destacar que un paciente después de esta cirugía tuvo que ser reintervenido a consecuencia de un traumatismo.

Se analizó el posible efecto de las variables que consideramos más significativas sobre la supervivencia (éxito relativo) de la trabeculectomía tras fracasar la cirugía angular, utilizando el análisis de regresión de Cox. Los resultados se detallan en la tabla 43.

Tabla 43. Factores pronósticos sobre el éxito relativo de la trabeculectomía tras fracasar la cirugía angular:

	HR	IC 95%	P*
Edad de la cirugía	0,99	0,98-1,001	0,05
Edad al diagnóstico del GCP	0,98	0,96-1,004	0,065
>1 mes vs <1 mes	0,657	0,282-1,53	0,79
>12 meses vs <12m	0,481	0,135-1,71	0,486
PIO previa a la cirugía	1,007	0,93-1,086	0,85
Número de colirios empleados previos a la cirugía	0,90	0,65-1,25	0,53
Complicaciones	7,507	2,68-21,026	0,001
Número de goniotomías previas	1,03	0,73-1,46	0,85
Tiempo de control mediante la cirugía angular previa	0,99 1,37	0,98-1,004 0,68-2,77	0,23 0,384
Mutación gen <i>CYP1B1</i>			
2 alelos	1,68	0,76-3,73	0,18
1 alelo	0,53	0,07-3,96	0,46

p*

Se ajustó un modelo de regresión de COX para evaluar el fracaso de esta cirugía incluyendo las siguientes variables: edad al diagnóstico, la edad de la cirugía, la presencia de complicaciones y la presencia de mutación. Los resultados de las variables con mayor significación estadística se detallan en la Tabla 44.

Tabla 44. Resultados del análisis multivariado. Análisis de los factores predictores de fracaso de la trabeculectomía tras fracasar la cirugía angular:

	HR	IC 95%	P
Edad al diagnóstico	1,00	0,97-1,02	0,92
Edad de la cirugía	0,99	0,98-0,99	0,23
Presencia de complicaciones	7,50	2,68-21,02	<0,001
Presencia de mutación (2 alelos)	1,47	0,67-3,23	0,32

6.4. TRABECULECTOMÍA TRAS FRACASAR UNA TRABECULECTOMÍA PREVIA

20 ojos fueron reintervenidos de una segunda trabeculectomía. Del total 5/20 habían recibido alguna goniotomía previa y la primera trabeculectomía fracasada. Los 14/20 restantes únicamente una trabeculectomía previa.

La edad mediana de esta cirugía fue de 14m (RIQ=6-60). El seguimiento mediano de esta cirugía fue de 204 meses (RIQ= 108-324).

La PIO previa a la cirugía fue de 27,70 mmHg (DE 4,14). El número medio de colirios utilizado antes de la cirugía fue de 0,88 (DE 0,78). La PIO tras la cirugía fue de 19,47mmHg (DE 6,50) con un porcentaje de descenso del 31,12% (DE 22,18).

Las curvas de supervivencia de esta cirugía con y sin el uso de fármacos se representan a continuación (Figura 38 y 39). Se obtuvo una tasa de éxito absoluto del 38,5 % a los 6 meses y un 27,5% a los 12 meses y una tasa de éxito relativo del 40% a los 6 meses y un 30% a los 12 meses. La supervivencia de esta cirugía sin el uso de fármacos fue de meses 3(0-20) e incluyendo el uso de fármacos 6 (2-20).

El 85 % (n=17) utilizó algún colirio tras esta cirugía con una media de 2(DE 0,54) colirios. Al final del seguimiento sólo 1/20 (5%) se mantuvo bien controlado con esta cirugía.

En solo en n=1 de los ojos intervenidos (5%) se reportó una complicación no grave (hipema).

142

Figura 38. Curva de supervivencia sin uso de fármacos de la trabeculectomía tras haber fracasado una trabeculectomía previa.

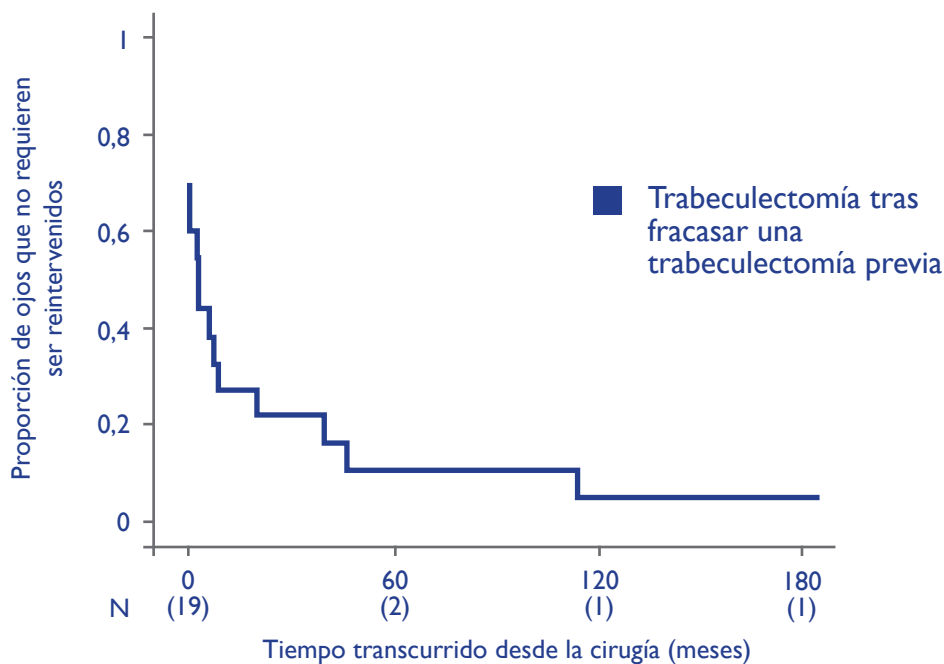
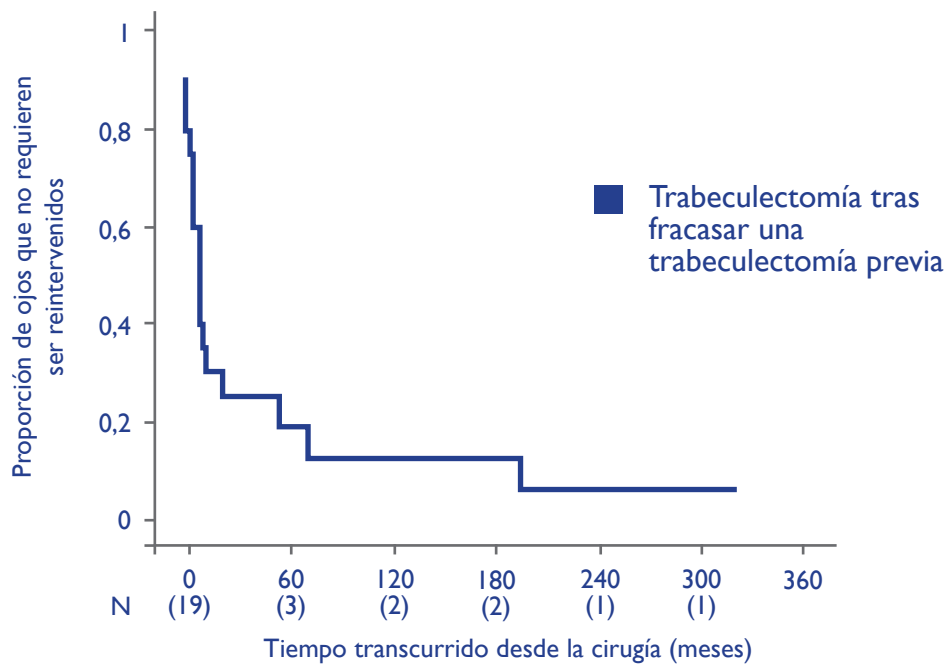


Figura 39. Curva de supervivencia global de la trabeculectomía tras haber fracasado una trabeculectomía previa.



A pesar del escaso número de ojos que fueron intervenidos de una segunda trabeculectomía, se han analizado los posibles factores pronósticos que podrían influir en el fracaso de esta cirugía (Tabla 45).

Tabla 45. Factores pronósticos de fracaso de la trabeculectomía tras fracasar una trabeculectomía previa.

	HR	IC 95%	P*
Edad de la cirugía	0,995	0,988-1,003	0,195
Edad diagnóstico	0,74	0,53-1,02	0,002
Grupos de edad			
>1 vs <1 mes	0,15	0,01-1,21	0,15
>24 meses vs <1 mes	0,001	-	0,05
PIO previa a la cirugía	1,28	1,07-1,53	0,003
Número de coliros previos a la cirugía	1,245	0,612-2,53	0,54
Número de cirugías previas	0,03	0,00-16,29	0,22
Tiempo de control con la trabeculectomía previa	0,993	0,98-1,00	0,021
Complicaciones	2,27	0,27-18,50	0,48
Mutación gen <i>CYP11B1</i>	5,18	0,67-39,66	0,044
2 alelos	9,47	0,84-105,901	0,40
1 alelo	1,33	0,08-22,10	0,31

Se ajustó un modelo de regresión de COX para evaluar el fracaso de esta cirugía incluyendo las siguientes variables: edad al diagnóstico, la edad de la cirugía, la PIO previa, el tiempo de control de la primera trabeculectomía y la presencia de mutación.

Los resultados de las variables con mayor significación estadística se detallan en la Tabla 46.

Tabla 46. Análisis multivariado. Factores predictores de fracaso de la trabeculectomía tras fracasar una trabeculectomía previa.

	HR	IC 95%	P
Edad-diagnóstico	0,16	0,01-1,83	0,14
Edad-cirugía	1,00	0,98-1,02	0,34
PIO previa	1,27	1,06-1,52	0,006
Presencia de mutación (2 alelos)	1,35	0,04-38,35	0,85

6.5. GONIOTOMÍA TRAS TRABECULECTOMÍA

20 ojos fueron intervenidos de goniotomía tras haber fracasado una trabeculectomía previa.

144

La edad mediana de esta cirugía fue de 13m (RIQ 4-18). El seguimiento mediano de esta cirugía fue de meses 10 meses (RIQ 4-10).

La PIO previa a la cirugía fue de 25 mmHg (DE 6,18). El número medio de colirios utilizado antes de la cirugía fue de 0,95 (DE 1,05). La PIO tras la cirugía fue de 19,21mmHg (DE 4,57) con un porcentaje de descenso del 25,50% (DE 28,48).

Las curvas de supervivencia de esta cirugía con y sin el uso de fármacos se representan a continuación (Figura 40 y 41). Se obtuvo una tasa de éxito absoluto del 44,6 % a los 6 meses y una tasa de éxito relativo del 51,9 % a los 6 meses. La supervivencia de esta cirugía sin el uso de fármacos fue de meses 5(3-10) e incluyendo el uso de fármacos 11 (5-62).

El 65% (13/20) utilizó algún colirio tras esta cirugía con una media de 0,8 (DE0,69) colirios.

Al final del seguimiento el 40% (8/20) se mantuvo bien controlado con esta cirugía y no requirió ser reintervenido. Dos ojos presentaron alguna complicación al final del seguimiento, considerada sin gravedad: hipema (n=2).

Figura 40. Curva de supervivencia sin fármacos de la goniotomía tras trabeculectomía.

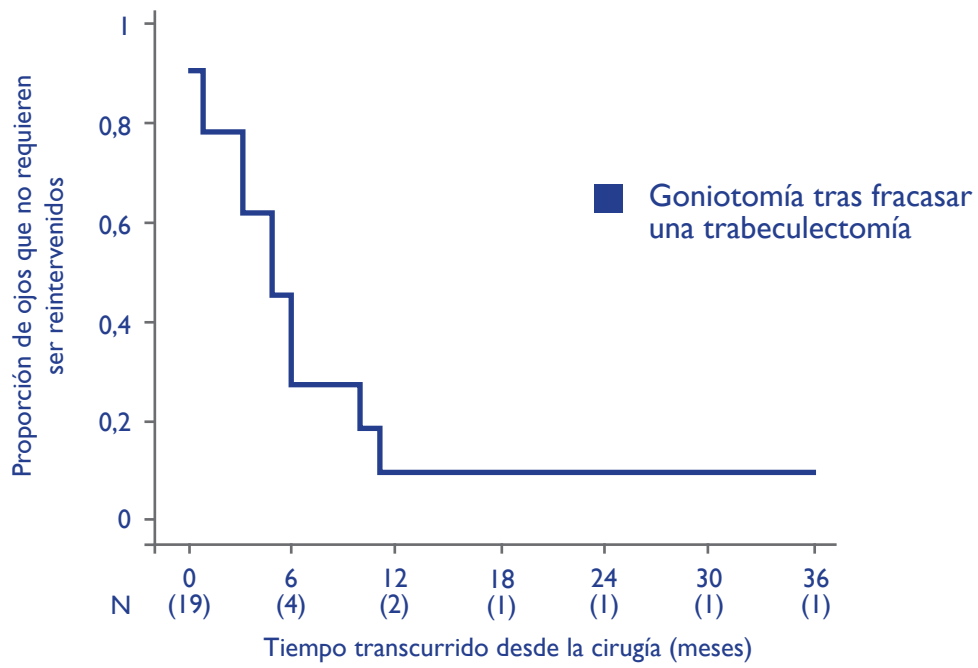
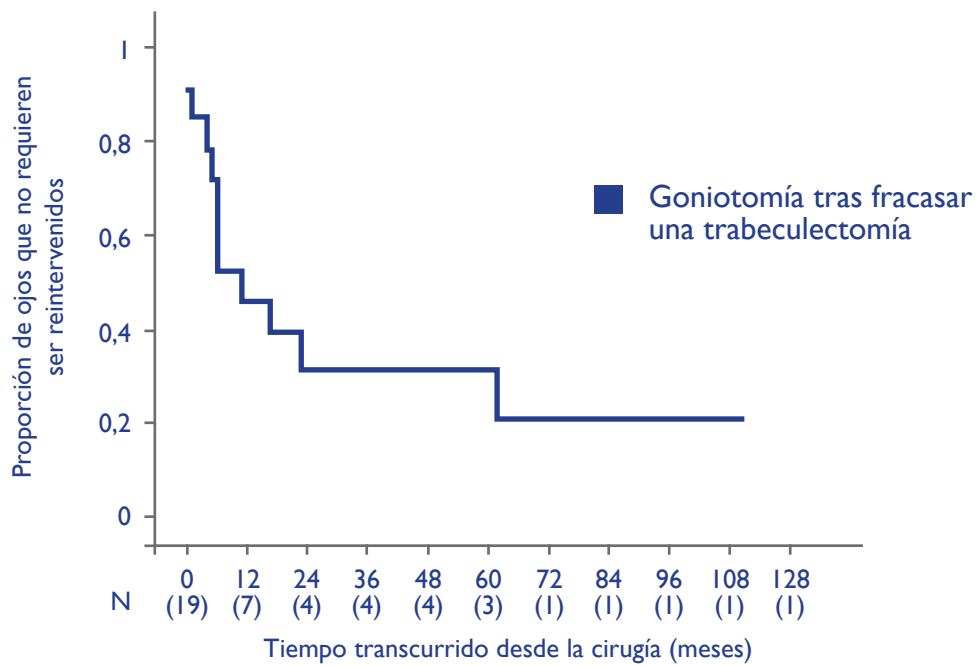


Figura 41. Curva de supervivencia global de la goniotomía tras trabeculectomía.



A pesar del escaso número de ojos que precisaron esta cirugía se analizaron aquellos factores que a priori se consideró que podrían incrementar el riesgo de fracaso (Tabla 47).

Tabla 46. Factores predictores de fracaso de la goniotomía tras fracasar una trabeculectomía previa.

	HR	IC 95%	P
Edad de la cirugía	0,993	0,972-1,014	0,461
Edad al diagnóstico	0,488	0,166-1,430	0,011
>1mes vs <1mes	0,027	0,00-13,22	0,019
>24m vs <24m	0,028	0,00-1077,26	0,01
PIO previa a la cirugía	1,024	0,924-1,134	0,648
Número de colirios previos a la cirugía	1,208	0,649-2,25	0,549
Edema corneal al diagnóstico del GCP	0,896	0,188-4,26	0,89055
Supervivencia de la trabeculectomía previa	0,996	0,967-1,026	0,770
Complicaciones	6,27	1,04-37,81	0,072
Mutación gen <i>CYP1B1</i> (2 alelos)	26,86	0,014-53,207	0,076

El escaso número de ojos que recibieron esta cirugía impidió que se pudiera ajustar un modelo de regresión de COX para evaluar el efecto de aquellas variables más significativas.

6.6. DISPOSITIVO DE DRENAJE VALVULAR

Un total de 43 ojos fueron intervenidos con válvula de Ahmed pero 7 de ellos no fueron seguidos en nuestro centro. Se analizaron un total de 36/188ojos (19,14%) que fueron intervenidos de dispositivo valvular (válvula de Ahmed) con un total de 43meses (RIQ=24-82) de seguimiento. La edad mediana de la cirugía fue de 109 meses (RIQ=75-153). Presentaban un promedio de 1,54 (DE 1,14) goniotomías previas y de 2,54 (DE 1,01) trabeculectomías previas.

La PIO previa a la cirugía fue de 28,13mmHg (DE 3,68). El 72,22% de los ojos intervenido estaba utilizando algún colirio hipotensor. La media de colirios utilizados era de 2,14 (DE 0,85). La PIO tras la cirugía fue de 14,16mmHg (DE 6,29); observándose un porcentaje de descenso del 47,98% (DE 25,32).

Las dos curvas de supervivencia que se detallan a continuación representan el éxito absoluto (sin fármacos) (Figura 42) y relativo (incluyendo los que precisan fármacos para su control) (Figura 43). El análisis de Kaplan Meier muestra una tasa de éxito absoluto de la primera válvula de Ahmed del 49,7% a los 12 meses y de 33,2% a los 24 meses. El éxito relativo de la cirugía incluyendo el uso de colirios es del 60% a 12 meses y 49,4% a 24 meses. 66,66% (24/36) de los ojos precisaron algún colirio durante el seguimiento de la cirugía con una media de 1,32 (DE1,34) colirios.

La supervivencia mediana de la válvula de Ahmed en nuestra serie fue de 19meses (RIQ 2-40) si no consideramos el uso de fármacos. Incluyendo el uso de fármacos fue de 24 meses ((RIQ 8-80). El 47,22% (17/36) se mantuvieron controlados durante todo el seguimiento sin necesitar nuevas reintervenciones.

Figura 42. Curva de supervivencia de Kaplan Meier del primer DDG (Ahmed) (sin uso de fármacos).

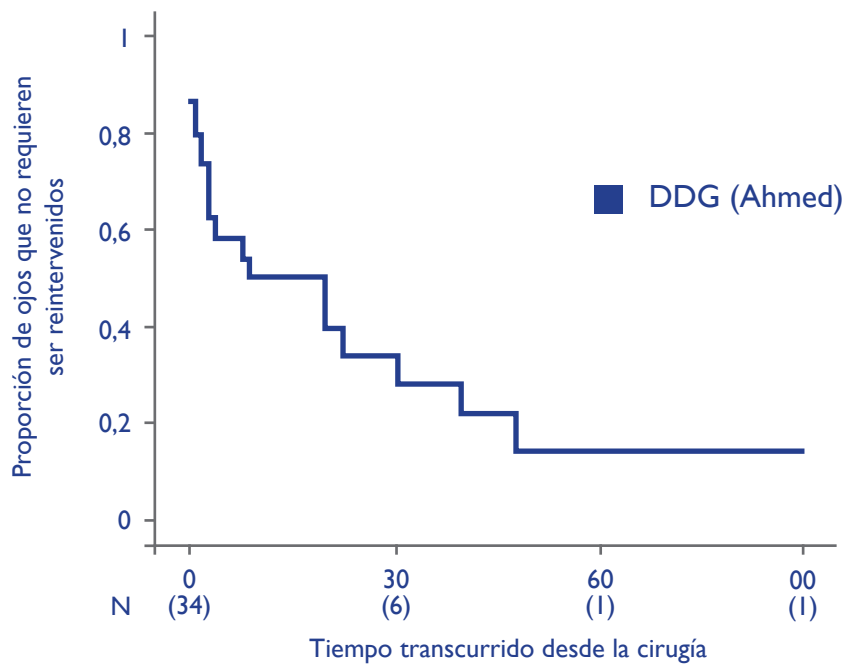
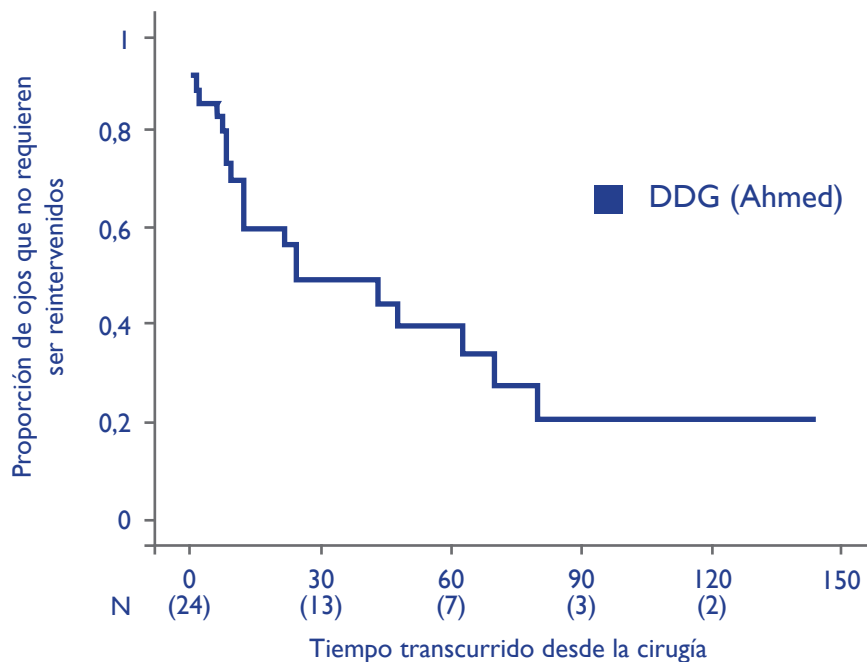


Figura 43. Curva de supervivencia global del primer dispositivo valvular Ahmed.



En el 38,88% (14 ojos) hubo alguna complicación: dehiscencia de la conjuntiva (n=2), malposición/migración del tubo y recolocación (n=4), hipema significativo (n=2), endoftalmitis (n=1), hemovitrío (n=1), ptisis (n=1), desprendimiento de retina (n=1), catarata postquirúrgica (n=1), fallo del dispositivo y recambio de implante (n=1).

Se analizó el posible efecto de las variables que consideramos más significativas sobre la supervivencia (éxito relativo) del primer dispositivo de drenaje valvular utilizando el análisis de regresión de Cox. No se detectó significación estadística en ninguna de las variables. Los resultados se detallan en la tabla 48.

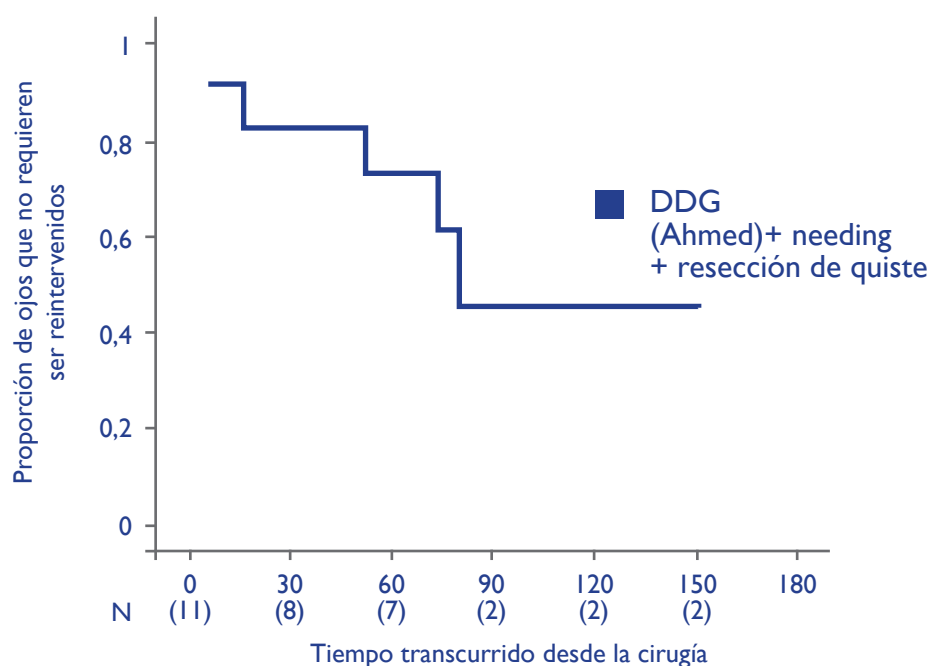
Tabla 48. Factores predictores de fracaso del DDG.

	HR	IC 95%	P
Edad de la cirugía	1,001	0,996-1,007	0,608
Edad al diagnóstico	1,001	0,978-1,024	0,954
>1mes vs. <1mes	1,19	0,33-4,28	0,790
>24 meses vs. <1mes	1,16	0,15-8,96	0,899
PIO previa a la cirugía	0,943	0,839-1,060	0,323
Número colirios previos a la cirugía	1,277	0,720-2,268	0,400
Complicaciones de la cirugía	1,113	0,452-2,74	0,817
Goniotomías previas	0,826	0,570-1,196	0,305
Trabeculectomías previas	0,779	0,532-1,142	0,201
Tiempo de control	1,002	0,995-1,009	0,52
con las cirugías previas			
Presencia de mutación en el gen <i>CYP11B1</i>	0,86	0,28-2,66	0,804
2 alelos	0,93	0,26-2,69	0,89
1 alelo	-	-	-

El 30,55% (11 ojos) fueron reintervenidos de needling y/o resección de quiste. Si consideramos el éxito global de la primera válvula incluyendo los que recibieron needling y/o resección de quiste, este se ve incrementado a un 83,3% a los 12 meses y 72,9% a los 24 meses (Figura 44). Tras needling/resección de quiste, la supervivencia global de este dispositivo aumenta al 63,88% al final del seguimiento. Y la supervivencia mediana de la válvula se ve incrementada a 80 meses (RIQ 53-132). El 13,88% (5ojos) requirieron una segunda válvula de Ahmed (nasal superior).

148

Figura 44. Curva de la supervivencia del DDG (tras needling o resección de quiste).



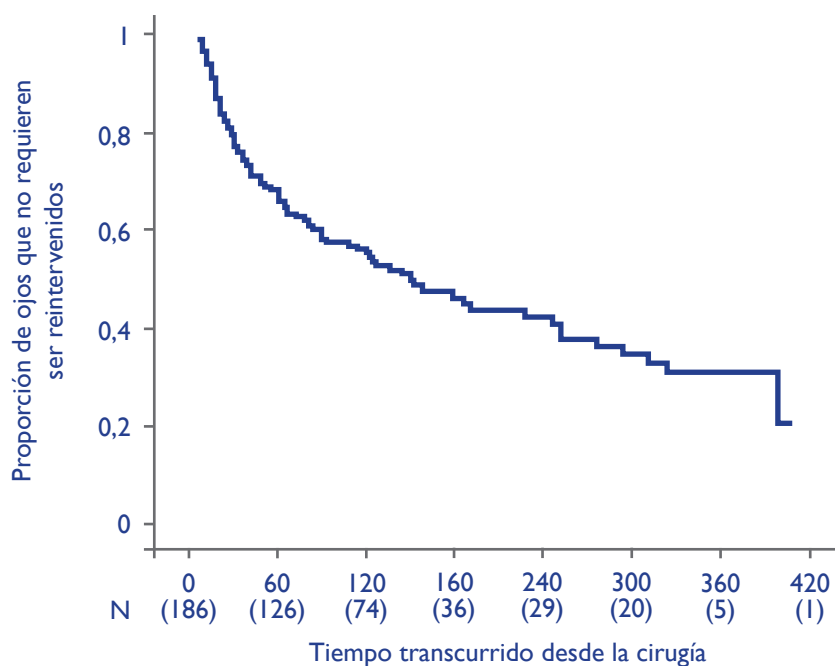
6.7. INDICADORES DE RIESGO DE MAYOR REQUERIMIENTO DE CIRUGÍAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Para evaluar el riesgo de un mayor requerimiento de cirugías a lo largo del seguimiento se consideró el tiempo hasta la cuarta cirugía (número de cirugías mediano en nuestra serie). Se analizó mediante una curva de supervivencia evaluando el requerimiento o no de la cuarta cirugía.

El número mediano de cirugías antiglaucomatosas requeridas al final del seguimiento fue de 4 ([IQR] 2-5; rango 1-10). La curva de supervivencia que se detalla a continuación (Figura 45) expresa el tiempo hasta el requerimiento de la cuarta cirugía. Este valor nos informa indirectamente de la rapidez con la que son intervenidos y del intervalo entre las cirugías.

El tiempo mediano hasta la cuarta cirugía fue de 150 meses (RIQ 36-399). El 3,2% requirió la cuarta cirugía antes del primer año de seguimiento, el 17,6% antes del segundo año, el 25,6% antes del tercer año, el 29,3% antes del cuarto año y el 32% antes del quinto.

Figura 45. Curva de supervivencia. Tiempo hasta el número mediano de cirugías requeridas (cuarta cirugía).



Se analizaron aquellos factores posibles que podrían favorecer el requerimiento de la cuarta cirugía en menos tiempo y por tanto mayor frecuencia de cirugías. Los resultados del análisis se expresan en la tabla 49.

Tabla 49. Factores asociados a un mayor requerimiento de cirugías/ menor tiempo durante el seguimiento.

	HR	IC 95%	P*
Edad diagnóstico	0,977	0,95-0,99	0,001
Grupo de edad			
>1mes vs <1mes	0,52	0,35-0,78	0,001
>24 meses vs <1m	0,210	0,07-0,58	<0,001
Ausencia de edema al diagnóstico	0,38	0,22-0,65	0,001
Ausencia de leucoma	0,46	0,28-0,75	0,004
PIO al diagnóstico	1,01	0,99-1,041	0,24
Longitud axial al diagnóstico	1,01	0,92-1,12	0,705
Diámetro corneal al diagnóstico	1,04	0,894-1,22	0,56
E/P al diagnóstico	2,78	0,91-8,45	0,069
Paquimetría al diagnóstico	0,994	0,98-1,001	0,091
1ª cirugía: TBC vs goniotomía	1,33	0,851-2,104	0,205
Mutación gen <i>CYP1B1</i>	1,30	0,87-1,92	0,19
2 alelos	5,53	1,62-18,87	0,006
1 alelo	3,34	1,01-11,01	0,05

*P<0,05

150

Se ajustó un modelo de regresión de COX para evaluar el fracaso de esta cirugía incluyendo las siguientes variables al diagnóstico: edad, la PIO, la presencia de edema y leucoma. También se incluyó la presencia de mutación.

Los resultados de las variables con mayor significación estadística se detallan en la Tabla 50.

Tabla 50. Resultados del análisis multivariado. Factores de riesgo asociados a mayor requerimiento quirúrgico.

	HR	IC 95%	P
PIO al diagnóstico	1,02	0,99-1,05	0,13
Edad al diagnóstico			
>1mes vs. <1mes	0,82	0,42-1,60	0,57
>24meses vs <1m	0,33	0,10-1,03	0,05
Presencia de edema corneal	2,16	1,23-3,79	0,007
Presencia de mutación (2 alelos)	4,16	1,28 -14,28	0,01

■ 7. PRONÓSTICO VISUAL

Se evaluó el potencial visual al final de seguimiento en cada uno de los ojos. De los 188 ojos que participaron en el estudio, se pudo evaluar la agudeza visual final en 184 ojos.

En 151 ojos fue posible recoger la AV final mediante escala decimal y la media fue 0,41 (DE 0,36). El 25,82% (39 ojos) presentaron una AV <0,1 al final del seguimiento. El 35,76 % (54 ojos) entre 0,1 y 0,5. Y el 38,41 % (58 ojos) presentaron una AV >0,5.

69 ojos (37,5%) presentaron una peor agudeza visual (<0,1) de los cuales el 9,2% (n=17) fueron considerados pérdidas a lo largo del seguimiento. El 1,6% (n=3) se encontraban en NPL y el 7,15% (n=13) presentaban una AV de PL. Un 60,86% del total (112 ojos) presentaron una AV >0,1. Las diferencias por grupos de edad al diagnóstico del GCP, se reflejan en las tablas 51, 52 y 53.

El defecto refractivo al final del seguimiento fue -5,35 D (DE 5,83) y se pudo evaluar en 130 ojos. En el resto no fue posible por la presencia de opacidad corneal severa y leucoma. Existe una gran variabilidad en el defecto refractivo al final del seguimiento en toda la serie en un rango de -25D a +5,00D. El 78,5% (102 ojos) presentaron un equivalente esférico al final del seguimiento negativo. Los detalles por grupos de edad al diagnóstico se reflejan en la tabla 52.

Tabla 51. Pérdidas al final del seguimiento y agudezas visuales menor a contar dedos (amaurosis y percepción de luz).

	Pérdidas % (ojos)	NPL/PL % (ojos)
Grupo 1 (n= 63)	15,9% (10)	17,5% (11)
Grupo 2 (n= 108)	6,7% (7)	3,9% (4)
Grupo 3 (n= 17)	0% (0)	5,9% (1)
P*	0,01	0,007

*Chi cuadrado

Tabla 52. Resultados de la agudeza visual media registrada mediante el test de Snellen y defecto refractivo distribuido por edades.

	AV final Media (DE)	ES final Media (DE)
Grupo 1 (n=)	0,22 (0,24)	-6,99 (7,76)
Grupo 2 (n=)	0,51 (0,37)	-5,08(5,22)
Grupo 3 (n=)	0,42 (0,35)	-4,15(4,49)
P	<0,001*	0,21*

*ANOVA

+Chi cuadrado

Tabla 53. Distribución por edades de los pacientes que presentaron una agudeza visual valorable mediante el test de Snellen.

	AV <0,1 % (ojos)	AV 0,1-0,5 % (ojos)	AV >0,5 % (ojos)
Grupo 1 (n= 42)	42,85% (18)	45,23%(19)	11,90%(5)
Grupo 2 (n= 93)	20,43% (19)	27,95% (26)	51,61%(48)
Grupo 3 (n= 16)	1,9 (2)	56,25% (9)	31,25% (5)
P*	0,02		

+Chi cuadrado

Al evaluar las diferencias entre la AV final de ojos derechos e izquierdos de los pacientes afectados de GCP bilateral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,354$).

Se analizaron los valores DM y LV del campo visual Octopus al final del seguimiento. Fue posible realizar esta prueba en 139 ojos (73,93%). El defecto DM fue 9,90 ([IQR] 4,30-16,80; 0-29). Y el defecto LV fue 22,8([IQR] 10,5-36,7; rango 0,6-122,9).

Se analizaron las diferencias entre los grupos según la edad al diagnóstico (Tabla 54) y se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado de la DM entre los grupos ($p=0,032$) y no se observaron sin embargo en el LV ($p=0,19$).

Tabla 54. Resultados del campo visual al final del seguimiento en los diferentes grupos.

	DM final Mediana (IQR)	LV final Mediana (IQR)
Grupo 1 (n= 34)	13,65 (6,03-20,13)	25,65(11,8-35)
Grupo 2 (n= 90)	8,20(3,58-14,68; 0-26)	22,6(9,6-35,37)
Grupo 3 (n= 15)	14,2 (5,90-21)	36,1(11,9-52,9)
p*	0,032	0,19

*Test de la mediana

Se recogieron aquellas variables que aun no estando relacionadas con el glaucoma podrían influir sobre el potencial visual final. El 13,3% de los ojos (25) fueron intervenidos de cirugía de catarata al final del seguimiento. El 15,4% fueron tratados de ambliopía (29 ojos). La presencia de nistagmo se detectó en el 9,6% (18 ojos). Se describió estrabismo en el 14,4% de los ojos (29 ojos). El estrabismo más frecuente fue la exotropía (18 ojos) frente a la endotropía (11 ojos).

Mediante el test de Pearson correlacionamos entre sí los parámetros evaluados al final del seguimiento de cada ojo: PIO, diámetro corneal, longitud axial, relación E/P, agudeza visual. Los resultados se muestran en la tabla 55. La mejor correlación ($p=0,599$) se encontró entre el diámetro corneal y la longitud axial.

Tabla 55. Coeficientes de correlación entre las variables analizadas.

	Edad final	PIO	D.C.	Longitud axial	E/P	CCT	AV	ES
Edad final	1	0,071	0,206	0,055	-0,046	0,238*	0,114	0,117
PIO	0,071	1	0,030	0,186	0,004	0,271*	-0,004	-0,202*
Diámetro horizontal	0,206	0,030	1	0,599*	0,319*	-0,298*	-0,264	-0,35*
Longitud axial	0,055	0,186	0,599*	1	0,444*	0,283*	-0,332*	-0,60*
E/P	-0,046	0,004	0,319*	0,444	1	-0,064	-0,324*	-0,34*
CCT	0,238*	0,271*	-0,298*	0,283*	0,064	1	-0,247*	-0,14*
AV	0,114	-0,004	-0,264	-0,332*	-0,324*	-0,247*	1	0,437*
ES	0,117	-0,202*	-0,35*	-0,60*	-0,34*	-0,14*	0,437*	1

*($p<0,05$)

La mejor correlación al final del seguimiento se encontró entre el ES y la longitud axial ($r=-0,60$; $p<0,001$) y entre el diámetro corneal y la longitud axial ($r=0,599$; $p<0,001$).

7.1. FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A PEOR PRONÓSTICO VISUAL

Se evaluaron las diferencias entre aquellos factores que pudieran asociarse con peor pronóstico visual ($<0,1$). Los resultados se muestran en la tabla 56 y 57.

Tabla 56. Diferencias de los criterios clínicos al diagnóstico y durante la evolución entre el grupo con peor ($<0,1$) y mejor pronóstico visual ($>0,1$) (variables cuantitativas).

	AV<0,1 Media (DE) Mediana (p25-p75)	AV>0,1 Media (DE) Mediana (p25-p75)	p
Variables al diagnóstico			
Edad al diagnóstico (meses)	1 (0,33-6)	5 (2-8)	0,102+
PIO (mmHg)	29,80 (9,02)	27,89 (6,97)	0,184*
Diámetro corneal (mm)	12,76 (1,43)	13,05 (1,29)	0,203*
Paquimetría (micras)	584,29 (62,37)	551,08 (71,49)	0,271*
Longitud axial (mm)	21,61 (2,54)	22,38 (2,06)	0,063*
E/P	0,50 (0,21)	0,53 (0,21)	0,382*
Variables al final del seguimiento			
Seguimiento (meses)	175 (97,12)	171,73 (107,41)	0,828*
PIO (mmHg)	17,02 (5,08)	16,15 (3,04)	0,175*
Colirios empleados	1,44 (1,17)	0,95 (1,10)	0,013*
Diámetro corneal (mm)	14,62 (2,20)	13,77 (0,89)	0,011*
E/P	0,66 (0,21)	0,53 (0,26)	0,041*
Longitud axial (mm)	26,87 (3,00)	25,54 (2,75)	0,042*
Paquimetría (micras)	612,35 (104,17)	554,55 (60,24)	<0,001*
DM	18,98 (5,09)	8,72 (6,80)	<0,001*
LV	33,29 (15,89)	8,72 (6,80)	0,028*
Cirugías requeridas (antiglaucomatosas)	4,56 (2,33)	3,13 (1,86)	<0,001*
Goniotomías requeridas	1,76 (1,13)	1,71 (1,12)	0,755*
Trabeculectomías	1,80 (1,29)	1,06 (0,98)	<0,001*
DDG (válvula de Ahmed)	0,58 (0,68)	0,17 (0,48)	<0,001*
Total de cirugías requeridas (incluyendo cirugías no glaucomatosas)	5,05 (2,62)	3,08 (1,90)	<0,001*

*Test ANOVA

+ Test de la mediana

Tabla 57. Diferencias de los criterios clínicos al diagnóstico y durante la evolución entre el grupo con peor (<0,1) y mejor pronóstico visual (>0,1) (variables cualitativas).

		AV<0,1 Media (DE) Mediana (p25-p75)	AV>0,1 Media (DE) Mediana (p25-p75)	P
Sexo	Hombre	54,7%	45,3%	<0,001* OR=0,60
	Mujer	23,7%	76,3%	
Edad diagnóstico	Grupo 1 (<1mes)	54,7%	45,3%	<0,001*
	Grupo 2 (>1mes-24m)	23,7%	76,3%	
	Grupo 3 (>24m)	17,6%	82,4%	
Edema al diagnóstico	Si	41%	59%	0,003 OR=3,05
	No	18,5%	81,5%	
Leucoma al diagnóstico	Si	64%	36%	0,001 OR=4,61
	No	27,8%	72,2%	
Estrabismo	Si	45,5%	54,5%	0,70* OR-
	No	31,9%	68,1%	
Nistagmo	Si	50%	50%	0,108 OR=2,21
	No	31,1%	68,9%	
Ambliopía	Si	32,1%	67,9%	0,555 OR=0,95
	No	33,1%	66,9%	
Cirugía de catarata	Si	90%	10%	0,001 OR-
	No	25,3%	74,7%	
Presentación	Unilateral	43,8%	56,3%	0,242 OR=1,66
	Bilateral	31,8%	68,2%	
Control final	Si	29,9%	70,1%	0,026 OR=0,35
	No	55%	45%	
Complicaciones	Si	25,3%	64,7%	0,55 OR=0,93
	No	33,8%	66,2%	

*Chi cuadrado

Se ajustó un modelo multivariado para evaluar aquellos factores de riesgo asociados con peor pronóstico visual. Las variables que se incluyeron en el modelo fueron: la edad, la PIO, la presencia de edema y leucoma al diagnóstico. La presencia de mutación, el número de cirugías totales y la probabilidad de control.

Los resultados de las variables con mayor significación estadística se detallan en la Tabla 58.

Tabla 58. Resultados del análisis multivariado. Factores de riesgo asociados con peor pronóstico visual.

	HR	IC 95%	P
Edad al diagnóstico	0,97	0,90-1,04	0,42
Presencia de edema	3,67	1,60-8,42	0,002
Presencia de leucoma	2,007	0,69-5,78	0,19
Cirugías totales	1,42	1,18-1,71	<0,001
Presencia de mutación <i>CYP1B1</i> (2 alelos)	3,67	1,60-8,42	0,002

■ 8. PROBABILIDAD DE CONTROL

Al final del seguimiento se evaluó la situación de control/no control y el tiempo transcurrido desde la última cirugía requerida. De los 188 ojos que se incluyeron en el estudio, 38 ojos (20,21%) no presentaron buen control al final del seguimiento.

20 ojos (10,6%) se perdieron a lo largo del seguimiento (involución). La edad mediana de la pérdida fue 87 meses ([IQR] 54-120,75; rango 3-360). El motivo más frecuente fue la ptisis tras desprendimiento de retina, que ocurrió en 8 de los 17 ojos (40%) y la ptisis tras cirugía de glaucoma en 7 ojos (35%). 2 ojos se perdieron por endoftalmitis (10%) y los otros 3 ojos restantes tras un traumatismo (15%). Del total de pérdidas, 14 ojos fueron eviscerados con la colocación de una prótesis que supone un 7,4% del grupo total (14/188).

18 ojos (9,6%) no presentaron buen control tensional al final del seguimiento de 168 meses ([IQR] 96-215). El 88,88% (16) eran bilaterales y el 11,11% (2) eran unilaterales. 150 de los 188 ojos (79,8%), presentaron buen control al final del seguimiento (seguimiento final 134 ([IQR] 82,5-223,5) con un periodo libre de cirugía medio de 69 meses ([IQR] 30-135,75). El 89,33% (134) eran bilaterales el 10,66% (16) eran unilaterales. Las diferencias entre los ojos controlados y no controlados según la edad al diagnóstico se detallan en la tabla 59.

Tabla 59. Porcentaje de ojos controlados y no controlados al final del seguimiento atendiendo a la edad al diagnóstico.

	Controlados % (ojos)	No controlados	
		Mal control tensional % (ojos)	Pérdidas % (ojos)
Grupo 1 (n= 51)	63,5% (40)	21,6% (11)	15,9% (10)
Grupo 2 (n= 100)	94,0% (94)	6% (6)	6,7% (7)
Grupo 3 (n= 17)	94,1% (16)	5,9% (1)	0% (0)
P*	0,07	0,02	0,01

155

Las diferencias clínicas entre los ojos que presentan un buen control frente a los que no, al final del seguimiento se muestran en la tabla 60, 61 y 62.

Tabla 60. Características clínicas al final del seguimiento en el grupo de casos controlados y no controlados.

	Edad final Mediana (IQR)	PIO Media (DE)	% ojos con colirios	Nº colirios Media (DE)
Control	134 (82,5-223,5)	15,56 (2,54)	51,67%	1 (1,17)
No control	168 (96-215,75)	24,11 (3,81)	83,33%	1,94 (1,05)
P*	0,443*	<0,001**	0,002+	<0,001**

*test de la mediana

**ANOVA

+Chi cuadrado

Tabla 61. Características clínicas al final del seguimiento en el grupo de casos controlados y no controlados.

	D.C. Media (DE)	Longitud axial Media (DE)	E/P Media (DE)	Paquimetría Media (DE)
Control	13,93 (1,44)	25,57 (2,84)	0,55 (0,26)	564,11 (78,58)
No control	14,5 (1,09)	27,35 (2,70)	0,74 (0,19)	588,36 (69,91)
p*	0,276	0,161	0,209	0,777

*ANOVA

Tabla 62. Presencia de mutación del gen *CYP11B* en el grupo de controlados y no controlados.

	Presencia de mutación en el gen <i>CYP11B</i> % (n)
Control (n=150)	35,33% (53)
No control (n=18)	72,22% (13)
p*	0,014

*Chi cuadrado

Las diferencias en cuanto al potencial visual en los ojos controlados y no controlados al final del seguimiento se describen en la tabla 63 (considerando aquellos en los que fue posible la medición en escala decimal). Los resultados obtenidos del campo visual (DM y LV) al final del seguimiento se detallan en la tabla 64.

Tabla 63. Agudeza visual al final del seguimiento en el grupo de casos controlados y no controlados.

	AV final Media (DE)	AV <0,1 % (ojos)	AV 0,1-0,5 % (ojos)	AV >0,5 % (ojos)
Control (n=139)	0,42 (0,36)	25,89%(36)	34,53% (48)	39,56% (55)
No control (n=12)	0,33 (0,31)	25%(3)	50%(6)	25%(3)
p*	0,16*	0,567 ⁺		

*ANOVA

+Chi-cuadrado

Tabla 64. Parámetros del campo visual al final del seguimiento en el grupo de casos controlados y no controlados (DM y LV).

	DM Media (DE)	LV Media (DE)
Control (n=139)	10,95 (7,7)	26,18 (20,12)
No control (n=12)	11,73 (7,4)	26,9 (23,8)
p*	0,725	0,761

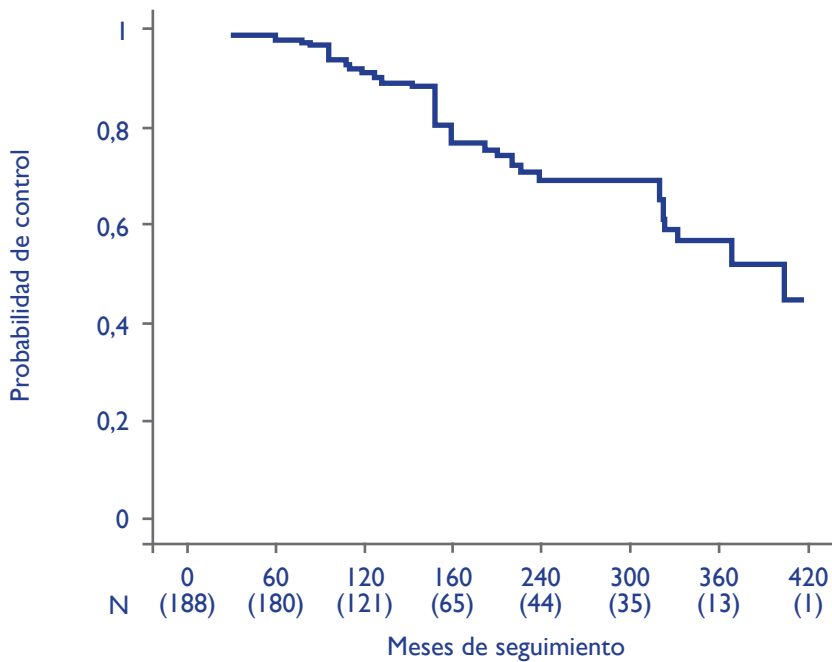
*ANOVA

El número de cirugías que se requirieron para alcanzar el buen control (n=148) al final del seguimiento, fue una mediana de 3 ([IQR] 1-3): 1 única goniotomía en 27 ojos (18,24%), 2 goniotomías 6 ojos (4,05%) y 3 goniotomías en 5 ojos (3,37%). 1 única trabeculectomía en 10 ojos (6,75%). 69 ojos requirieron la combinación de goniotomías y trabeculectomías (46,62%). Y 30 ojos requirieron la combinación de las previas y válvula (20,27%). La media de cirugías requeridas al final del seguimiento en el grupo de los no controlados fue 4 ([IQR] 2-5; rango 2-10), con diferencias significativas respecto al no control (p=0,03).

Al evaluar las diferencias de controlados/no controlados entre ojos derechos e izquierdos pertenecientes a los GCP bilaterales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,504).

A continuación se muestra la curva de supervivencia que representa aquellos ojos que lograron buen control a lo largo del seguimiento (Figura 46).

Figura 46. Probabilidad de control a lo largo del seguimiento.



La probabilidad de control a los 60 meses fue del 98,90%, a los 90 meses fue del 97,70%, a los 120 meses fue del 91,90%. A los 240 meses fue del 69,80%. Y los 360 meses del 56,90%.

La mediana de seguimiento del total de ojos analizados fue de 144 meses y la probabilidad de control al final del seguimiento del 89%.

8.1. FACTORES PRONÓSTICOS DE MAL CONTROL

Se estudiaron aquellas variables al diagnóstico que pudieran comportarse como factores pronósticos asociados con mejor o peor control. Las variables analizadas se describen detalladamente en la tabla 65.

Tabla 65. Factores pronósticos de mal control al final del seguimiento.

	HR	IC 95%	p
Factores al diagnóstico			
Edad al diagnóstico	0,94	0,87-1,01	0,001
>1mes vs <1mes	0,47	0,24-0,92	0,08
<24meses vs <1mes	0,13	0,01-0,98	0,08
Sexo	0,84	0,43-1,62	0,69
GCP unilaterales vs bilaterales	0,71	0,17-2,96	0,62
PIO al diagnóstico	1,02	0,98-1,06	0,18
E/P inicial	3,16	0,39-25,45	0,27
Longitud axial inicial	0,96	0,82-1,11	0,594
Paquimetría al diagnóstico	1,002	0,98-1,02	0,838
Diámetro horizontal	0,76	0,60-0,98	0,037
Edema corneal	3,12	1,21-8,04	0,007
Leucoma	3,93	1,96-7,87	0,001
Otros factores			
Cirugías totales de glaucoma	1,21	1,06-1,37	0,005
Total de trabeculectomías	1,28	1,02-1,61	0,034
Total de goniectomías	1,33	0,98-1,81	0,06
Válvula de Ahmed	1,27	0,77-2,09	0,35
Presencia de mutación (CYP1B1)	2,13	1,01-4,31	0,029
2 alelos	2,81	1,33-5,95	0,020
1 alelo	0,50	0,06-3,96	

Se ajustó un modelo de regresión de COX para evaluar la probabilidad de control incluyendo las siguientes variables: edad al diagnóstico, la PIO al diagnóstico, la presencia de edema, la presencia de leucoma, diámetro corneal al diagnóstico, la presencia de mutación y cirugías de glaucoma.

Los resultados de las variables con mayor significación estadística se detallan en la Tabla 66.

Tabla 66. Resultados del análisis multivariado. Indicadores de riesgo de peor control.

	HR	IC 95%	P*
Edad al diagnóstico			
>1mes vs <1mes	0,99	0,36-3,39	0,84
>24m vs <1mes	0,21	0,02-1,77	0,15
PIO al diagnóstico	1,04	0,99-1,09	0,10
Edema al diagnóstico	1,66	0,58-4,72	0,34
Presencia de mutación (2 alelos) (CYP1B1)	2,70	1,25-5,88	0,01

*p<0,05

DISCUSIÓN

■ I. DATOS DEMOGRÁFICOS

La serie global presentada en esta tesis incluye un total de 103 pacientes (188ojos) con GCP. El sexo masculino predomina ligeramente sobre el femenino (51,45 % vs 48,54%). Esta preponderancia del sexo masculino sobre el femenino ya se había descrito de 3:2 e incluso 5:2 en estudios realizados en Estados Unidos y Europa^{178,179}.

El GCP es una enfermedad predominantemente bilateral. El 82,52% de los pacientes de nuestra serie presentaron glaucoma en ambos ojos. La totalidad de las series publicadas coinciden al señalar esta preponderancia de los casos bilaterales sobre los unilaterales, con unos porcentajes muy similares a los nuestros. Turacli¹⁸⁰ da un porcentaje de bilateralidad del 81,1%, Dascotte¹⁸¹ en su serie de 317 ojos encontró un 65% de casos bilaterales y Elderl un 72%. El 17,47% de los pacientes de nuestra serie presentaban un GCP unilateral sin embargo el número de afectación de ojos derechos frente a los izquierdos fue el mismo.

El seguimiento mínimo fue de 60 meses (5 años) y la mediana del seguimiento fue de 144 meses ([IQR] 90-226,5). Permite afirmar que se trata de una serie numerosa y un seguimiento a largo plazo.

■ 2. PRIMERA EXPLORACIÓN

La edad al diagnóstico de GCP en nuestra serie fue una mediana de 4 meses (IQR 15días-6meses). La edad del comienzo de esta enfermedad varía según la población analizada. Aquellos estudios realizados en la población española encontraron edades al diagnóstico muy similares a los nuestros. Campos-Molló⁹ describió una mediana de 6,5 meses (rango: 1día-36 meses) y López-Garrido⁸ de 5,8meses. En otras poblaciones se describieron pacientes con edades menores al diagnóstico tales como un estudio reciente en la población australiana¹⁸² con una edad de 2 meses o en la población árabe (2 meses)¹⁸³. Destaca el estudio de De Melo et al¹⁸⁴ que al comparar dos poblaciones (India y brasileña) encuentra edades al diagnóstico significativamente menores en la población India.

El grupo de estudio de nuestra serie fue dividido en 3 subcategorías según la edad al diagnóstico de acuerdo con la clasificación propuesta por la guía de la Childhood Glaucoma Research Network²¹. El segundo grupo es el más numeroso que engloba aquellos pacientes diagnosticados mayores de un mes y menores de 2 años de edad, con el 57,4% de los pacientes estudiados. En segundo lugar el primer grupo (33,5%) y por último el tercer grupo (9%). Era esperable encontrar estas diferencias considerando la edad mediana al diagnóstico de esta patología.

Las diferencias encontradas entre la edad mediana al diagnóstico y primera exploración (8,2meses) se explica por el gran porcentaje de casos que nos son referidos desde otros centros donde son diagnosticados.

La gravedad del cuadro clínico al diagnóstico viene definida por la PIO, la alteración de parámetros anatómicos tales como el diámetro corneal y la longitud axial y la presencia de edema corneal. En nuestro estudio, no encontramos diferencias clínicamente significativas en cuanto a la PIO en la primera exploración entre grupos con diferentes edades al diagnóstico. Con una PIO media al diagnóstico de 29,04 mmHg, que coincide con los valores descritos en otras publicaciones^{11,185}.

Las alteraciones morfológicas de los GCP precoces son mayores, puesto que el aumento de la PIO

en los primeros meses de vida unido a la mayor distensibilidad de los tejidos oculares¹⁸⁶, hace que tanto los diámetros corneales como la longitud axial del globo se vean más afectados que los de diagnóstico tardío. Los valores normales del diámetro corneal y longitud axial al nacimiento son 9,8mm⁴⁸ y 16,6 mm⁴⁷ respectivamente, mucho menores a los 12,29 mm de diámetro corneal y 21,19mm de longitud axial que encontramos en nuestro grupo 1 (<1 mes). Sin embargo las mayores medidas de la longitud axial y diámetro corneal corresponden al grupo 2 y 3, puesto que debemos contar con el crecimiento normal del globo en los primeros años de vida y tener en cuenta que la edad media de diagnóstico de estos pacientes es, por definición, muy superior a los anteriores.

La mejor correlación entre las variables estudiadas en la primera exploración la encontramos al relacionar la longitud axial con el diámetro corneal horizontal. No encontramos buenas correlaciones con la PIO y tampoco entre la edad en el momento del diagnóstico y el resto de las variables estudiadas, lo cual es comprensible si tenemos en cuenta las claras diferencias en cuanto a evolución de los distintos grupos de edad.

Es importante considerar estos criterios clínicos a la hora de comparar los resultados entre los diferentes estudios. El estudio publicado por Al-Hazmi¹⁸⁷ pone de manifiesto la variabilidad del cuadro clínico al diagnóstico entre las diferentes poblaciones. Es bien conocida la gravedad del cuadro clínico del GCP en la población árabe, con una PIO muy elevada al diagnóstico, menor edad y grandes alteraciones anatómicas, muy superiores a las observadas en nuestra serie. Estos parámetros modificarán la actitud quirúrgica en las diferentes poblaciones.

Por otro lado durante la primera exploración es muy importante realizar una valoración detallada del estado de córnea puesto que será un determinante para la primera cirugía. Entre nuestros resultados destaca el elevado porcentaje de pacientes con edema corneal grave y corneas opacas en el grupo 1. Muy superior al detectado en el grupo 2 y 3. Como es lógico pensar, el pronóstico visual de estos pacientes desde el diagnóstico es muy limitado.

■ 3. GENÉTICA

La alteración del gen *CYP1B1* representa la principal causa genética conocida del GCP^{8,9,182}. La incidencia de mutaciones del gen *CYP1B1* entre los casos con GCP presenta una gran variabilidad geográfica. Con una frecuencia muy dispar, entre ellos el 10% en México y Ecuador¹⁵⁶, 20% en Indonesia, Australia y Japón^{158,159}, 40% en Turquía¹⁶⁰, 50% en Brasil e incluso 100% en Arabia Saudí¹⁸⁷. Es importante considerar la alta frecuencia de mutación del gen *CYP1B1* en aquellos países con alta consanguinidad¹⁸⁸, tales como en la población Omaní¹⁸⁹, con un 78% de presencia de mutación en los GCP. Este valor tan elevado se atribuye a la alta incidencia de matrimonios consanguíneos en este territorio¹⁶³. En Indonesia la prevalencia de mutaciones de *CYP1B1* se estima en torno a un 20%¹⁵⁸ sin embargo en aquellas zonas de alta consanguinidad se incrementa al 85%. Se ha descrito una frecuencia de mutación en los países europeos del 48% en Francia¹⁷³, 28,7% en Portugal¹⁹⁰, 18% en Alemania¹⁹¹, y 25% en Italia¹⁹². Esta gran variabilidad geográfica pone de manifiesto la importancia de los análisis genéticos en las diferentes poblaciones y etnias.

El primer análisis en la población española publicado por Campos-Molló⁹ en el año 2009 reportó la presencia de mutación en el gen *CYP1B1* en el 34%. En segundo lugar, nuestro grupo⁸ publicó una serie en la que se incluyeron parte de los resultados de esta tesis y se encontró la presencia de mutación en el 34,7%. Por último, los resultados arrojados por el presente estudio revelan un 39,80% de casos con mutación entre la población estudiada.

En la actualidad se han descrito más de 100 mutaciones en el gen *CYP11B1*. Las más frecuentes se han detallado en la tabla 8. El tipo de mutación más frecuente varía según la población estudiada. Esta heterogeneidad alélica fue descrita por De Melo et al¹⁸⁴ que comparó dos poblaciones (Brasil e India) y de las 44 mutaciones que detectaron, únicamente seis se compartían entre las dos cohortes de pacientes.

Las mutaciones más frecuentes en España⁹ son T404fsX30 (23%) y R355fsX69 (11,5%). En Arabia Saudí¹⁶² son G61E, R368H y D374N (72%, 12% y 7% respectivamente). En los pacientes brasileños g. 4340delG (20,2%)¹¹². Y en la India¹¹ son: R368H, R390C y E229K (55,55%, 13,33% y 11,11% respectivamente).

Los resultados de nuestro estudio revelan frecuencias muy similares. Las mutaciones más frecuentes fueron T404fsX30 (27,5%), R355fsX69 (27,5%), A179fsX18 (17,5%) y Glu387Lys (27,5%).

Una de las mutaciones (F123L) detectada en un paciente del presente estudio, fue detectada por primera vez por nuestro grupo y publicada en 2013⁸. Nuestro paciente presentó la mutación en heterocigosis simple y el paciente fue diagnosticado de GCP unilateral (con solo un ojo afecto hasta el final del seguimiento). Las mutaciones más frecuentes se encuentran en el exón 2 y 3 y generalmente el análisis genético se desarrolla únicamente en el exón 2 y 3. De forma excepcional se han descrito mutaciones en el exón 1. En la población japonesa se detectó la mutación en el exón 1, C3130T¹⁶⁸ en heterocigosis compuesta con Val320Leu y en la población Española⁸ se identificó la mutación -337G>T, fuera de la región de codificación en la 5'-UTR.

En el presente estudio se analizaron los exones 1, 2 y 3 del gen *CYP11B1* y se encontraron 10 mutaciones en el exón 2, 11 mutaciones en el exón 3 y 1 mutación en el exón 1 (C.-173C>T).

Las mutaciones identificadas en pacientes con GCP generalmente producen una pérdida completa de la función de esta enzima (alelos nulos)⁹. Al tratarse de una enfermedad recesiva los pacientes son portadores de los dos alelos mutantes. Los dos alelos son iguales en el caso de los individuos homocigotos o distintos cuando se trata de individuos con el denominado genotipo en heterocigosis compuesta, pero en ambos casos la presencia de dos alelos nulos origina un genotipo nulo que determina que el individuo carezca completamente de la actividad enzimática de la proteína de *CYP11B1*.

Campos-Molló⁹ reportó que el 85,7% de los pacientes españoles con GCP que presentan mutación son heterocigotos compuestos^{8,9}. Tal y como ocurre en nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes que presentan mutación lo hacen en heterocigosis compuesta (56,1%) sin embargo nuestro resultado es menor a los observados previamente. Los dos alelos más comunes que se presentaron en heterocigosis compuesta fueron T404fsX30 y R355fsX69. Campos-Molló⁹ no describe entre la población estudiada ningún caso de homocigosis. Tampoco se reportó ningún paciente con mutación en homocigosis en la población portuguesa (n=7) y sin embargo en nuestra serie existen 11 pacientes (26,83%) que presentan mutación en *CYP11B1* con dos alelos iguales. El alelo que más frecuentemente se presentó en homocigosis fue Glu387Lys.

La alta variabilidad geográfica también influye en la forma de presentación. Panicker et al¹¹ describieron la elevada presencia de mutaciones del gen *CYP11B1* en la población India, más frecuentemente en homocigosis (28/43) siendo la mutación más frecuente R368H. Y en heterocigosis simple (11/43) siendo R368H también la más frecuente junto con E229K. Y solo 2 pacientes presentaron la mutación en heterocigosis compuesta. Se encontraron evidentes diferencias al analizar 451 casos de GCP de dos orígenes distintos¹⁸⁴. La población brasileña se caracterizaba por mutaciones en heterocigosis frente a la población india en homocigosis.

Los resultados publicados por López-Garrido⁸ utilizan el concepto de “herencia mendeliana” (recesiva) o no mendeliana, puesto que todos aquellos que presenten dos alelos presentarían un patrón de herencia autosómico recesiva. Este autor reportó que el 82,14% eran portadores de dos alelos, prácticamente igual que el 82,92% que observamos en nuestro estudio.

Sorprendentemente, se han descrito casos de GCP portadores de mutaciones del gen *CYP1B1* en heterocigosis simple (solo 1 mutación). Lo que cabría esperar es que el sujeto que presente una única mutación se comporte como portador y no desarrolle la enfermedad. La incidencia de portadores de una mutación del gen *CYP1B1* en la población sana española es del 2,1%¹¹⁶ y sin embargo se ha reportado que un 14,3%- 19%⁸ de pacientes con GCP presentan una mutación. Similar al observado en nuestra serie de casos donde un 17,07% presentaban un solo alelo y desarrollaron la enfermedad.

Existen otras poblaciones que son consideradas de alta consanguineidad como ocurre en la población eslovaca⁹⁹ que presentan una alta prevalencia de portadores sanos de mutación en el gen *CYP1B1* (10,8%) mucho mayor que en la población española. Todo ello explica la alta prevalencia de GCP en estos países (1/1.250 nacidos vivos en la población eslovaca¹⁵).

La afectación de GCP en los portadores de un alelo, no es propio de un patrón de herencia autosómica recesiva lo que hace plantear varios supuestos: a) que estos pacientes deben ser portadores de mutaciones en otros genes y otras formas de herencia, tales como digénica, oligogénica o compleja. De acuerdo con esta idea, se han descrito casos de GCP en los que coexisten mutaciones de *CYP1B1* en heterocigosis compuesta con una mutación del gen *FOXC1* en heterocigosis simple¹⁷⁰. b) La presencia de genes ligados a otros loci tales como *GLC3B* y *GLC3C* o c) la presencia de mutación en *CYP1B1* en regiones no analizadas (exón 1, promotora o de control).

166

Es importante tener en cuenta todos estos factores a la hora de realizar un asesoramiento genético preciso¹¹⁶.

3.1. GRAVEDAD DEL CUADRO CLÍNICO

Existen varios estudios que tratan de correlacionar la evolución de la enfermedad de GCP con la mutación del gen *CYP1B1* y no existe unanimidad en los resultados^{9,12,14}. Debemos considerar que la mayoría de los estudios se encuentran limitados por el número de casos. Se ha descrito una edad más temprana de diagnóstico en aquellos portadores de mutación, una PIO más elevada al inicio, el requerimiento de más intervenciones quirúrgicas para su control tensional y más agresivas así como peor pronóstico visual final^{9,12,14}.

Los resultados de nuestro estudio revelan que aquellos que presentan mutación en el gen *CYP1B1* frente a los no mutados, presentan menor edad al diagnóstico (0,48 vs. 6), un alto porcentaje de casos diagnosticados en edad menor de un mes (89,9% vs. 11,1%) mayor número de trabeculectomías (2 vs. 1), mayor requerimiento de válvula de Ahmed (37,5% vs. 11,1%) y mayor requerimiento de cirugías totales (4 vs. 3). Sin embargo no se encontraron diferencias en la PIO al diagnóstico ni tampoco en la agudeza visual final media. Cabe destacar que estas diferencias también se detectaron al comparar aquellos que presentaban dos alelos frente a los que únicamente presentaban un alelo (menor edad al diagnóstico, mayor requerimiento de cirugías e incluso se detectó menor agudeza visual final).

Algunos autores describieron una PIO al diagnóstico mayor en los casos de mutación, Campos-Molló⁹ reportó una PIO al diagnóstico de 26,8mmHg entre los portadores de mutación y 23mmHg entre los no portadores aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas.

El estudio publicado por De Melo et al¹⁸⁴ pone en duda esta correlación. Analiza un número elevado de pacientes con mutación (132 de origen indio y 66 de origen brasileño) y no encuentra diferencias ni en la PIO al diagnóstico ni en la relación E/P. Este artículo reciente pone en duda la asociación entre la gravedad del cuadro y el genotipo.

Existen múltiples publicaciones que reportan menor edad al diagnóstico en aquellos GCP portadores de mutación generalmente al nacimiento sin embargo la mayoría de los estudios no muestran diferencias estadísticamente significativas^{9,193}. De Melo¹⁸⁴ encontró diferencias en la edad al diagnóstico en la población India siendo significativamente mayor en los pacientes que presentaban mutación. Sin embargo estas diferencias no se observaron en la población brasileña.

Parte de nuestros resultados fueron publicados con el grupo de López-Garrido⁸ que analiza 161 casos con GCP, describe mayor gravedad en los portadores de mutación, presentando menor edad al diagnóstico generalmente en el nacimiento (<1mes) y mayor requerimiento de cirugías antiglaucomatosas durante el seguimiento (todas con $p < 0,05$). Este autor también pone de manifiesto como se acusan estas diferencias cuando los portadores presentan dos alelos.

La menor edad al diagnóstico es una de las principales diferencias que encontramos en nuestra población. Un dato interesante es el alto porcentaje de mutados que encontramos en los menores de un mes. Estos datos nos permiten deducir que ante un paciente con GCP diagnosticado en menos de un mes tiene casi un 90% de probabilidad de presentar mutación (dos alelos) y sólo uno de cada diez no presentará mutación. Nuestros resultados nos permiten observar claras diferencias entre los que presentan dos alelos frente a los que presentan un alelo y por otro lado, existe gran similitud entre los que no portan mutación y los que presentan un único alelo.

Por otro lado se ha descrito mayor gravedad del cuadro clínico en los que presentaban la mutación en homocigosis frente a heterocigosis⁹. Aunque el grupo de Campos-Molló⁹ describió mayor PIO y relación E/P al diagnóstico en los homocigotos, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. Estas diferencias tampoco fueron significativas en el estudio de De Melo¹⁸⁴ al comparar la PIO y E/P entre homocigotos y heterocigotos en ninguna de las poblaciones estudiadas (India/Brasil). En nuestro estudio tampoco se encontraron diferencias en la PIO.

Panicker¹¹ analizó la presencia de mutación en la población india y arroja nueva información acerca de la evolución del GCP en aquellos pacientes afectados de la misma mutación pero con uno o dos alelos. Revela una alta prevalencia de ciertas mutaciones en la población india (R368H, R390C y E229K). Este estudio describió que los portadores de estas mutaciones en homocigosis (dos alelos iguales) presentaban cuadros clínicos más severos con menor edad al diagnóstico y peor pronóstico¹¹ que aquellos con la misma mutación en heterocigosis simple (un alelo). Este grupo describió la importancia de una pronta intervención para mejorar el pronóstico final en estos pacientes¹⁹⁴.

Sabemos que ciertas mutaciones se encuentran asociadas a un cuadro clínico de GCP de mayor gravedad tales como R368H y R390C¹¹ que influyen sobre regiones conservadas del gen *CYP1B1* responsables del ensamblamiento de la proteína y de la unión del grupo Hemo. La mutación E229¹¹ induce cambios conformacionales en la proteína sintetizada. Otras mutaciones que se han asociado con fenotipos más severos fueron: C280X¹⁶⁸, E281X¹⁹³ y R355X¹⁷² dando lugar a una proteína anómala de 279, 280 y 354 aminoácidos.

De todas ellas merece mención especial la mutación R355X¹⁷², puesto que ha sido una de las más frecuentemente analizadas en nuestra serie (27,5%). La gravedad del cuadro ante la presencia de esta mutación fue reseñado por Tanwar et al¹⁹³ que reportó un caso de GCP bilateral (India) con esta mutación en homocigosis con un leucoma total (no PL) en AO desde los 45 días del

nacimiento. Y Michels-Rautenstrauss et al¹⁷² que puso de relieve la gravedad de las mutaciones afectando al codón 355. Presentó un caso con la mutación Arg355X con una transición C/T (CGA>TGA) que da lugar a una proteína truncada de 188 aminoácidos. Este paciente también fue diagnosticado al nacimiento con las córneas opacas. Los pacientes con R355X de nuestra muestra presentaban la mutación en heterocigosis simple (n=1) o heterocigosis compuesta (n=9) pero ninguno en homocigosis. Esto podría explicar porque la evolución de nuestros pacientes no cursó con un cuadro tan severo (Tabla 19).

La asociación de estas mutaciones con cuadros clínicos severos plantea que el tipo de mutación podría utilizarse como indicador en la predicción del pronóstico del GCP¹¹. Aunque este planteamiento es muy interesante, en nuestra serie se identificaron un total de 22 mutaciones diferentes, con múltiples combinaciones en homocigosis, heterocigosis simple y heterocigosis compuesta. No existe un número suficiente de pacientes con cada mutación para establecer una asociación entre el tipo de mutación y el cuadro clínico.

La experiencia en nuestro centro nos ha permitido observar esta influencia negativa del gen *CYP11B* sobre el pronóstico del GCP, sin embargo merece mención especial la enorme variabilidad clínica que se ha evidenciado entre los 3 niños diagnosticados de GCP de una misma familia¹⁰⁶ y la presencia de las mismas mutaciones R355-x69/T404-x38 (heterocigosis compuesta). Existe una gran variabilidad clínica entre los 3 casos que desarrollaron glaucoma aun siendo portadores de la misma alteración genética del gen *CYP11B* (Figura 18). Este supuesto pone de relieve la gran diversidad del cuadro clínico del GCP sin embargo destaca la importancia del asesoramiento genético. En el gen *CYP11B* es el principal factor de riesgo de glaucoma, y por tanto la presencia de una mutación (heterocigosis simple) en los sujetos sanos aumenta el riesgo de desarrollar GCP, GJAA o GPAA. Todo ello obliga a un seguimiento muy estrecho que permitirá el diagnóstico temprano de la enfermedad.

168

La gran variabilidad clínica pone en duda la correlación entre el genotipo y el fenotipo. Esta gran variabilidad se pone de relieve ante la evolución tan asimétrica entre los dos ojos estudiados en los GCP bilaterales¹¹. Por ello el análisis estadístico del presente trabajo consideró cada ojo como una unidad dado que el GCP es una enfermedad típicamente asimétrica.

La evolución de los casos mutados descritos en la tabla 19 fue muy diferente durante todo el seguimiento (pronóstico visual y cirugías requeridas). Nuestros resultados evidencian una gran asimetría en el número y tipo de cirugías antiglaucomatosas requeridas entre los ojos derechos e izquierdos de los pacientes con GCP bilateral y presencia de mutación del gen *CYP11B* (Tabla 19). Esta asimetría se pone de relieve en los pacientes diagnosticados de GCP y afectación unilateral. En dos pacientes incluidos en el presente trabajo diagnosticados de GCP unilateral se detectó la presencia de una mutación en el gen *CYP11B* (heterocigosis simple) que como ya se ha explicado, una única mutación no explica por sí misma la presencia de enfermedad.

Estas mutaciones fueron Phe123Leu y Tyr81Asn. En la literatura ya se ha descrito esta posibilidad, Stoilov et al¹⁹⁵ describe un paciente con afectación unilateral y la presencia de una mutación en heterocigosis simple (A443G).

■ 4. VARIABLES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

La principal diferencia del cuadro clínico del GCP con respecto al glaucoma del adulto se debe a la corta edad al diagnóstico y la distensibilidad de los tejidos característica del globo durante los primeros 3-4 años de edad.

Las mayores fluctuaciones de la PIO observadas en nuestro estudio desde el diagnóstico acontecen durante los primeros 3-4 años de seguimiento que se corresponde con los años de mayor requerimiento de cirugías. A partir de esta edad la fluctuación es menor. La fluctuación de la PIO explica los cambios en la longitud axial y el diámetro corneal que se observan especialmente en los primeros años de vida. Fisiológicamente la distensibilidad de los tejidos se reduce a partir de los 3-4 años de edad y por tanto los cambios a partir de entonces no son esperables⁴⁷. Un resultado interesante que hemos observado tras el análisis fue que todos los casos presentaron un incremento en el diámetro corneal y la longitud axial, sin embargo los que fueron diagnosticados a menor edad (menor de un año) partían de medidas menores al diagnóstico y alcanzan valores superiores al final del seguimiento. Este grupo por tanto es más sensible a la fluctuación de la PIO y se asocia con mayor buftalmos. Aunque las diferencias al final del seguimiento entre los distintos grupos de edad al diagnóstico no fueron estadísticamente significativas, son clínicamente relevantes. Sería interesante observar los cambios que acontecen en este grupo a lo largo del seguimiento considerando los cambios en la PIO y el efecto de las cirugías, ya que el grupo de menor edad al diagnóstico es además el grupo que requiere más cirugías para su control.

A la hora de evaluar los cambios en la relación E/P durante el seguimiento nos encontramos ante dos sesgos importantes. La valoración de la E/P al diagnóstico únicamente se puede llevar a cabo en aquellos ojos con una transparencia corneal suficiente y lo mismo ocurre a lo largo del seguimiento. Es un parámetro que se ve influido por la subjetividad del examinador. Los cambios en la E/P a diferencia de los parámetros descritos anteriormente (longitud axial y diámetro corneal) presentan cierta reversibilidad durante el seguimiento^{55,57}. Estas consideraciones explican por qué ante una patología que se caracteriza por el daño del nervio óptico y el aumento de la E/P, no encontramos diferencias al final del seguimiento respecto al diagnóstico entre nuestros resultados.

Al analizar la correlación de estas variables al final del seguimiento encontramos la mejor correlación entre la longitud axial y el diámetro corneal como cabía esperar ($r=0,599, p<0,001$).

169

■ 5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El manejo quirúrgico del GCP engloba varias técnicas quirúrgicas. Las técnicas más utilizadas son la cirugía angular (goniotomía y trabeculotomía), la trabeculectomía y los DDG. Otras técnicas quirúrgicas como la ciclodestrucción son menos utilizadas.

La cirugía angular sigue siendo la cirugía de elección en el GCP¹⁹⁶ como primera opción.

5.1. PRIMERA CIRUGÍA

5.1.1. Primera cirugía

La goniotomía es la cirugía angular de elección en nuestro centro y esta sería nuestra primera opción. Es una cirugía dependiente de la transparencia de la córnea por lo que si no existe suficiente visualización del ángulo se optaría por una cirugía filtrante. Existe unanimidad en la literatura⁶⁸ a la hora de considerar la cirugía angular, ya sea goniotomía o trabeculotomía como primera cirugía. La goniotomía permite preservar la conjuntiva y facilita la salida del humor acuoso a través de la vía más fisiológica, mejorando el drenaje por el ángulo camerular.

En nuestra serie la goniotomía fue la primera cirugía en el 68,5% de los ojos analizados y en un 28,3% la trabeculectomía fue la primera opción. Nuestros valores coinciden con algunas series

publicadas. El 69,4% de los ojos analizados por Mackinnon¹⁹⁷ recibieron una goniotomía como primera cirugía (total 80 ojos). Recientemente Zagora¹⁸² presentó una serie de 117 ojos de los que 110 recibieron cirugía angular, sin embargo es importante considerar que aquellos centros que optan por trabeculotomía como cirugía angular no dependen de la transparencia de la córnea y por tanto estos resultados no son comparables. Como ya se ha comentado, existe una gran variabilidad en cuanto al cuadro clínico al diagnóstico. Se sabe que la población árabe cursa con parámetros más severos y esto explicaría la baja proporción de casos que se beneficiarían de la goniotomía como primera cirugía (29%)¹⁸⁷ y mucho más frecuentemente se emplea la trabeculotomía (55%).

Existe una gran variabilidad en cuanto a la tasa de éxito reportada en la literatura de las cirugías en el GCP. La comparación de los resultados entre las series publicadas es inexacta. Por un lado, no aúnan criterios en cuanto a cuál es la presión objetivo (la mayoría de ellos la establecen en 21 mmHg al igual que en nuestro estudio) y el tiempo de seguimiento. Y por otro lado, existe gran variabilidad en cuanto a la técnica quirúrgica, la experiencia del cirujano y las variaciones regionales en la forma de presentación del cuadro ya mencionadas anteriormente¹⁸⁷.

La tasa de éxito absoluto (sin fármacos) de la primera goniotomía en nuestra serie es del 35,7% a los 12 meses y del 36,36% con medicamentos (44/120). El uso de fármacos no supuso diferencias ni clínica ni estadísticamente significativas en la tasa de éxito y el tiempo mediano de control tras la primera goniotomía fue de 3 meses tanto con fármacos como sin ellos. Por lo que el uso de fármacos no parece aportar beneficios tras la primera goniotomía. Del total de ojos que fueron intervenidos de goniotomía el 21,42% no requirieron otra cirugía durante todo el seguimiento. La tasa de éxito de la primera goniotomía publicada en la literatura es muy dispar (Tabla 67). Mc Pherson y zagora reportaron resultados similares con un 33%¹⁸² y 20,6%⁷ respectivamente. Mientras que Shaffer¹⁹⁸ obtiene unos resultados más favorables a corto plazo (6 meses tras la cirugía), con unos porcentajes de control sobre 205 ojos del 75% con una única goniotomía y del 94% con dos. Broughton y Parks¹⁹⁹ encuentran un 88% de éxito en un seguimiento de 5 años. La tasa de éxito de la primera goniotomía en nuestra serie es baja, esto se explica porque a pesar de los criterios de gravedad al diagnóstico, siempre que sea posible se realiza una goniotomía como primera opción. Si se observa una mala respuesta a la cirugía angular se opta por una trabeculectomía. Por ello existe una tasa de fracaso del 47,93% en los primeros 3 meses y la probabilidad de éxito se mantiene con mínimos cambios a partir de los 12 meses.

Tabla 67. Éxito de la goniotomía (única o múltiples) en distintas series publicadas.

	N	Goniotomía	Edad	Éxito (seguimiento)
Anderson 1982 ⁶	9	I	<1 año	66,7 % (3-34m)
Al-Hazmi 2005 ¹⁸⁷	254	I	4,8m	62% (1 año)
			-Leve	-81% (1 año)
			-Moderado	-13% (1 año)
Asseman 1972 ²⁰⁰	34	I	<2 años	61,8% (1 año)
Mendicino 2000 ²⁰¹	40	I-3	3,4m	80% (1 año)
Catalano 1989 ²⁰²	7	I	4,5m	71,4% (1 año)
Senft 1989 ²⁰³	NA	I	5,71m	40% (9,5m)
Morales L.	126	I	5m	36,36% (1 año)
		I-3		67,5% (1 año)

NA: dato no disponible

Los estudios que se han publicado en la literatura consideran que existen dos factores principales que podrían influir en el éxito de la goniotomía: la edad de la cirugía y la gravedad del cuadro clínico. Los factores con un efecto relevante sobre el fracaso de la primera goniotomía en el análisis univariado en nuestra serie fueron: la PIO previa a la cirugía, la presencia de edema y la presencia de dos alelos de mutación del gen *CYP1B1*. Sin embargo tras el análisis multivariado, la PIO fue la variable con mayor significación estadística.

Los resultados de Al-Hazmi¹⁸⁷ realzan la importancia de nuestros resultados. Realizó una goniotomía únicamente en aquellos pacientes con cuadros clínicos leves o moderados (254 goniotomías) y no realiza goniotomía en los casos más severos. Entre los criterios de gravedad incluye la PIO, el edema corneal y el diámetro corneal. Encuentra un promedio en la tasa de éxito de un 55% en 5 años sin embargo con claras diferencias si consideramos los criterios clínicos al diagnóstico del GCP, un éxito del 13% en los casos moderados y un 81% en los casos leves (5 años).

La edad al diagnóstico fue otro de los posibles factores de riesgo que se analizaron en nuestra serie. La mayor tasa de fracaso acontece en el grupo 1, con edad al diagnóstico menor de un mes, donde el 75% fracasa durante los primeros 3 meses y el éxito a los 12 meses es del 15%. Sin embargo en el grupo 2 (1-24m) y 3 (>24m) fue del 39% y 60% respectivamente. Aumenta considerablemente a mayor edad y al analizar las diferencias entre las distintas curvas de supervivencia según la edad al diagnóstico encontramos que estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,048$). Tras el análisis de regresión de Cox observamos que aquellos que fueron diagnosticados con edad mayor a un mes frente a los menores de 1 mes presentaron una reducción relativa del fracaso de la goniotomía del 44% y aquellos con edad mayor a 24 meses del 51%. Sin embargo no se detectó significación estadística.

No existe consenso en la literatura sobre el valor pronóstico de la edad al diagnóstico. Russel-Eggit et al¹⁷⁹ reportaron que la tasa de éxito de la goniotomía se veía muy reducida cuando el diagnóstico de GCP se establecía en <3 meses. Mandal⁷⁵ reportó una escasa tasa de éxito después de 1 ó 2 goniotomías del 26% en los <1 año sin embargo se publicaron resultados mucho mayores por el Moorfields Eye Hospital y el Hospital Sick Kids en Toronto, que reportaron tasas de éxito de 50-60% después de una goniotomía, y que aumentaban a 70-80% después de dos goniotomías^{74, 197, 199}.

La goniotomía es una técnica quirúrgica que puede repetirse hasta en tres ocasiones lo que aumentaría la probabilidad de control con esta cirugía, tratando de evitar o posponer la cirugía filtrante. En nuestros resultados observamos una media de 2,75 goniotomías por ojo. Las goniotomías repetidas incrementan la tasa de éxito (67,5% vs 36,36% a los 12 meses), el tiempo mediano de control (42m vs. 3m) y el éxito global de la cirugía ya que 42 ojos se controlaron hasta el final del seguimiento sin precisar otras cirugías frente a los 27 con una única goniotomía. El análisis de los factores predictores de fracaso de esta cirugía confirmó que el tiempo de control tras la primera goniotomía es determinante del éxito de las goniotomías sucesivas.

Varias publicaciones apoyan nuestros resultados, Zagora¹⁸² publicó un 20,6% tras una goniotomía que se incrementaba al 39,09% si se repite este procedimiento (seguimiento de 7 años) y Anderson⁶ publicó el 100% de éxito incluyendo aquellos que requirieron solo goniotomía pero en repetidas ocasiones (seguimiento de 3-34 meses). Otros autores⁶⁸ defienden que tras 2 cirugías fracasadas la mejor opción es la trabeculectomía, sin embargo si se observó buena respuesta a las dos primeras, justificaría la tercera intervención. Los resultados de Grammer⁷⁴ y Anderson⁶ avalan la utilidad de la tercera intervención. Grammer⁷⁴ analizó 60 ojos y el 72% de los ojos intervenidos se controlaron con una única goniotomía hasta el final del seguimiento (11 años) y el 100% se controlaron con hasta tres goniotomías.

La goniotomía se ha asociado con una baja incidencia de complicaciones^{6,187}. En nuestra serie no se reportó ninguna complicación seria tras la primera goniotomía. La presencia de hipema fue la complicación más frecuente y se resolvió espontáneamente. En esta técnica quirúrgica hay que considerar aquellas complicaciones secundarias a la manipulación intraoperatoria fundamentalmente por el uso del goniotomo. En uno de los ojos intervenidos se desarrolló una catarata en el postoperatorio precoz sin embargo no se describió ningún caso con desgarro en la Descemet secundario al goniotomo. Existen varios autores en la literatura que reportaron el éxito tras realizar una trabeculotomía 360° como primera cirugía^{6,7,86,204}, que varía del 77-92% después de 1-4 años. McPherson and Berry⁷ publicaron mayor éxito de la trabeculotomía como primera cirugía que de la goniotomía (83% vs 33%), muy similares a los reportados por Zagora et al¹⁸² (78,95% vs. 20,6%). Yalvac et al²⁰⁴ reportaron excelentes tasas de éxito del 92%, 82% y 74% a 1,2 y 3 años tras realizar una trabeculotomía en pacientes menores a 3 años. Los estudios que comparan la goniotomía frente a la trabeculotomía más relevantes fueron de Anderson⁶ que realizó una de las técnicas en cada ojo de los afectos con GCP bilateral y observó el mismo éxito en ambas técnicas. Este autor defendía que la mayor limitación para el éxito de esta cirugía no es la técnica empleada sino las anomalías estructurales⁶.

Algunos autores plantean que los estudios comparativos de la eficacia de la trabeculotomía frente a la goniotomía debe considerar varias goniotomías sucesivas ya que la trabeculotomía accede a los 360°^{85,201}. En este supuesto, los resultados de la cirugía angular de nuestra serie ofrecen resultados muy similares.

Existe una clara ventaja de la goniotomía frente a la trabeculotomía ya que preserva la conjuntiva para futuras cirugías y se sabe que el éxito de la trabeculectomía puede verse influido por la manipulación de la conjuntiva previa⁶⁸. Por otro lado la ventaja principal de la trabeculotomía es la no dependencia de la transparencia de la córnea y el acceso a los 360°.

5.1.2. Trabeculectomía

La trabeculectomía es en la actualidad la cirugía filtrante de elección en el GCP y sin embargo la tasa de éxito de esta cirugía es mucho menor en niños que en los adultos. Presenta peores resultados y más complicaciones²⁰⁶.

La tasa de éxito de la primera trabeculectomía en nuestra serie fue del 54,9% a los 12 meses y del 37,3% a los 24 meses. De los 52 ojos que fueron intervenidos de trabeculectomía, diez ojos no requirieron otra cirugía al final del seguimiento. Como ya se ha mencionado anteriormente, establecer una comparación con las series publicadas es complejo por el número de casos incluidos, el seguimiento y los criterios de éxito. Las tasas de éxito publicadas varían entre el 60-80% (Tabla 68).

Tabla 68. Éxito de la trabeculectomía en distintas series publicadas.

	N	Técnica quirúrgica	Edad	Éxito (seguimiento)
Elder 1994 ²⁰⁷	44	TBC	4,3m	72% (1año) 70% (2años)
Burke and Bowell 1989 ²	21	TBC	0,3-12años	85,7% (3,9años;1-6)
Fulcher 1996 ³	20	TBC	NA	92,3% (7,9años;0-14)
Dureau 1998 ²⁰⁸	55	TBC	3,4m	69,1% (4,5años)
Austrata 2003 ²⁰⁹	45	TBC	5,1m	47% (8años)
Debnath 1989 ²¹⁰	30	TBC	<1m	54% (12m;3-30m)
Zhang 2009 ²¹⁴	33	TBC+MMC	2años	93,9% (1año) 66,7% (3 años) 53,9% (9años)
Giampani 2008 ²¹¹	63	TBC+MMC	NA	90,2% (1año) 52,26% (5años)
Beck (1998) ²¹²	60	TBC+MMC	NA	67% (1año) 59% (2años)
Chen Q 2013 ²¹³	39	TBC+MMC	NA	67,4% (1año)
Zhang 2009 ²¹⁴	25	TBC+ trabeculotomía+MMC	2años	92% (1año) 62,4% (9años)
Al-Hazmi 2005 ¹⁸⁷	148	TBC+ trabeculotomía+MMC	3,5m	87,4% (1año) 75% (2años)
Morales L	52	TBC	1 m	54,9% (1año) 37,3% (2años) 26,3% (10años)
Morales L	52	TBC	<1mes (37) 1-24m (12) >24m (3)	40,5% (1año) 63,6% (1año) 100% (1año)

NA: no disponible

TBC: trabeculectomía

Los resultados de Dureau et al²⁰⁸ son similares a los nuestros, con muestras comparables (un 69,1% de éxito en trabeculectomías realizadas a una edad mediana de 3 meses, tras un seguimiento de 56 meses considerando control una PIO < 21 mmHg). Los estudios de Burke² y Fulcher³ consideran criterios de éxito PIO < 18 mmHg y encuentran tasas de éxito mayores, de 85,7% (3,9 años de seguimiento) y 92,3% (7,9 años de seguimiento). Respecto a los estudios globales nuestra tasa de éxito parece menor pero si lo comparamos con estudios similares atendiendo a la edad y seguimiento como el de Debnath²¹⁰ y Dureau²⁰⁸, nuestros resultados son comparables. Las diferencias que pudieran encontrarse entre las series publicadas y la nuestra se deberían a que todos los pacientes que recibieron trabeculectomía en nuestra serie fueron aquellos que cumplían criterios de gravedad. Partimos de la premisa de que todo el que recibe trabeculectomía en nuestro centro será aquel que no pudo beneficiarse de una goniotomía y por tanto todos ellos son cuadros clínicos severos. Sin embargo algunas de las publicaciones referenciadas optan por la trabeculectomía

como primera cirugía independientemente de los criterios clínicos al diagnóstico, lo cual podría mejorar las tasas de éxito finales. Al-hazmi¹⁸⁷ reporta que su primera cirugía de elección es la trabeculectomía en todos aquellos casos que presenten algún criterio de gravedad al diagnóstico (PIO>35mmHg, DC >14,5mm o poca transparencia de la córnea).

Cabe destacar que los resultados obtenidos de la tasa de éxito tras la primera trabeculectomía en nuestra serie son incluso inferiores a los obtenidos con la cirugía angular, considerando las goniotomías sucesivas.

Al evaluar los indicadores de fracaso de la primera trabeculectomía en nuestra serie observamos que la PIO, la presencia de edema, leucoma, y la presencia de dos alelos de mutación del gen *CYP1B1* se asocian con mayor fracaso y la edad se comporta como un factor protector. Sin embargo el análisis multivariado destaca un efecto relevante de la PIO y de la edad, aunque el escaso tamaño muestral impide detectar significación estadística.

Los estudios publicados en la literatura refieren que la edad podría comportarse como un factor determinante en la supervivencia de la primera trabeculectomía.

Debnath²¹⁰ observó una tasa de éxito de la TBC en los <1mes, del 54% a los 12 meses, muy inferior al promedio obtenido en las series globales. Mandal⁷⁵ publicó una serie de 47 ojos (25 pacientes) diagnosticados de GCP en <1 mes. En este caso se optó por la combinación de trabuculotomía-trabeculectomía, y en ninguno de ellos realizó una goniotomía. Su tasa de éxito fue del 89,4% a los 12 meses, el 83,6% a los 24meses y el 78,7% al final del seguimiento (7años). Las tasas de éxito de la cirugía combinada parecen superiores a las obtenidas únicamente con TBT en este grupo de edad.

174

En nuestra serie se han observado las peores tasas de éxito para el grupo de edad <1mes con un 40,5% a los 12 meses. En este grupo existió un fracaso del 44,2% antes de los 3 meses. Y sin embargo la tasas de éxito fue mucho mayor en el grupo 2 (1-24m) con 63,6% y en el grupo 3 (>24m) con un 100% a los 12 meses.

Se observó que los que fueron diagnosticados mayores de un mes presentan una reducción relativa del fracaso de la primera trabeculectomía del 10% y los mayores de 24 meses del 84%.

Se ha tratado de mejorar el éxito de esta cirugía mediante el uso de antimetabólicos en niños embargo ha sido bien documentado que su uso en estos pacientes, se asocia con incremento de las complicaciones respecto a una trabeculectomía aislada, relacionadas principalmente con la hipotonía^{205,215}. Los antimetabólicos más utilizados han sido el 5-Fluoracilo y la Mitomicina (MMC), algunas de las tasas de éxito reportadas se exponen en la tabla 68^{205, 211, 212, 213}.

Algunos de los autores que sugieren la combinación de la trabeculectomía con trabuculotomía para incrementar el éxito de la cirugía se han expuesto en la tabla 68^{75, 204}. Los resultados de esta cirugía combinada son dispares. En 1983, Agarwall et al²¹⁶ ya exponía tasas de éxito del 93,2% tras realizarla como primera cirugía. El grupo español de Campos-Molló⁵ también reportó una tasa de éxito del 95,5% tras un año y 78% tras dos años. Estos autores parecen obtener resultados mejores a los obtenidos en nuestra serie únicamente con TBC. Otros autores como Jalil et al²¹⁷ observaron buen control en el 79,3% de los ojos intervenidos tras un seguimiento de casi 4 años. Este autor utiliza 5-FU y a pesar del alto porcentaje de buen control describe una alta incidencia de complicaciones (de los 29 ojos intervenidos, 7 presentaron hifema, 1 endoftalmítis, 1 blebitis y otro un desprendimiento coroideo secundario a hipotonía).

Como ya se ha mencionado, la tasa de complicaciones tras trabeculectomía en niños es mucho mayor que en los adultos fundamentalmente aumenta la probabilidad de infección. La incidencia de endoftalmitis e infecciones de la ampolla en niños se ha descrito hasta en un 6,7%²¹¹. En segundo lugar las hipotonías postquirúrgicas relacionadas con una hiperfiltración (0%-14,5%)^{208,211}. Aunque la hipotonía postquirúrgica es mucho más frecuente que en los adultos, algunos autores defienden que su recuperación es más rápida²¹¹. Por otro lado, la maculopatía por hipotonía ha sido descrita en los adultos miopes y sin embargo en niños con grandes búftalmos y miopía no se ha reportado la hipotonía crónica²¹¹.

En nuestros resultados reportamos alguna complicación en 4/52 ojos (7,14%). Las complicaciones fueron: hemovtreo (n=1), catarata postquirúrgica (n=1), sinequias posteriores (fibrina en cámara anterior y sinequias posteriores; n=1) e hipema (n=1).

5.2. REINTERVENCIONES

5.2.1. Trabeculectomía tras cirugía angular

Los pacientes con GCP suelen requerir múltiples intervenciones para conseguir un buen control tensional al final del seguimiento. Si fracasa la cirugía angular se opta por una cirugía filtrante y en este caso la trabeculectomía es la cirugía de elección.

En nuestro estudio, se han encontrado resultados excelentes tras la trabeculectomía una vez ha fracasado la cirugía angular. La tasa de éxito absoluto fue de 70,4 % a los 12 meses y el éxito relativo del 82,1%. Un dato significativo fue el incremento del tiempo mediano de control gracias al uso de fármacos (38 meses vs. 82m).

Tras analizar los factores predictores de fracaso no encontramos asociación con la edad al diagnóstico de la enfermedad ni con el número de goniotomías previas o el tiempo de control mediante la cirugía angular. El principal factor determinante fue la presencia de complicaciones que incrementa en siete veces el riesgo de fracaso de esta cirugía. Aunque la edad de la cirugía presentó un efecto protector y la presencia de dos alelos de mutación del gen *CYP1B1* un efecto negativo, en ambos supuestos no se detectó significación estadística.

Los resultados recientes de Jayaram²¹⁸ nos informan del éxito de la trabeculectomía (MMC) tras el fracaso de la goniotomía en 40 ojos en un rango de edad de 1-19 meses, y obtiene resultados muy similares a los nuestros. Con una tasa de éxito del 78% tras un año de seguimiento. Describe la influencia de la edad en la que se realiza la cirugía que predispone a mayor probabilidad de fracaso (los <1 año, presentan un éxito del 53,8% frente al 70,4% en los >1 año) y sin embargo no encuentra diferencias en cuanto a la edad al diagnóstico de la enfermedad. La PIO previa a la intervención en este estudio era 24mmHg y muy similar en nuestro estudio de 25,72 mmHg. Estos valores son menores a los que se describieron en aquellos casos que recibieron una trabeculectomía como primera cirugía, quizás estos valores expliquen unos resultados tan favorables. Esta teoría apoyaría la idea de realizar una goniotomía como primera cirugía siempre que sea posible ya que la tasa de éxito de la trabeculectomía se ve muy incrementada. Podemos concluir que la trabeculectomía tras la cirugía angular fracasada no presenta una supervivencia menor que la trabeculectomía como primera opción sino todo lo contrario. La cirugía angular previa reduce la PIO preoperatoria y aumenta la edad de la cirugía filtrante, que como ya se ha explicado, son dos factores de riesgo de fracaso en la trabeculectomía.

5.2. 2. Trabeculectomía tras trabeculectomía fracasada

Es difícil determinar cuál es el siguiente paso cuando fracasa la primera trabeculectomía. Las alternativas serían o una segunda trabeculectomía o un implante valvular. Según algunos autores en la literatura la válvula sería la primera opción sin embargo en nuestro centro, siguiendo nuestro algoritmo terapéutico sería una segunda trabeculectomía. En nuestra serie, 19 ojos requirieron una segunda trabeculectomía. De los cuales, 5 habían recibido goniotomías previas y una trabeculectomía. Los 15 restantes, habían sido intervenidos únicamente de una TBC previa como primera cirugía. La tasa de éxito a los 12 meses fue del 27,5% sin fármacos y ligeramente superior con fármacos, con un 30%. De esta serie, todos excepto uno (5,26%) fueron reintervenidos. La probabilidad de éxito en nuestra serie tras una segunda trabeculectomía es muy baja. La PIO previa a la cirugía se comportó como el principal indicador de fracaso. Por cada 1 mm que aumenta la PIO, se incrementa el riesgo de fracaso en 1,27 veces.

Todos los autores coinciden al reportar valores inferiores de la tasa de éxito en las reintervenciones^{3,207}. Recientemente se han publicado varios estudios en la literatura que comparan la eficacia de los DDG con la trabeculectomía en estos supuestos, y encuentran resultados similares (50%-80%)^{219,220}. Lee²²¹ ha publicado una tasa de éxito tras una segunda trabeculectomía del 69% tras 1 año, del 59% a los 2 años, y el 42% a los 4 años. Este estudio encuentra valores ligeramente superiores tras implante de válvula de Ahmed.

Nuestro procedimiento no incluye el uso de antimetabólicos y es la principal diferencia respecto a los estudios publicados. Probablemente sea la explicación de nuestra baja tasa de éxito. Este resultado nos haría considerar el uso de antimetabólicos en esta cirugía a pesar del riesgo de complicaciones.

Se ha descrito mayor incidencia de complicaciones en las reintervenciones de trabeculectomía que ante una primera cirugía. Este resultado también lo hemos observado en nuestra serie. La atalamia e hipotonía es la más frecuente, sin embargo hay que considerar el riesgo de endoftalmitis, desprendimiento coroideo y catarata²²¹.

5.2. 3. Goniotomía tras trabeculectomía fracasada

En aquellos pacientes en los que no fue posible realizar una goniotomía como primera cirugía, se realizó una trabeculectomía. Una vez fracasa la primera cirugía filtrante, como ya se ha comentado en el apartado anterior existen varias alternativas y no hay consenso sobre cuál sería la siguiente cirugía de elección. La utilidad de la segunda trabeculectomía ya se ha comentado en el apartado anterior y los implantes de drenaje serán detallados a continuación. Sin embargo existe la posibilidad de llevar a cabo una goniotomía tras una cirugía filtrante fracasada siempre y cuando se haya logrado una transparencia corneal suficiente.

En nuestra serie, 20 ojos fueron intervenidos de goniotomía tras una trabeculectomía fracasada. Se consiguió una tasa de éxito del 44,6% a los 6 meses sin fármacos y del 51,6% incluyendo el uso de colirios. Cabe destacar el alto número de casos que fueron controlados con esta cirugía y que no requirieron otra intervención (8/20). Estos datos revelan la importancia de considerar esta cirugía como una opción útil tras el fracaso de la trabeculectomía si la córnea ha adquirido una transparencia suficiente.

Al evaluar los factores de riesgo de fracaso en esta cirugía, la edad al diagnóstico del GCP fue el único factor que presentó significación estadística. La utilidad clínica de estos resultados radica en que a pesar de la baja tasa de éxito de la goniotomía tras trabeculectomía, esta técnica permite

a un porcentaje de ojos conseguir un buen control tensional sin ser sometidos a una segunda cirugía filtrante o incluso un implante de drenaje considerando que el riesgo de complicaciones de esas cirugías es mucho mayor. Los menos beneficiados de esta técnica serán aquellos diagnosticados a menor edad.

5.2. 4. Dispositivos de drenaje valvular

El uso de los dispositivos de drenaje ofrece una alternativa a todos aquellos casos en los que la cirugía angular y la cirugía filtrante fracasan. Molteno⁸⁹ fue el primero que describió el uso de la válvula de Molteno en niños. El implante de drenaje valvular más utilizado en niños es la válvula de Ahmed y la válvula de Baerveldt⁶⁸. Actualmente se prefiere el uso de dispositivos valvulados en la población pediátrica frente a los no valvulados, dado que simplifica mucho el manejo postquirúrgico. La válvula de Baerveldt se ha asociado con mejor control a largo plazo pero Ahmed presenta menos complicaciones.

Un total de 36 ojos precisaron un implante valvular en nuestra serie tras el fracaso de cirugías previas. Presentaban una media de 1,54 goniotomías previas y de 2,54 trabeculectomías previas. Intervenido a una edad avanzada con una mediana de 9 años. Aquellos que fueron diagnosticados de GCP antes de 1 mes de edad fueron los que más requirieron implante de válvula de Ahmed, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los grupos de mayor edad. También los que presentaron una mutación en el gen *CYP11B* fueron los que más requirieron este implante (37,5% en los mutados vs. 11,11% en los no mutados; $p < 0,001$). Observamos una tasa de éxito tras la primera válvula de Ahmed del 49,7% a los 12 meses y del 33,2% a los 24 meses. Con el uso de colirios hipotensores se aumentó la tasa de éxito al 60% a 12 meses y 49,4% a los 24 meses. Al analizar los posibles factores de riesgo en nuestro estudio no se identificó ningún factor que favoreciera el fracaso del implante.

177

Aunque existen estudios en la literatura que reportan las tasas de éxito de los dispositivos de drenaje en la población pediátrica, comparar estos resultados entre sí es complicado. Fundamentalmente hay que distinguirlos según el tipo de implante y la edad de la cirugía. Molteno⁸⁹ reportó unas tasas de éxito del 83% con la válvula de Molteno. Al-Mobarak and Khan reportaron un éxito entre el 60%⁹⁶ -80%⁹⁷ a los 2 años en pacientes intervenidos antes de los dos años de edad.

Ou²²² reportó una tasa de éxito muy similar a nuestros resultados, del 63% en 1 año y el 50% en 2 años. Este estudio analiza los posibles indicadores de fracaso y sólo identifica la etnia hispana y el sexo femenino como tal. Para este autor, la edad, la PIO preoperatoria o el número de cirugías previas tampoco se comportaron como factores de riesgo de fracaso.

Djodeyre⁹⁴ observó que el diagnóstico de GCP y las múltiples cirugías previas se comportaban como factores de riesgo así como la experiencia del cirujano. Y por el contrario Balekudaru²²³ reportó que el tipo de glaucoma influía en la supervivencia de la válvula pero era el GCP el que presentaba mejores resultados.

La tasa de éxito se ve muy reducida en aquellos pacientes intervenidos con queratoplastia. Al-Torbak²²⁴ describe tasas de éxito del 44% y 33% tras 2 y 4 años de seguimiento respectivamente, en glaucomas pediátricos refractarios intervenidos en edades entre el nacimiento y los 5 años que por córneas opacas habían sido intervenidos previamente de queratoplastia. Ninguno de nuestros pacientes fue intervenido de queratoplastia previa a la cirugía de la válvula.

La cirugía con implante valvular no está exento de complicaciones. Las complicaciones más frecuentes suelen relacionarse con el tubo, malposición (migración o retracción) o contacto endo-

telial y el riesgo de infección (endofalmitis)⁶⁸. Tanto el contacto del tubo con el endotelio corneal como la migración del tubo son más frecuentes en niños y requiere reintervención en un alto porcentaje de casos (32,2%)⁹⁷ fundamentalmente en ojos buftálmicos. Beck²²⁵ reportó tasas de éxito significativamente superiores tras la válvula de Ahmed (87% a los 12 meses) frente a la trabeculectomía (36% a los 12 meses) sin embargo un 45,7% de los ojos requirieron una nueva cirugía para resolver las complicaciones del tubo. Esto puede verse favorecido por la disminución de la rigidez escleral muy característica de estos pacientes que predispone a la hipotonía y a la malposición del tubo²²⁶. También la contracción del tejido sobre el cuerpo valvular puede favorecer el movimiento del extremo del tubo²¹³. Otras complicaciones reportadas son: descompensación corneal (9%), hemovítreo (7%), endofalmitis (7%) y desprendimiento de retina (7%)^{97,225}.

En nuestra serie se describieron complicaciones en el 38% de los ojos, entre ellas complicaciones serias como endofalmitis (n=1), una ptisis (n=1) y un desprendimiento de retina (n=1). Fue necesaria una nueva intervención para recolocar el tubo por malposición/migración en cuatro ojos. Si bien la alta incidencia de complicaciones ha sido considerada como un factor pronóstico de la supervivencia de la misma^{94,97} al analizar estos resultados en nuestra serie no se encontró significación estadística.

El fracaso de la válvula generalmente se debe a la fibrosis y la encapsulación del cuerpo de la válvula. El uso de antimetabólicos es muy frecuente en la trabeculectomía pero aún no existe la experiencia suficiente ni publicaciones al respecto de su uso en dispositivos valvulares. Al-Mobarak⁹⁶ sin embargo describe la utilidad de la MMC en los dispositivos de drenaje en niños y observa que la supervivencia es menor en aquellos que utilizó MMC frente a los que no (31,3% a los 12 meses vs. 80% a los 12 meses). Al igual que en el adulto, el needling y la resección del quiste de la válvula son maniobras complementarias que aumentan la supervivencia de la válvula, aunque ya es sabido que estas maniobras no son tan eficaces ni duraderas como un segundo implante valvular^{227,228}.

178

Los resultados de nuestra serie ponen de manifiesto la utilidad y eficacia del needling y/o resección de quiste en estos casos. Observamos un aumento en la tasa de éxito del 60% a los 12 meses al 83,3% mediante el needling y/o resección de quiste (11/36). La supervivencia mediana del implante aumenta de 24 meses a 80 meses y el control al final del seguimiento de estos pacientes intervenidos se incrementó de los 17/36 tras el primer implante de Ahmed a los 31/36 incluyendo estas maniobras. Aun así 5/36 (13%) requirieron un segundo implante valvular.

5.2. 5. Otros procedimientos

La esclerectomía profunda no perforante es una técnica quirúrgica utilizada en el glaucoma del adulto sin embargo su utilidad en el glaucoma de la infancia no ha sido probada. Existen escasos estudios en la literatura pero todos ellos exponen pobres resultados^{229,230}. Las diferencias fisiopatológicas y anatómicas de estos tipos de glaucoma explica las limitaciones de esta técnica quirúrgica en el glaucoma congénito. La presencia de buftalmos, la elongación del limbo y la delgadez de la esclera dificulta la disección del tapete e incrementa el riesgo de ectasia escleral. El mal desarrollo de la malla trabecular y del canal de Schlemm dificulta la correcta identificación de estas estructuras durante la cirugía. Las dimensiones del canal de Schlemm son menores que en el adulto, la posición del mismo es muy variable incluso alcanza 5 mm posterior al limbo y la malla trabecular es más gruesa e indiferenciada²³¹. Todo ello dificulta la disección del canal. Por otro lado, en caso de identificar y disecar estas estructuras con éxito el mal desarrollo del ángulo y la inserción alta del iris dificulta la salida del humor acuoso a través de la membrana trabeculodescemética. Los estudios publicados reportan una elevada tasa de fracaso intraoperatoria y postoperatoria^{229, 230, 231,232,233,234}.

La ciclodestrucción es una alternativa que también se ha empleado en la población pediátrica, tanto la ciclocrioterapia, la ciclofotocoagulación transescleral como la ciclofotocoagulación endoscópica. El estudio de Faran et al²²⁵ evalúa la ciclocrioterapia con una tasa de éxito del 30,3% (33 de 109 ojos) y no encuentra diferencias entre los ojos que habían recibido cirugías previas y los que no. Existen estudios recientes describiendo la ciclofotocoagulación transescleral con diodo en glaucomas pediátricos (GCP y otros) con tasas de éxito desde el 62% al 66% con un único tratamiento, y repitiendo el procedimiento mejora al 72-79%^{236, 237}.

5.2. 6. Factores de riesgo de mayor requerimiento

En el presente estudio se analizaron aquellos casos que requirieron más cirugías con el fin de identificar los indicadores de riesgo de mayor requerimiento quirúrgico. Para ello se analizó la curva de supervivencia hasta el tiempo de la cuarta cirugía que fue el número mediano de cirugías en nuestra serie. Mediante la curva de supervivencia de la figura 45 observamos que el 32% habían requerido la cuarta cirugía antes del quinto año o que el 68% habían sido intervenidos en 3 ocasiones o menos durante los primeros cinco años de seguimiento. Tras el análisis de los factores de riesgo que suponen mayor requerimiento de cirugías se identificaron los siguientes criterios: la edad al diagnóstico, la presencia de edema y la presencia de mutación. La edad se comporta como un factor protector de modo que serán los diagnosticados en menores de un mes los que presenten mayor requerimiento quirúrgico. En aquellos con edema el riesgo se ve incrementado por dos y en aquellos con dos alelos de mutación en el gen *CYP1B1* presentarán un riesgo cuatro veces mayor. Otros factores como la PIO al diagnóstico, haber recibido una goniotomía o trabeculectomía como primera cirugía no se asociaron con un mayor requerimiento quirúrgico.

Por otro lado se han identificado los periodos durante el seguimiento que suponen mayor requerimiento quirúrgico. Se han descrito dos periodos de mayor incidencia de cirugías, durante los primeros cinco años de vida¹⁸² y durante la pubertad de los 11 a los 15 años, coincidiendo con el crecimiento rápido del niño¹⁸². Los estudios de Rojas et al¹⁹ reportaron que la madurez del sistema de drenaje, la malla trabecular, el canal de Schlemm y los canales colectores, se alcanza a los ocho años de edad. Este sería un motivo para que a partir de esta edad existiera menor requerimiento de cirugías. Sin embargo De Silva²³⁸ tras analizar una serie de 30 ojos con más de 20 años de seguimiento reportó que puede existir la progresión de glaucoma y el consiguiente empeoramiento de la visión incluso tras años de estabilidad.

Se evaluó el requerimiento de cirugías en nuestra serie y el hecho de contar con un seguimiento largo nos permite analizar los cambios que acontecen con la edad. En la figura 20 se representa mediante un diagrama de puntos las cirugías requeridas y la edad de las mismas y se observa que el requerimiento de cirugías disminuye progresivamente a mayor edad. Sin embargo aunque la incidencia se ve reducida a partir de los 8 años, la figura 21 pone de manifiesto que el requerimiento de cirugías continúa hasta el final del seguimiento. Estos resultados coinciden con las conclusiones que expuso De Silva²³⁸.

■ 6. TRATAMIENTO MÉDICO

Actualmente se ha extendido el uso de colirios hipotensores a los pacientes en edad pediátrica. Durante los últimos años han aparecido nuevas alternativas terapéuticas y nuevas formulaciones. El timolol ha sido durante años el fármaco antiglaucomatoso de elección sin embargo las prostaglandinas parecen ser una opción útil y eficaz, asociadas a escasos efectos adversos sistémicos²³⁹.

Por otro lado se han reducido las complicaciones a nivel de la superficie ocular al aparecer los nuevos colirios sin conservantes.

Es sabido que el tratamiento del GCP es mayoritariamente quirúrgico y el objetivo de los fármacos es fundamentalmente incrementar el tiempo de control tras la cirugía. La respuesta al tratamiento farmacológico del GCP es peor que otros tipos de glaucoma de diagnóstico tardío (glaucoma juvenil o GCAA) y se ha reportado peor respuesta a menor edad²⁴⁰.

Un paciente de nuestra serie no requirió tratamiento quirúrgico y se controló únicamente mediante tratamiento médico. Ya ha sido reportado que existen pacientes con signos típicos de GCP tales como aumento de la longitud axial y estrías de Haab que no presentan incrementos significativos de la PIO. Este grupo fue clasificado por la CGRN²¹ como GCP resueltos y serían los que más se beneficien del tratamiento médico¹⁹⁷.

En nuestra serie se ha considerado el uso de fármacos y el número de colirios utilizados. La corta edad al diagnóstico y la escasa colaboración de estos pacientes impide un seguimiento estandarizado en consulta y obliga a EBA periódicas. Este motivo dificulta la valoración del efecto hipotensor directo del fármaco sobre la PIO. El análisis de las curvas de supervivencia considerando el éxito relativo y absoluto de las cirugías nos permite valorar indirectamente la eficacia del mismo. Se ha observado que los que más se beneficiaron de los fármacos en nuestra serie fueron los intervenidos de trabeculectomía y válvula. No se observó la influencia de los fármacos en el tiempo de control tras la primera goniotomía. Sin embargo tras la primera trabeculectomía se observa que el tiempo mediano de control se incrementa tras el uso de fármacos de 3m a 9m y la tasa de éxito aumenta del 31,13% al 54,9% a los 12 meses. El grupo intervenido de trabeculectomía se ve muy beneficiado del uso de fármacos, haciendo que la supervivencia de la trabeculectomía sea superior a la de la goniotomía ($p < 0,05$). Fundamentalmente el beneficio se observa en la primera trabeculectomía tras haber fracasado la cirugía angular ya que el tiempo mediano de control aumenta de 38 meses sin fármacos a 82 meses con el uso de fármacos. El beneficio que se observó tras la cirugía de la válvula fue menos significativo, de 19 a 24 meses.

Estos resultados confirman que los colirios hipotensores tienen su utilidad en el GCP y su uso ha permitido incrementar la respuesta de control tras las cirugías.

En la figura 24 observamos que el porcentaje de ojos tratados con colirios aumenta con la edad así como el número de colirios utilizados (Figura 25), lo que nos hace pensar que, efectivamente, aquellos de mayor edad serán los más beneficiados. Al final del seguimiento un 54,8% utilizaron colirios hipotensores con una media de 1,1 colirios. El número medio de colirios fue mayor en los ojos que presentaron mal control que en los bien controlados como era esperable.

El fármaco más utilizado continúa siendo el betabloqueante⁴⁶. Este fármaco lo utilizaron el 76,08% de los ojos tratados tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos. Sin embargo observamos que existe un porcentaje nada desdeñable de ojos tratados con prostaglandina 32,60% en combinación con otros fármacos y un 5,95% en monoterapia.

■ 7. PROBABILIDAD DE CONTROL Y PRONÓSTICO VISUAL

El objetivo fundamental del tratamiento del GCP es doble: por un lado el control del glaucoma y por otro la rehabilitación funcional de los ojos afectados con el fin de que puedan alcanzar la mejor agudeza visual final.

El porcentaje de control que hemos obtenido en nuestra serie al final del seguimiento (144 meses) se sitúa en el 89%. Un 51,67% de los ojos analizados utilizaban algún colirio hipotensor al final del seguimiento.

Existen pocos estudios en la literatura con tan elevado número de casos y tiempo de seguimiento como el que presentamos en esta tesis. Esto dificulta la posibilidad de establecer comparaciones con los resultados de otros autores. Elder²⁰⁷ obtiene unos porcentajes de control del 69% sin tratamiento médico y del 85% con tratamiento médico adicional tras un seguimiento de 76 meses. Barsoum Homsy²⁴¹ obtiene unos porcentajes de control del 79,8% en el grupo de los pacientes con glaucoma congénito primario.

En nuestra serie se identificaron 20 ojos (10,6%) que evolucionaron a la ptisis al final del seguimiento y fueron incluidos en el grupo de no control. Las causas fueron el desprendimiento retina, la hipotonía postquirúrgica, endoftalmitis y traumatismo. Cabe destacar que estas complicaciones postquirúrgicas fueron analizadas como factores predictores de fracaso de las cirugías y se identificaron como factores de riesgo en las reintervenciones, siendo más severas y más frecuentes que en la primera cirugía.

El alto porcentaje de pérdidas que ocurrieron en nuestra serie se explica por el largo seguimiento. Las pérdidas ocurrieron en una mediana de seguimiento de 87 meses y la mayoría de los estudios que se han mencionado no alcanzan esta mediana de seguimiento. Y por otro lado, en esta serie se incluyeron las cirugías con mayor riesgo de complicaciones como son los DDG.

Al analizar las diferencias entre los grupos, “control” y “no control” se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PIO, el uso de colirios hipotensores, la presencia de mutación, el número de cirugías y la edad al diagnóstico. El grupo con peor control al final del seguimiento presentó una PIO más elevada que el grupo con buen control, mayor porcentaje de casos en tratamiento con colirios hipotensores, con presencia de de mutación y con mayor número de cirugías. Por último también se observó menor edad al diagnóstico ya que la mayor parte de los ojos fueron diagnosticados en edades menores de un mes.

Cabe destacar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la longitud axial, diámetro corneal, relación E/P ni en la paquimetría al final del seguimiento entre los que presentaron buen control y los que no.

Al analizar los posibles factores pronósticos de mal control, encontramos que la presencia de mutación es el principal factor de riesgo. El riesgo de no control es 2,70 veces mayor en los casos que presentan mutación del gen *CYP11B1* que aquellos sin mutación. Se observó que la presencia de edema corneal al diagnóstico supone un incremento de riesgo de no control de 1,66 veces mayor que aquellos sin edema, sin embargo no se obtuvo significación estadística. No se encontró asociación entre el control de la enfermedad y el resto de factores analizados.

Junto al control de enfermedad, el otro objetivo fundamental es evaluar el pronóstico visual. Al final del seguimiento, la edad mediana de nuestra serie fue de 144,5 meses. Todos los casos presentaron una edad suficiente que garantizaba la buena colaboración para la recogida de los resultados. Para medir la AV se utilizó el test de Snellen, sólo en los más pequeños se empleó el test de LEA. Del total de ojos de nuestra serie, el 37,5% presentó una AV menor de 0,1 entre los cuales se incluyen NPL (1,6%) y PL (7,15%). La probabilidad de presentar una AV mayor a 0,1 fue del 60,86% y mayor a 0,5 del 38,41%.

Los resultados de la agudeza visual final reportados en la literatura son muy dispares desde el 60-80% con agudeza visual mayor a 0,5¹⁹⁷ a un 70-90% mayores de 0,1^{241,242}. Estos resultados corresponden a estudios con tiempo de seguimiento muy inferior al nuestro y por ello no son comparables. Suh²⁴³ reportó recientemente una serie con un seguimiento de 137 meses y describe unos resultados similares a los nuestros, con una AV media de 0,48. En la tabla 69 se detallan los resultados de la agudeza visual final de algunos estudios publicados con mayor seguimiento.

Tabla 69. Resultados del pronóstico visual de los estudios publicados con mayor seguimiento.

Autor	Publicación	N	Seguimiento (Años)	Intervención quirúrgica	AVMC
Varma et al ²²⁴	1992	44	5,2	Mixta	>20/50 (37%)
Broughton y Parks ⁷³	1981	34	5,5	Goniotomía	>20/60 (59%)
Morgan et al ²⁴⁵	1981	23	5,2	Mixta	>20/50 (78%)
Shaffer ¹⁹⁸	1982	50	5-25	Goniotomía	>20/40 (54%)
Hetherington ²⁴⁶	1978	24	4,4	Mixta	>20/50 (77%)
Gramer et al ⁷⁴	1996	60	11	Mixta	>20/40 (47%)
Mendicino et al ⁸⁶	2000	24	4	Trabeculotomía, goniotomía	>20/50 (79%) >20/40 (53%)
Filous y Brunova ²⁴⁷	2002	78	3,2	Trabeculotomía	>20/40
Suh et al ²⁴³		154	11	Mixta	AV media: 0,48
De Silva y Brookes ²³⁸	2011	30	33,8	Mixta	>20/60 (45%)
Morales L*	2015	188	12	Mixta	>20/40 (38,41%) AV media: 0,41

El GCP supone en muchas ocasiones un alto requerimiento quirúrgico que no siempre garantiza un buen control tensional. Varios estudios afirman que a pesar del buen control tensional conseguido al final del seguimiento, no es posible predecir un buen pronóstico visual^{75,248}. En nuestra serie no hemos observado diferencias de agudeza visual entre los casos con buen control al final del seguimiento y los que no (0,42 vs 0,33 respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias entre los que presentaron mejores agudezas visuales, el 39,56% de los ojos con buen control presentaron una AV mayor a 0,5 y el 25% en los que no presentaban buen control.

Hay que tener en cuenta que existen múltiples factores que pueden influir en el pronóstico visual, tanto estructurales como funcionales: los daños propios de la enfermedad (neuropatía progresiva), la disminución de la transparencia corneal (edema/leucoma), las múltiples cirugías requeridas y sus complicaciones, así como defectos refractivos, estrabismo y nistagmo. Todos estos factores hacen que la ambliopía sea uno de los mayores obstáculos para la recuperación visual en esta patología.

Es muy común en estos pacientes que aparezca un defecto refractivo elevado generalmente miópico desde etapas precoces del seguimiento. La media del equivalente esférico de nuestra serie fue -5,35 pero con un rango muy amplio desde +5 a -25D, similares a lo descrito en la literatura¹⁹⁷. Este defecto refractivo alto se debe a la gran distensibilidad de los tejidos sobre todo en los primeros años de vida. Todo ello explica el defecto refractivo miópico mayor en los diagnosticados en < 1 mes observado en nuestro grupo así como la mayor longitud axial al final del seguimiento, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas tras el análisis. Un hallazgo interesante en nuestra serie fue que el defecto refractivo al final del seguimiento era

neutro en un 9% y positivo en un 12,5%. Estos hallazgos también fueron descritos por Mandal⁷⁵ que reportó un 25,6% de hipermetropes y un 20% de emétopes en su serie. El defecto refractivo junto con la presencia de nistagmo y estrabismo pone de relieve la importancia de la participación de un equipo multidisciplinar en el manejo de los pacientes con GCP. La presencia de ambliopía es frecuente en estos casos, por los factores mencionados previamente exacerbados fundamentalmente en aquellos cuadros con afectación unilateral o en grandes anisometropías. En nuestra serie fue descrita la presencia de ambliopía en el 15,4% (29 ojos, 8 afectados de GCP unilateral) y recibieron tratamiento con oclusiones. Se detectó estrabismo en el 14,4% de los ojos (29 ojos) siendo la exotropía el más frecuente (18/29) y la presencia de nistagmo en el 9,6% (18 ojos).

Nuestros resultados se asemejan a los de Suh²⁴³ con un 20,9% de ambliopía y un 13,9% de estrabismo. Elder¹ destaca entre sus resultados la importancia del tratamiento de la ambliopía que en la mayoría de los casos está infradiagnosticada. Este autor detecta un 39% de anisometropías y sin embargo confirma que solo un 7% recibió tratamiento de ambliopía. Por otro lado la presencia de estrabismo es otra causa frecuente de ambliopía en esta patología. La incidencia de estrabismo descrita en la literatura varía del 15% al 54%^{249,250}.

A la hora de evaluar el pronóstico en estos pacientes no es sencillo. Varios estudios clasifican el cuadro clínico atendiendo a los criterios de gravedad de: daño anatómico (diámetro corneal y longitud axial), daño estructural (relación E/P) y daño funcional (agudeza visual y campo visual)^{11,187}. Sin embargo nuestra experiencia nos ha hecho pensar que no existe una buena correlación entre los criterios anteriores. Al analizar nuestra muestra no se ha observado ninguna correlación entre los diferentes parámetros al final del seguimiento.

Los principales factores pronósticos que se han identificado en el presente trabajo, como factores de riesgo de peor pronóstico visual fueron: la presencia de edema y leucoma al diagnóstico, la presencia de mutación en el gen *CYP11B1* y el número de cirugías totales.

El factor que a priori se había visto más relacionado con peor pronóstico visual es la edad al diagnóstico de la enfermedad¹⁹⁷. Existe unanimidad entre los artículos de la literatura al pensar que aquellos ojos diagnosticados al nacimiento presentaran peor agudeza visual final^{182,197}. En nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la agudeza visual media al final del seguimiento de los casos diagnosticados <1 mes que fue de 0,22 frente al 0,51 y 0,42 en los >1 mes y >24 meses respectivamente. Las peores agudezas visuales de <0,1 también se detectaron en los diagnosticados <1 mes con el 42,85% frente al 20,43% y el 1,9% de los >1 mes y >24 meses respectivamente. Por último las mejores agudezas visuales con >0,5 se detectaron en los grupos de mayor edad, con un 51,61% en los >1 mes y 31,25% en los >24 meses frente al 11,90% en los <1 mes. Aunque se observaron estas diferencias, tras el análisis multivariado, la edad no se comportó como un factor pronóstico.

Mandal⁷⁵ tras analizar el pronóstico visual de una serie de 47 ojos diagnosticados a una edad <1 mes, observa que solo un 26,3% presenta una AV >0,5, y un 21% presenta ceguera según los criterios de la OMS. Similar a nuestros resultados en los casos diagnosticados antes de 1 mes. Sin embargo existen otros estudios publicados en la literatura que reportan resultados peores a los nuestros. Richardson et al²⁵¹ tras analizar 17 ojos diagnosticados a corta edad encuentra en 14/17 una agudeza visual <0,1. Acusó los malos resultados del estudio a la ambliopía y no al daño glaucomatoso en sí. Biglan and Hiles²⁵² reportó las AV de 8 pacientes diagnosticados antes de un mes y solo dos presentaron una AV >0,5 (25%) similar a nuestros resultados. Este autor en su artículo pone de manifiesto la importancia del tratamiento de la ambliopía y los defectos refractivos.

Los resultados que reportó Mendicino⁸⁶ fueron muy similares a los nuestros en los casos diagnosticados en mayores de un mes. El 53% presentan agudezas visuales de 0,5 o mayores en aquellos casos diagnosticados de GCP en edades medias de 3,4 meses.

Uno de los factores que se asociaron con un peor pronóstico visual fue el número de cirugías. Suh²⁴³ reportó unos resultados similares e identificó el número de cirugías como el principal factor de riesgo. A diferencia de nuestro estudio, este autor no encontró ninguna otra variable asociada a peor pronóstico visual.

Por otro lado varios estudios han reportado peor pronóstico visual en aquellos ojos que presentan mutación^{11,8,9,190}. Paniker¹¹ describió que en todos los pacientes que presentaban mutación, al menos en un ojo existían criterios de mal pronóstico visual al final del seguimiento (<0,1).

■ 8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El glaucoma congénito es una enfermedad de escasa incidencia, por ello las series presentadas son habitualmente cortas, tanto en número de casos como en seguimiento. El hecho de que nuestro Centro haya sido referencia en el tratamiento del glaucoma congénito durante más de treinta años, nos permite contar con una de las series con mayor número de casos y mayor seguimiento de las publicadas en la literatura. Sin embargo esta enfermedad cursa con un cuadro clínico muy heterogéneo y requiere un tratamiento y seguimiento individualizado. La alta variabilidad de los signos clínicos, intervenciones quirúrgicas y evaluación al final del seguimiento construyen una serie de casos muy heterogénea que dificulta el análisis de los resultados.

El hecho de que el HCSC sea centro de referencia del glaucoma de la infancia genera un sesgo en la selección de la serie de casos. El seguimiento mínimo establecido fue de 60 meses y no todos los pacientes intervenidos en nuestro centro prosiguen el seguimiento, ya que ante una buena evolución son remitidos de nuevo a sus centros y ciudades de origen. Inevitablemente los casos que presentan peor evolución son los que indudablemente continúan sus revisiones. Por otro lado un gran número de pacientes atendidos en nuestro hospital son referidos desde otros centros con la sospecha de glaucoma y otros muchos son diagnosticados, tratados inicialmente y referidos más adelante al fracasar el control de la enfermedad, por lo que los casos referidos son generalmente los que cursan tórpidamente.

Los estudios de cohortes retrospectivos son muy útiles en determinadas circunstancias, especialmente en aquellas enfermedades de baja incidencia. Permiten estudiar los factores pronósticos de una enfermedad de una forma sencilla y que sería ineficiente a partir de un estudio prospectivo. El hecho de que el glaucoma congénito sea una enfermedad en la que las pautas de manejo no hayan variado de forma importante en los últimos años, hace que la recogida de los datos se haya visto facilitada y que las variables más relevantes estuvieran recogidas en las historias clínicas. Debemos considerar las limitaciones de cualquier estudio retrospectivo, tales como la ausencia de pautas estrictas de seguimiento sin embargo el curso clínico del GCP tampoco permitiría establecer un seguimiento rígido.

La fidelización de los pacientes hacia el Centro donde son tratados en muchas ocasiones desde el nacimiento nos permite contar con un seguimiento largo y minimiza las pérdidas de seguimiento, que son la principal desventaja de los estudios retrospectivos.

Excluimos aquellos pacientes, que por determinadas características rompían la homogeneidad del

grupo y podían sesgarlo de alguna manera. Aquellos pacientes que eran tratados y remitidos de otros centros, de los que no se disponía de información suficiente del cuadro clínico al diagnóstico fueron excluidos, así como aquellos que fueron tratados siguiendo un algoritmo terapéutico diferente al nuestro. Otros tipos de glaucoma tampoco se incluyeron, es decir aquellos que no cumplieran estrictamente los criterios de GCP.

Generalmente, la corta edad de los pacientes hace necesario que las exploraciones durante los primeros años del seguimiento sean realizadas bajo anestesia general y en el momento que el niño comienza a colaborar comienzan las exploraciones en consulta. La EBA presenta algunos inconvenientes, fundamentalmente en la determinación de la presión intraocular. Por ello, la técnica de la exploración debe estar lo más estandarizada posible con el fin de poder disminuir los sesgos inducidos por variaciones en la técnica anestésica^{63,64}.

La presión intraocular también puede tener mayor o menor validez en función de los instrumentos que se utilicen para determinarla aunque en todos los casos, en nuestro Centro la medida de la PIO se ha realizado con tonómetros de aplanación tipo Perkins. En vista de lo anterior, la simple determinación de la presión no es suficiente para el seguimiento de estos pacientes. La exploración ha de ser completada con otra serie de determinaciones que nos podrán orientar sobre la situación del glaucoma de un determinado paciente, entre ellas el diámetro corneal, la longitud axial, la paquimetría y la relación E/P.

El valor asignado a la relación E/P pierde validez en nuestro estudio. La E/P se ha considerado uno de los principales criterios para medir la progresión del glaucoma, sin embargo en el GCP nos encontramos con dos limitaciones importantes. En primer lugar la medición de la E/P al diagnóstico es dependiente de la transparencia de la córnea y sólo será posible en aquellos casos con buena visibilidad del fondo de ojo. Es de esperar que aquellos con cuadros clínicos severos sean los que presenten una E/P mayor. Esto también ocurre a lo largo del seguimiento, solo se registrarán las mediciones de la E/P de aquellos con suficiente transparencia de medios. Por último la subjetividad de la medida de la E/P por parte del evaluador y la posible reversibilidad de este parámetro clínico nos ofrece mucha variabilidad en las medidas^{46,57}.

185

Uno de los objetivos principales de este estudio es evaluar el pronóstico visual de los pacientes con GCP. Un seguimiento mínimo de 60 meses nos garantiza la recogida de esta variable sin embargo se utilizaron dos escalas, el test de LEA para aquellos menos colaboradores y el test de Snellen en la mayoría de los casos. A pesar de que existe una buena congruencia entre los test, no es exacta.

Existen múltiples factores que pueden influir en el pronóstico visual de estos pacientes, desde el daño secundario al glaucoma, el estado de la córnea (estrías de Haab, transparencia, leucomas), la presencia de catarata, las alteraciones retinianas, los defectos refractivos, la anisometropía, el nistagmo y el estrabismo, entre otros^{75,243}. Si estas alteraciones acontecen en la edad pediátrica pueden ser causa de ambliopía e interferir en el pronóstico visual.

Estas variables fueron consideradas durante el seguimiento, se corrigieron los defectos refractivos y se trató la ambliopía en aquellos en los que fue detectada pero no podemos asegurar que la ambliopía no esté infradiagnosticada ni tampoco podemos confirmar el cumplimiento del tratamiento pautado. Por todo ello es difícil valorar qué grado de pérdida de visión es atribuible al glaucoma y cuanto al resto de factores.

■ 9. REPERCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL MANEJO DEL GCP

Esta tesis ofrece una valoración conjunta tanto de la situación clínica de esta patología al diagnóstico como de la evolución a lo largo del seguimiento.

Se han identificado varios criterios al diagnóstico que se comportan como factores de riesgo de mayor requerimiento quirúrgico y peor pronóstico visual. Estos resultados destacan la importancia de una valoración exhaustiva al diagnóstico que nos permitirá identificar a aquellos pacientes que a priori van a presentar una peor evolución.

La edad al diagnóstico fue uno de los factores asociados a mayor requerimiento quirúrgico de modo que aquellos pacientes diagnosticados a menor edad requerirán más cirugías o lo que es lo mismo, aquellos pacientes con un diagnóstico tardío de GCP requerirán menos intervenciones. La presencia de edema o leucoma desde el diagnóstico son criterios asociados con peor pronóstico visual. Y el valor de la PIO al diagnóstico se comportó como un factor predisponente de fracaso de la primera cirugía. Aquellos que presenten valores más elevados de la PIO responderán peor a la primera cirugía tanto si son intervenidos de goniotomía como si son intervenidos de trabeculectomía. Nuestros resultados no han identificado otros criterios como el diámetro corneal o la longitud axial como factores de riesgo pero aun así son signos conocidos de progresión de la enfermedad por ello son mediciones obligadas tanto al diagnóstico como durante las revisiones.

Se ha observado un alto porcentaje de pacientes con presencia de dos alelos del gen *CYP1B1* y por tanto de herencia autosómica recesiva. Nuestros resultados no demuestran una asociación entre la presencia de un alelo y peor pronóstico. Sin embargo se ha observado que la presencia de dos alelos del gen *CYP1B1* se comporta como un factor de riesgo de mayor requerimiento quirúrgico, peor control y peor pronóstico visual. Estos resultados ponen de relieve la importancia del estudio genético en el GCP y su utilidad en la práctica clínica habitual. El hecho de detectar la presencia de mutación del gen *CYP1B1* precozmente nos permite identificar a un paciente que a priori responderá peor a las cirugías y cursará con peor pronóstico. Y por otro lado detectar la presencia de mutación nos permite identificar las mutaciones en los progenitores y realizar consejo genético orientando a las familias ante futuros embarazos. El hecho de identificar a otros familiares portadores de mutación a su vez reconoce aquellos que presentan riesgo de desarrollar la enfermedad y nos permite llevar a cabo un seguimiento estrecho y así establecer un diagnóstico precoz en aquellos que aún no habían sido diagnosticados.

Es sabido que existen mutaciones que alteran en mayor medida la función enzimática de la proteína *CYP1B1* y esto se asociaría a peor pronóstico. Sería de gran utilidad identificar aquellas mutaciones que se asocien con un cuadro clínico más agresivo sin embargo la alta variabilidad alélica detectada en nuestro estudio no permite analizar este supuesto.

Con estos resultados podemos concluir que existe un prototipo de paciente que desde el diagnóstico se asocia con un peor pronóstico. Será aquel que presente una PIO elevada, córneas edematosas o leucoma, menor edad al diagnóstico y la presencia de mutación del gen *CYP1B1*. A pesar de estos resultados cabe destacar que la variabilidad clínica de la enfermedad obliga a llevar un seguimiento individualizado de cada paciente adaptándonos a su propia evolución.

Por otro lado, en esta tesis se han evaluado los resultados de eficacia de las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas habitualmente en el manejo del GCP y se han descrito sus complicaciones. Estos resultados ponen de manifiesto el alto requerimiento quirúrgico necesario para alcanzar un buen control tensional y aún con todo ello existe un alto porcentaje de casos con agudezas visuales inferiores a 0,1.

La primera cirugía, tanto la primera trabeculectomía como la primera goniotomía presentan tasas de éxito moderadas. La alta tasa de éxito tras la cirugía angular considerando goniotomías sucesivas, las escasas complicaciones así como la eficacia de la goniotomía tras una trabeculectomía fracasada pone de relieve la eficacia y seguridad de esta técnica quirúrgica. Sin embargo como ya se ha explicado, es dependiente de la transparencia de la córnea. Nuestros resultados avalan el uso de las goniotomías sucesivas hasta en 3 ocasiones sin embargo este estudio destaca que la eficacia de la cirugía angular se ve determinada por la eficacia de la primera goniotomía. Por lo que en aquellos casos con un fracaso precoz de la primera goniotomía podemos predecir el fracaso de las goniotomías sucesivas y serán los que más se beneficien de una trabeculectomía.

Nuestro estudio también destaca la mala respuesta tras las reintervenciones de trabeculectomía y una mayor incidencia de complicaciones que debe ser considerado en el manejo habitual. El control observado tras el implante valvular es satisfactorio sin embargo también hay que considerar la alta incidencia de complicaciones. Estos resultados avalan el uso de la válvula de Ahmed para los glaucomas refractarios. Un dato interesante de nuestros resultados es la no identificación a priori de ningún factor predisponente de fracaso del implante valvular.

Es importante considerar el uso de fármacos en esta enfermedad. Aunque el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico debido a su etiopatogenia, el incremento del control tras las cirugías mediante el uso de fármacos es relevante. Aunque se ha visto que el requerimiento de cirugía es mayor en los primeros años tras el diagnóstico, existe progresión de la enfermedad durante todo el seguimiento y pueden requerirse nuevas cirugías en edades avanzadas.

A pesar de un seguimiento muy estrecho e individualizado de estos pacientes, casi un 40% presentan agudezas visuales menores a 0,1 y destaca un porcentaje no desdeñable de pérdidas del globo durante el seguimiento. Todo ello pone de manifiesto la importancia de la colaboración de un equipo multidisciplinar para establecer una valoración conjunta del paciente.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.** El glaucoma congénito primario presenta una alta variabilidad clínica tanto en el diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad.
- 2.** Existe un porcentaje elevado de presencia de mutación del gen *CYP1B1* en la población con glaucoma congénito primario. Se ha demostrado una alta variabilidad alélica del gen *CYP1B1* en la población española analizada.
- 3.** La goniotomía es la técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada como primera cirugía.
- 4.** La tasa de éxito de la primera trabeculectomía es mayor que la de la primera goniotomía y similar a la tasa de éxito de la cirugía angular considerando varias goniotomías sucesivas.
- 5.** El principal factor que se ha asociado con mayor fracaso de la primera cirugía es la presión intraocular al diagnóstico.
- 6.** La presencia de complicaciones son más frecuentes y más graves en las reintervenciones que tras la primera cirugía.
- 7.** La válvula de Ahmed es la cirugía que se ha asociado con mayor tasa de complicaciones.
- 8.** No se ha identificado ningún factor asociado a mayor fracaso de la válvula de Ahmed.
- 9.** El algoritmo terapéutico que se presenta en esta tesis ofrece una probabilidad de control del 89%.
- 10.** La probabilidad de presentar una agudeza visual mayor a 0,1 al final del seguimiento es del 60,86%.
- 11.** La edad al diagnóstico y la presencia de mutación del gen *CYP1B1* se comportaron como los principales indicadores de mayor requerimiento quirúrgico durante el seguimiento.
- 12.** Los factores de riesgo que se han asociado con peor pronóstico visual fueron la presencia de edema corneal, la presencia de leucoma al diagnóstico, la presencia de mutación del gen *CYP1B1* y el mayor requerimiento de cirugías.
- 13.** La presencia de mutación del gen *CYP1B1* se comportó como el principal factor pronóstico de control al final del seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Elder MJ. Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:413-6
2. Burke JP, Bowler R. Primary trabeculectomy in congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73: 186-90.
3. Fulcher t, Chan J, Lanigan B, et al. Long-term follow up of primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80: 499-502.
4. Al-Mobarak F, Khan AO. Complications and 2-year valve implant and penetrating keratoplasty in refractory congenital glaucoma with corneal opacity. *Cornea*. 2004; 23: 554-9.
5. Campos-Molló E, Moral-Cazalla R, Belmonte-Martínez J. Combined trabeculectomy-trabeculectomy as the initial surgical procedure of primary developmental glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83: 479-85.
6. Anderson DR. Trabeculectomy compared to goniotomy for glaucoma in children. *Ophthalmology*. 1983; 90 (7): 805-806.
7. McPherson SD, Berry DP. Goniotomy vs external trabeculectomy for developmental glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1983; (95): 427-431.
8. López-Garrido MP, Medina-Trillo C, Morales-Fernández L, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM, García-Antón M, Escribano J. Null CYP11B1 genotypes in primary congenital and nondominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology*. 2013; 120(4):716-23.
9. Campos-Molló E, López-Garrido MP, Blanco-Marchite C, García-Feijoo J, Peralta J, Belmonte-Martínez J, Ayuso C, Escribano J. CYP11B1 gene mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Mol Vis*. 2009; 15: 417-431.
10. Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, Anderson KL, Dueker DK, Jabak M, Astle WF, Otterud B, Leppert M, Lupski JR. Mutations in CYP11B1, the gene for cytochrome P45011B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 325-333.
11. Panicker SG, Mandal AK, Reddy AB, Gothwal VK, Hasnain SE. Correlations of genotype with phenotype in Indian patients with primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 1149-1156.
12. Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, Wood IS, Fredrick DR, Alvarado JA. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP11B1 mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142: 993-1004.
13. Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger Syndrome Associated with Congenital Glaucoma and Cytochrome P45011B1 Gene Mutations. *Case Report Med*. 2010;2010.
14. Ohtake Y, Tanino T, Suzuki Y, Miyata H, Taomoto M, Azuma N, Tanihara H, Araie M, Mashima Y. Phenotype of cytochrome P45011B1 gene (CYP11B1) mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87: 302-304.
15. Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. *Dev Ophthalmol*. 1989; 16:76-115.
16. Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, et al. Multiple CYP11B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Hum Mol Genet*. 2000; 9:367-74.
17. Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004; 41:271-88.
18. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet*. 1998;75:497-504.
19. Rojas B, Ramírez AI, de-Hoz R, Salazar JJ, Ramírez JM, Triviño A. Structural changes of the anterior chamber angle in primary congenital glaucoma with respect to normal development. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006; 81 (2):65-71.
20. Duke-Elder S. System of ophthalmology, Vol 3. Congenital deformities. St Louis, CV Mosby, 1969.
21. Weinreb RN, Papadopoulos M. Consensus on Childhood glaucoma. Amsterdam: Kugel publications, 2013.
22. Shaffer RN, Weiss DI. Congenital and pediatric glaucomas. St. Louis; 1970; 37.
23. García Sánchez J, Zato M, Fernández-Vila PC. Glaucoma congénito Madrid, 1982; 16.
24. Hoskins HD Jr, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1.331-1.334.

25. Deluise VP, Anderson DR. Primary infantile glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1983; 28: 1-19.
26. Walton DS. Primary congenital open angle glaucoma: a study of the anterior segment anomalies. *Trans Am Ophthalmol.* 1979; 77: 746-768.
27. Kauffman MH. *The Atlas of Mouse Development.* Academic Press, San Diego, 1995.
28. Hamanaka T, Bill R, Ichinohasama R, Ishida T. 1992. Aspects of the development of Schlemm's canal. *Exp. Eye Res.* 55: 479-88.
29. Trainor PA, Tam PP. Cranial paraxial mesoderm and neural crest cells of the mouse embryo: co-distribution in the craniofacial mesenchyme but distinct segregation in branchial arches. *Development.* 1995; 121: 2569-82.
30. Reme C, D'Epina SL. Periods of development of the normal human chamber angle. *Doc Ophthalmol.* 1981; 51: 241.
31. Sadler T.W. *Langman's medical embryology, 7^a ed.* Editorial panamericana, Mexico, 1995.
32. Wulle K. The development of the productive and draining system of the aqueous humor in the human eye. *Adv Ophthalmol.* 1972: 296-355.
33. Gould DB, Smith RS, John SW. Anterior segment development relevant to glaucoma. *Int J Dev Biol.* 2004; 48(8-9):1015-29.
34. Smith R.S, Zabaleta A, Savinova OV, John W. The mouse anterior chamber angle and trabecular meshwork develop without cell death. *BMC Dev Biol.* 2001; 1: 3.
35. Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma. Gonioscopic and anatomic observation of the angle of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1955; 40: 1-11.
36. Barkan O. Operation for congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1942; 25: 552- 568.
37. Kupfer C, Ross K. The development of outflow facility in human eyes. *Invest Ophthalmol.* 1971; 10: 513-517.
38. Maumenee AE. The pathogenesis of congenital glaucoma; a new theory. *Am J Ophthalmol.* 1959; 47: 827-859.
39. Allen L, Burian HM, Braley AE. A new concept of the development of the anterior chamber angle; its relationship to developmental glaucoma and other structural anomalies. *AMA Arch Ophthalmol.* 1955; 53: 783-798.
40. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981; 79: 458-485.
41. Maul E, Strozzi L, Muñoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1980; 89: 667-673.
42. Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92: 508-525.
43. Moller PM. Goniotomy and congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1977; 55: 436-442.
44. Yanoff M, Fine BS. Glaucoma. In: *Ocular pathology, 2nd edn.* Philadelphia: Lippincott, 1982:74.
45. Seidman DJ, Nelson LB, Calhoun JB, et al. Signs and symptoms in the presentation of primary infantile glaucoma. *Pediatrics.* 1986; 77: 399-404.
46. Wright K, Spiegel P. *Pediatric ophthalmology and strabismus, Ed2^a.* 2003.
47. Blomdahl S. Ultrasonic measurements of the eye in the new-born infant. *Acta ophthalmol.* 1979; 57: 1048-1056.
48. Sorsby A, Sheridan M. The eye at birth: measurements of the principal diameters in forty-eight cadavers. *J Anat.* 1960; 194: 192-195.
49. Chew E, Morin JD. Glaucoma in children. *Pediatr Clin North Am.* 1983; 30: 1043-1060.
50. Musarella MA, Morin JD. Anterior segment and intraocular pressure measurements of the unanesthetized premature infant. *Pediatr Syst Ophthalmol.* 1982; 8: 53-60.
51. Morin JD, Merin S, Sheppard RW. Primary congenital glaucoma- a survey. *Can J Ophthalmol.* 1974; 9: 17-28.
52. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103: 785-789.
53. Larsen JS. The sagittal growth of the eye I-IV. *Acta ophthalmol.* 1971; 49: 239-62, 427-40, 441-53, 873-86.
54. Sampaolesi R, Caruso R. Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 574-577.

55. Rimmer S, Keating C, Chou T, Farb MD, Christenson PD, Foos RY, Bateman JB. Growth of the human optic disc and nerve during childhood, and early adulthood. *Am J Ophthalmol.* 1993; 15;116(6):748-53.
56. Mansour AM. Racial variation of the optic disc parameters in children. *Ophthalmic surg.* 1992; 33: 469-471.
57. Coudrillier B, Tian J, Alexander S, Myers KM, Quigley HA, Nguyen TD. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4):1714-28.
58. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 714-720.
59. Portellinha W, Belfort R Jr. Central and peripheral corneal thickness in newborns. *Acta Ophthalmol.* 1991; 69: 247-50.
60. Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, Poulsen EH. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1976; 54: 285-90.
61. Goethals H, Tassotten L. Intraocular pressure in children up to 5 years of age. *J pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1983;20: 49-51.
62. Pensiero S, Da Pozzo S, Perissutti P, Cavallini GM, Guerra R. Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992 Mar-Apr; 29(2):79-84.
63. Nagdeve NG, Yaddanapudi S, Pandav SS. The effect of different doses of ketamine on intraocular pressure in anesthetized children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006;43 (4):219-23.
64. Watcha MF, Chu FC, Stevens JL, Forestner JE. Effects of halothane on intraocular pressure in anesthetized children. *Anesth Analg.* 1990;71 (2):181-4.
65. Eisenberg DL, Sherman BG, McKeown CA, Schuman JS. Tonometry in adults and children. A manometric evaluation of pneumatonometry, applanation, and TonoPen in vitro and in vivo. *Ophthalmology.* 1998;105(7):1173-81.
66. Borrego Sanz L, Morales L, Martínez de-la-Casa JM, Sáenz-Francés F, Fuentes M, Feijóo JG. The Icare-Pro Rebound Tonometer Versus the Hand-held Applanation Tonometer in Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 20.
67. Grigorian F, Grigorian AP, Olitsky SE. The use of the iCare tonometer reduced the need for anesthesia to measure intraocular pressure in children. *J AAPOS.* 2012;16(6):508-10.
68. Papadopoulos M, Edmunds B, Fenerty C, Khaw PT. Childhood glaucoma surgery in the 21st century. *Eye (Lond).* 2014 Aug;28(8):931-43.
69. Hoskins HD, Hetherington J, Magee SD, Naykhin R, Migliazzo CV. Clinical experience with timolol in childhood glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103: 1163-1165.
70. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;46(1):12-8.
71. Barkan O. Technique of goniotomy. *Arch Ophthalmol.* 1938; 19:217-23
72. Barkan O. Surgery of congenital glaucoma: review of 196 eyes operated by goniotomy. *Am J Ophthalmol.* 1953;36:1523-1534
73. Broughton WL, Parks MM. An analysis of treatment of congenital glaucoma by goniotomy. *Am J Ophthalmol.* 1981; 91: 566-572.
74. Gramer E, Tausch M, Kraemer C. Time of diagnosis, reoperations and long-term results of goniotomy in the treatment of primary congenital glaucoma: a clinical study. *Int Ophthalmol.* 1996; 20 (1-3): 117-123.
75. Mandal AK, Gothwal VK, Bagga H, Nutheti R, Mansoori T. Outcome of surgery on infants younger than 1 month with congenital glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110: 1909-1915.
76. Anderson DR. In: Discussion of Quigley HA: Childhood glaucoma. *Ophthalmology* 1982;90:225-226
77. McPherson SD Jr, Berry DP. Goniotomy vs external trabeculotomy for developmental glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95: 427-31.
78. Al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, Al-Mesfer SA, Al-Jadaan I, Al-Mohammed A. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005 Apr;89(4):449-53.
79. De Vincentiis C. Incisions dell angolo irideo nel glaucoma. *Ann Ottalmol.* 1893;22:540-2
80. Bietti GB, Quaranta CA. Indications for; and results of the operation of incision of the iridocorneal angle (goniotomy, goniotrabeculotomy or trabeculotomy). *Vestn Oftalmol.* 1968; 81 (3): 9-21.

81. Shaffer RN. Prognosis of goniotomy in primary infantile glaucoma (trabeculodysgenesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1982; 80: 321-5.
82. Kothari M, Balankhe S. Inferior trabeculotomy and trabeculectomy for refractory pediatric glaucomas. *Indian J Ophthalmol.* 2011; 59(4): 323.
83. Mandal AK, Naduvilath TJ, Jayagandan A. Surgical results of combined trabeculotomy-trabeculectomy for developmental glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105: 974-982.
84. Mullaney PB, Selleck C, Al-Awad A, Al-Mesfer S, Zwaan J. Combined trabeculotomy and trabeculectomy as an initial procedure in uncomplicated congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 457-460.
85. 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: 54-58.
86. 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: 205-10.
87. Dureau P, Dollfus H, Cassegrain C, Dufier JL. Long-term results of trabeculectomy for congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35(4): 198-202.
88. Biedner BZ, Rothkoff L. Combined trabeculotomy-trabeculectomy compared with primary trabeculotomy for congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35: 49-50.
89. Molteno AC, Ancker E, Van Biljon G. Surgical technique for advanced juvenile glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 51-7.
90. Fellenbaum PS, Sidoti PA, Heuer DK, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP. Experience with the Baerveldt implant in young patients with complicated glaucomas. *J Glaucoma.* 1995; 4: 91-97.
91. Englert JA, Freedman SF, Cox TA. The Ahmed valve in refractory pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127: 34-42.
92. Coleman AL, Smith R, Wilson MR, Tam M. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in pediatric patients. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 186-191.
93. Coleman AL, Hill R, Wilson MR, Choplin N, Kostas-Neumann R, Tam M, Bacharach J, Panek WC. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120: 23-31.
94. Djodeyre MR, Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. Clinical evaluation and risk factors of time to failure of Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Ophthalmology.* 2001; 108(3): 614-20.
95. Ou Y, Yu F, Law SK, Coleman AL, Caprioli J. Outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in children with primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127(11): 1436-41.
96. Al-Mobarak F, Khan AO. Two-year survival of Ahmed valve implantation in the first 2 years of life with and without intraoperative mitomycin-C. *Ophthalmology.* 2009; 116(10): 1862-5.
97. Al-Mobarak F, Khan AO. Complications and 2-year valve implant and penetrating keratoplasty in refractory congenital glaucoma with corneal opacity. *Cornea.* 2004; 23: 554-9.
98. Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared to trabeculectomy with mitomycin C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 994-1000.
99. Bietti G. Surgical intervention of the ciliary body. *JAMA.* 1950; 144: 889-897.
100. Al Faran MF, Tomey KF, al Mutlaq FA. Cyclocryotherapy in selected cases of congenital glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1990; 21: 794-798.
101. Aminlari A. Cyclocryotherapy in congenital glaucoma. *Glaucoma.* 1981; 3: 331-332.
Al Faran MF, Tomey KF, al Mutlaq FA. Cyclocryotherapy in selected cases of congenital glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1990; 21: 794-798.
102. Wagle NS, Freedman SF, Buckley EG, Shields MB. Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1921-1926.
103. Egbert PR, Fiadoyr S, Budenz DL. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation as a primary surgical treatment for primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 345-350.
104. Hauber FA, Scherer WJ. Influence of total energy delivery on success rate after contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation: a retrospective case review and metaanalysis. *J Glaucoma.* 2002; 11: 329-333.
105. Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. *Dev Ophthalmol.* 1998; 16: 76-115.

106. Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, García-Bella J, Mendez C, Saenz-Frances F, García M, Escribano J, García-Feijoo J. Clinical Variability of Primary Congenital Glaucoma in a Spanish Family With CYP1B1 Gene Mutations. *J Glaucoma*. 2015;1.
107. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 30-37.
108. Fan BJ, Leung DY, Wang DY, Gobeil S, Raymond V, Tam PO, Lam DS, Pang CP. Novel myocilin mutation in a Chinese family with juvenile-onset openangle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 102-106.
109. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, Levin AV, Priston M, Trope G, Williams-Lyn D, Heon E. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 448-460.
110. Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995; 30:171-7.
111. Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS, Sarfarazi M. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet*. 1996; 5: 1199-203.
112. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P450B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on Chromosome 2p21. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 641-647.
113. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet*. 1993; 4: 47-50.
114. Wiggs JL, Allingham RR, Hossain A, Kern J, Auguste J, DelBono EA, Broome B, Graham FL, Hauser M, Pericak-Vance M, Haines JL. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 1109-1117.
115. Suriyapperuma SP, Child A, Desai T, Brice G, Kerr A, Crick RP, Sarfarazi M. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 86-92.
116. López-Garrido MP, Sanchez-Sanchez F, López-Martínez F, Aroca-Aguilar JD, Blanco-Marchite C, Coca-Prados M, Escribano J. Heterozygous CYP1B1 gene mutations in Spanish patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2006; 12: 748-755.
117. Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, Brice G, Desai T, Trifan OC, Poinosawmy D, Crick RP. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary openangle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 641-652.
118. Nemesure B, Jiao X, He Q, Leske MC, Wu SY, Hennis A, Mendell N, Redman J, Garchon HJ, Agarwala R, Schaffer AA, Hejtmancik F. A genome-wide scan for primary open-angle glaucoma (POAG): the Barbados Family Study of Open-Angle Glaucoma. *Hum Genet*. 2003; 112: 600-609.
119. Baird PN, Foote SJ, Mackey DA, Craig J, Speed TP, Bureau A. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Hum Genet*. 2005; 117: 249-257.
120. Wirtz MK, Samples JR, Rust K, Lie J, Nordling L, Schilling K, Acott TS, Kramer PL. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 237-241.
121. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 30-37.
122. Hashizume K, Mashima Y, Fumayama T, Ohtake Y, Kimura I, Yoshida K, Ishikawa K, Yasuda N, Fujimaki T, Asaoka R, Koga T, Kanamoto T, Fukuchi T, Miyaki K. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 1993-2001.
123. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, Ritch R, Heon E, Crick RP, Child A, Sarfarazi M. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet*. 2005; 14: 725-733.
124. Pang CP, Fan BJ, Canlas O, Wang DY, Dubois S, Tam PO, Lam DS, Raymond V, Ritch R. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Mol Vis*. 2006; 12: 85-92.
125. Wirtz MK, Samples JR, Rust K, Lie J, Nordling L, Schilling K, Acott TS, Kramer PL. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 237-241.
126. Tunny TJ, Richardson KA, Clark CV. Association study of the 5' flanking regions of endothelial-nitric oxide synthase and endothelin-1 genes in familial primary open-angle glaucoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998; 25: 26-29.
127. Wiggs JL, Lynch S, Ynagi G, Maselli M, Auguste J, Del Bono EA, Olson LM, Haines JL. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 1314-1320.
128. Allingham RR, Wiggs JL, Hauser ER, Larocque-Abramson KR, Santiago-Turla C, Broome B, Del Bono EA, Graham FL, Haines JL, Pericak-Vance MA, Hauser MA. Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 2002-2005.

129. Wang DY, Fan BJ, Chua JK, Tam PO, Leung CK, Lam DS, Pang CP. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 5315-5321.
130. Copin B, Brezin AP, Valtot F, Dascotte JC, Bechetoille A, Garchon HJ. Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 1575-1581.
131. Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY, Sticht H, Brandstatter JH, Michels- Rautenstrauss K, Weisschuh N, Gramer E, Ramdas WD, van Koolwijk LM, Klaver CC, Vingerling JR, Weber BH, Kruse FE, Rautenstrauss B, Barde YA, Reis A. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 447-456.
132. Hashizume K, Mashima Y, Fumayama T, Ohtake Y, Kimura I, Yoshida K, Ishikawa K, Yasuda N, Fujimaki T, Asaoka R, Koga T, Kanamoto T, Fukuchi T, Miyaki K. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 1993-2001.
133. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet.* 1994; 4: 47-50.
134. Stoilov I, Akarsu AN, Alozie I, Child A, Barsoum-Homsy M, Turacli ME, Or M, Lewis RA, Oxdemir N, Brice G, Aktan SB, Chevrette L, Coca-Prados M, Sarfarzi M. Sequence analysis and homology modeling suggest that primary congenital glaucoma on 2p21 results from mutations disrupting either the hinge region or the conserved core structures of cytochrome P4501B1. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:573-84.
135. Jordan T, Ebenezer N, Manner R, McGill J. Familial glaucoma iridogoniodysplasia maps to a 6p25 region implicated in primary congenital glaucoma and iridogoniodysgenesis anomaly. *Am J Hum Genet.* 1997; 61:882.
136. Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger Syndrome Associated with Congenital Glaucoma and Cytochrome P4501B1 Gene Mutations. *Case Report Med.* 2010;2010.
137. Edward D, Rajhi AA, Lewis RA, Curry S, Wang Z, Bejjani B. Molecular basis of Peters anomaly in Saudi Arabia. *Ophthalmic Genet.* 2004;25:257-70.
138. Guengerich PF. Cytochrome P450 enzymes. *American Scientist.* 1993; 81:440-447.
139. Lehninger: Principles of Biochemistry. 5a ed. Freeman, 2009.
140. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics.* 2004; 14: 1-18.
141. Graham SE, Peterson JA. How similar are P450s and what can their differences teach us? *Arch Biochem Biophys.* 1999; 369: 24-29.
142. Sutter TR, Tang YM, Hayes CL, Wo YYP, Jabs EW, Li X, Yin H, Cody CW, Greenlee WF. Complete cDNA sequence of a human dioxin- inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. *J Biol Chem.* 1994; 269: 13092-13099.
143. Tang YM, Wo YYP, Steward J, Hawkins AL, Griffin CA, Sutter TR, Greenlee WF: Isolation and characterization of the human cytochrome P450 CYP1B1 gene. *J Biol Chem.* 1996; 271: 28324-28330.
144. Achary MS, Reddy AB, Chakrabarti S, Panicker SG, Mandal AK, Ahmed N, Balasubramanian D, Hasnain SE, Nagarajaram HA. Disease-causing mutations in proteins: structural analysis of the CYP1B1 mutations causing primary congenital glaucoma in humans. *Biophys J.* 2006; 91: 4329-4339.
145. Yamazaki S, Sato K, Suhara K, Sakaguchi, Michara K, Omura T. Importance of the proline rich region following signal-anchor sequence in the formation of correct conformation of microsomal cytochrome P450s. *J Biochem.* 1993; 114: 652-657.
146. Shimada T, Hayes CL, Yamazaki H, Amin S, Hecht SS, Guengerich FP, Sutter TR. Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P- 450 1B1. *Cancer Res.* 1996; 56: 2979-2984.
147. Sutter TR, Tang YM, Hayes CL, Wo YYP, Jabs EW, Li X, Yin H, Cody CW, Greenlee WF. Complete cDNA sequence of a human dioxin- inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. *J Biol Chem.* 1994; 269: 13092-13099.
148. Rieder CR, Ramsden DB, Williams AC. Cytochrome P450 1B1 mRNA in the human central nervous system. *Mol Pathol.* 1998; 51: 138-142.
149. Walker NJ, Gastel JA, Costa LT, Clark GC, Lucier GW, Sutter TR. Expression patterns CYP1B1. *Carcinogenesis.* 1995; 16: 1319-1327.
150. Hayes CL, Spink DC, Cao JQ, Walker NJ y Sutter TR. 17- beta estradiol hydroxilation catalized by human cytochrome P4501B1. *Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93: 9776-9781.

151. Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, McKay JA, Greenlee WF, Burke MD y Melvin WT. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res.* 1997; 57:3026-3031.
152. McKay JA, Melvin WT, Ah-See AK, Ewen SW, Marcus CB y Murray GI. Expression of cytochrome P450 CYP1B1 in breast cancer. *FEBS.* 1995; 374:270-272.
153. Schwartzman ML, Masferrer J, Dunn MW, McGiff JC, Abraham NG. Cytochrome P450, drug metabolizing enzymes and arachidonic acid metabolism in bovine ocular tissues. *Curr Eye Res.* 1987; 6, 623-30.
154. Masferrer JL, Dunn MW, Schwartzman ML. 12(R)hydroxyicosatetraenoic acid, an endogenous corneal arachidonate metabolite, lowers intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 535-539.
155. Schwartzman ML, Blazy M, Masferrer J, Abraham NG, McGiff JC, Murphy RC. 12-hydroxyicosatetraenoic acid: a cytochrome-P450 dependent arachidonate metabolite that inhibits Na⁺, K⁺-ATPase in the cornea. *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.* 1987; 84, 8125-8129.
156. Zenteno JC, Hernandez-Merino E, Mejia-Lopez H, Matias-Florentino M, Michel N, Elizondo-Olascoaga C, Korder-Ortega V, Casab-Rueda H, Garcia-Ortiz JE. Contribution of CYP1B1 mutations and founder effect to primary congenital glaucoma in Mexico. *J Glaucoma.* 2008; 17 (3): 189-92.
157. Badeeb OM, Micheal S, Koenekoop RK, den Hollander AI, Hedrawi MT. CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2014; 28; 15:109.
158. Sitorus R, Ardjo SM, Lorenz B, Preising M. CYP1B1 gene analysis in primary congenital glaucoma in Indonesian and European patients. *J Med Genet.* 2003; 40: e9.
159. Fuse N, Miyazawa A, Takahashi K, Noro M, Nakazawa T, Nishida K. Mutation spectrum of the CYP1B1 gene for congenital glaucoma in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2010; 54(1):1-6.
160. Bagiyeva S, Marfany G, Gonzalez-Angulo O, Gonzalez-Duarte R. Mutational screening of CYP1B1 in Turkish PCG families and functional analyses of newly detected mutations. *Mol Vis.* 2007; 13:1458-68.
161. Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, Melo MB, Betinjane AJ, Carani JC, Oltrrongge EV, Sarfarazi M. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:1820-7.
162. Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, Anderson KL, Dueker DK, Jabak M, Astle WF, Otterud B, Leppert M, Lupski JR. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 325-333.
163. Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, Tomey KF, Dueker DK, Jabak M, Astle WF, Lupski JR. Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 367-374.
164. Melki R, Colomb E, Lefort N, Brézin AP, Garchon HJ. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet.* 2004; 41: 647-651.
165. Reddy AB, Panicker SG, Mandal AK, Hasnain SE, Balasubramanian D. Identification of R368H as a predominant CYP1B1 allele causing primary congenital glaucoma in Indian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 4200-4203.
166. Soley GC, Bosse KA, Flikier D, Flikier P, Azofeifa J, Mardin CY, Reis A, Michels- Rautenstrauss KG, Rautenstrauss BW. Primary congenital glaucoma: a novel single-nucleotide deletion and varying phenotypic expression for the 1,546-1,555dup mutation in the GLC3A (CYP1B1) gene in 2 families of different ethnic origin. *J Glaucoma.* 2003; 12: 27-30.
167. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, Levin AV, Priston M, Trope G, Williams-Lyn D, Heon E. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 448-460.
168. Mashima Y, Suzuki Y, Sergeev Y, Ohtake Y, Tanino T, Kimura I, Miyata H, Aihara M, Tanihara H, Inatani M, Azuma N, Iwata T, Araie M. Novel cytochrome P4501B1 (CYP1B1) gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 2211-2216.
169. Dimasi DP, Hewitt AW, Straga T, Pater J, MacKinnon JR, Elder JE, Casey T, Mackey DA, Craig JE. Prevalence of CYP1B1 mutations in Australian patients with primary congenital glaucoma. *Clin Genet.* 2007; 72: 255-260.
170. Chakrabarti S, Kaur K, Komatireddy S, Acharya M, Devi KR, Mukhopadhyay A, Mandal AK, Hasnain SE, Chandrasekhar G, Thomas R, Ray K. Gln48His is the prevalent myocilin mutation in primary open angle and primary congenital glaucoma phenotypes in India. *Mol Vis.* 2005; 11: 111-113.
171. Plasilova M, Stoilov I, Sarfarazi M, Kadasi L, Ferakova E, Ferak V. Identification of a single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak Gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *J Med Genet.* 1999; 36: 290-294.
172. Michels-Rautenstrauss KG, Mardin CY, Zenker M, Jordan N, Gusek-Schneider GC, Rautenstrauss BW. Primary congenital glaucoma: three case reports on novel mutations and combinations of mutations in the GLC3A (CYP1B1) gene. *J Glaucoma.* 2001; 10: 354-357.

173. Colomb E, Kaplan J, Garchon HJ. Novel cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) mutations in patients with primary congenital glaucoma in France. *Hum Mutat.* 2003; 22:496.
174. Acharya M, Mookherjee , Bhattacharjee A, Bandyopadhyay AK, DaulatThakur SK, Bhaduri G, Sen A, Ray K. Primary role of CYP1B1 in Indian juvenil- onset POAG patients. *MolVis.* 2006; 12:399-404.
175. Lopez-Martinez F, Lopez-Garrido MP, Sanchez-Sanchez F, Campos-Mollo E, Coca-Prados M, Escribano J. Role of MYOC and OPTN sequence variations in Spanish patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2007; 13: 862-72.
176. Soley GC, Bosse KA, Flikier D, Flikier P, Azofeifa J, Mardin CY, Reis A, Michels- Rautenstrauss KG, Rautenstrauss BW. Primary congenital glaucoma: a novel single-nucleotide deletion and varying phenotypic expression for the 1,546-1,555dup mutation in the GLC3A (CYP1B1) gene in 2 families of different ethnic origin. *J Glaucoma.* 2003; 12: 27-30.
177. Chavarria-Soley G, Sticht H, Aklillu E, Ingelman-Sundberg M, Pasutto F, Reis A, Rautenstrauss B. Mutations in CYP1B1 cause primary congenital glaucoma by reduction of either activity or abundance of the enzyme. *Hum Mutat.* 2008;29(9):1147-53
178. Turach ME, Aktan G, Idil A. Medical and surgical aspects of congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73:261-3.
179. Russell-Eggitt IM, Rice NSC, Jay B, Wyse RKH. Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye.* 1992;6:197-200
180. Turacli ME, Aktan G, Sayli BS, Akarsu N. Therapeutical and genetical aspects of congenital glaucoma. *Int Ophthalmol.* 1992;16:359-92.
181. Dascotte JC, Asseman R, Francois P, Houliez T, Huron JC, Castier P, Rouland JF. Traitement chirurgical du glaucome congenital. Resultats a long terme. *J Fr Ophthalmol.* 1991; 14(4):229-33.
182. Zagora SL, Funnell CL, Martin FJ, Smith JE, Hing S, Billson FA, Veillard AS, Jamieson RV, Grigg JR. Primary congenital glaucoma outcomes: lessons from 23 years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159: 788-96.
183. Abu-Amro KK, Osman EA, Mousa A, Wheeler J, Whigham B, Allingham RR, Hauser MA, Al-Obeidan SA. Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi familias with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *MolVis.* 2011; 17: 2911-9.
184. De Melo MB, Mandal AK, Tavares IM, Ali MH, Kabra M, de Vasconcellos JP, Senthil S, Sallum JM, Kaur I, Beninjane AJ, Moura CR, Paula JS, Costa KA, Sarfarazi M, Paolera MD, Finzi S, Ferraz VE, Costa VP, Belfort R, Chakrabarti S. Genotype-Phenotype Correlations in CYP1B1. Associated Primary Congenital Glaucoma Patients representing two large cohorts from India and Brazil. *Plos One.* 2015;10: e0127147.
185. Zhang XL, Du SL, Fan Q, Peng S, Yu M, Ge J. Long-term surgical outcomes of primary congenital glaucoma in China. *Clinics.* 2009; 64: 543-51.
186. De luise VP, Anderson DR. Primary infantil glaucoma (congenital glaucoma). *Surv Ophthalmol.* 1983;28:1-19.
187. Al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, Al-Mesfer SA, Al-Jadaan I, Al-Mohammed A. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89: 449-53.
188. Al-Obeidan SA, Osman Eel-D, Dewedar AS, Kestelyn P, Mousa A. Efficacy and safety of deep sclerectomy in childhood glaucoma in Saudi Arabia. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):65-70.
189. El-Gayar S, Ganesh A, Chavarria-Soley G, Al-Zuhaibi S, Al-Mjeni R, Raebum S, Bialasiewicz AA. Molecular análisis of CYP1B1 in Omani patients with primary congenital glaucoma: a pilot study. *MolVis.* 2009; 15: 1325-31.
190. Cardoso MS, Anjos R, Vieira L, Ferreira C, Xavier A, Brito C. CYP1B1 gene análisis and phenotypic correlation in Portuguese children with primary congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2015; 30:0.
191. Wisschuh N, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. A clinical and molecular genetic study of German patients with primary congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147: 744-53.
192. Giuffre I. Molecular análisis of Italian patients with congenital glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2011;4.
193. Tanwar M, Dada T, Sihota R, Dada R. Identification of four novel cytochrome P4501B1 mutations (p.I94X, p.H279D, p.Q340H, and p.K433K) in primary congenital glaucoma patients. *MolVis.* 2009; 30;15: 2926-37.
194. Mandal AK, Gothwal VK, Bagga H, Nutheti R, Mansoori T. Outcome of surgery on infants younger than 1 month with congenital glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110:1909-1915.
195. Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, Melo MB, Betinjane AJ, Carani JC, Oltrogge EV, Sarfarazi M. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43: 1820-7.
196. Aponte EP, Diehl N, Mohney BG. Medical and surgical outcomes in childhood glaucoma: a population-based study. *J AAPOS.* 2011; 15 (3): 263-267.

197. MacKinnon JR, Giubilato A, elder JE, Craig JE, Mackay DA. Primary infantile glaucoma in an Australian population. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004; 32: 14-18.
198. Shaffer RN, Hoskins HD. Montgomery lecture. Goniotomy in the treatment of isolated trabeculodysgenesis (primary congenital [infantiles developmental glaucoma]). *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1983; 103:581-5.
199. Broughton WL, Parks MM. An analysis of treatment of congenital glaucoma by goniotomy. *Am J Ophthalmol.* 1981; 91: 566-572.
200. Asseman R, Corbel M, Leser C. Comparative results of trabeculotomy and goniotomy in buphthalmos. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1972; 72: 241-4.
201. 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: 205-10.
202. Catalano RA, King RA, Calhoun JH, Sargent RA. One versus two simultaneous goniotomies as the initial surgical procedure for primary infantile glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1989; 26: 9-13.
203. Senft SH, Tomey KF, Traverso CE. Neodymium-YAG laser goniotomy vs surgical goniotomy. A preliminary study in paired eyes. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107: 1773-6.
204. Yalvac IS, satana B, Suveren A, et al. Success of trabeculotomy in patients with congenital glaucoma operated on within 3 months of birth. *Eye (Lond).* 2007; 21: 459-64.
205. Al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, al-mesfer S, Mullaney PB, Wheeler DT. Effectiveness and complications of MMC use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1915-1920.
206. Beuchamp GR, Parks MM. Filtering surgery in children: barriers to success. *Ophthalmology.* 1979; 86: 170-180.
207. Elder MJ. Combined trabeculotomy-trabeculectomy compared with primary trabeculectomy for congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78: 745-48.
208. Dureau P, Dollfus H, Cassegrain C, Dufier JL. Long-term results of trabeculectomy for congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35: 198-202.
209. Atrata R, Rehurek J. Long-term results of transscleral cyclophotocoagulation in refractory pediatric glaucoma patients. *Ophthalmologica.* 2003; 217: 393-400.
210. Debnath SC, Teichmann KD, Salamah K. Trabeculectomy versus trabeculotomy in congenital glaucoma. *BR J Ophthalmol.* 1989; 73: 608-11.
211. Giampani J Jr, Borges-Giampani AS, Carani JC et al. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63: 421-6.
212. Beck AD, Wilson WR, Lynch MG, Lynn MJ, Noe R. Trabeculectomy with mitomycin C in pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126: 648-657.
213. Chen Q, YUY, Sun H, Zong Y, Yuan ZL. A retrospective and consecutive study of visconanlaostomy versus trabeculectomy for primary congenital glaucoma. *Cin Med J.* 2013; 126: 1418-24.
214. Zhang X, Du S, Fan Q, Peng S, Yu M, Ge J. Long-term surgical outcomes of primary congenital glaucoma in China. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64: 543-51.
215. Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology.* 2000; 107:422-429.
216. Agarwal HC, Sood NN, Kalra BR, Dayal Y. Microsurgery in congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 1983; 31: 777-9.
217. Jalil a, Au L, Khan I, et al. Combined trabeculotomy-trabeculectomy augmented with 5-fluoracil in paediatric glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011; 39: 207-14.
218. Jayaram H, Scawn R, Pooley F, Chiang M, Bunce C, Strouthidis NG, Khaw PT, Papadopoulos M. Long-Term Outcomes of Trabeculectomy Augmented with Mitomycin C Undertaken within the First 2 Years of Life. *Ophthalmology.* 2015; 24.
219. Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004; 41: 271-88.
220. Tanimoto SA, Brandt JD. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17: 132-7.
221. Lee N, Ma KT, Bae HW, Hong S, Seong GJ, Hong YJ, Kim CY. Surgical results of trabeculectomy and Ahmed valve implantation following a previous failed trabeculectomy in primary congenital glaucoma patients. *Korean J Ophthalmol.* 2015; 29(2): 109-14.

222. Ou Y, Yu F, Law SK, Coleman AL, Caprioli J. Outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in children with primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 1436-41.
223. Balekudaru S, Vadalkar J, George R, Vijaya L. The use of Ahmed glaucoma valve in the management of pediatric glaucoma. *J AAPOS*. 2014; 18(4):351-6.
224. Al-Torbak AA. Outcome of combined Ahmed glaucoma valve implant and penetrating keratoplasty in refractory congenital glaucoma with corneal opacity. *Cornea*. 2004; 23: 554-9.
225. Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with Mitomycin-C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136: 994-1000.
226. Netland PA, Walton DS. Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmic Surg*. 1993; 24: 723-9.
227. Sha AA, WuDunn D, Cantor LB. Shunt revision versus additional tube shunt implantation after failed tube shunt surgery in refractory glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 455-60.
228. Burgoyne JK, WuDunn D, Lakhani V, Cantor LB. Outcomes of sequential tube shunts in complicated glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107: 309-14.
229. Al-Obeidan SA, Osman Eel-D, Dewedar AS, Kestelyn P, Mousa A. Efficacy and safety of deep sclerectomy in childhood glaucoma in Saudi Arabia. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92(1):65-70.
230. Lüke C, Dietlein TS, Jacobi PC, Konen W, Kriegelstein GK. Risk profile of deep sclerectomy for treatment of refractory congenital glaucomas. *Ophthalmology*. 2002; 109(6):1066-71
231. Dietlein TS, Jacobi PC, Lüke C, Kriegelstein GK. Morphological variability of the trabecular meshwork in glaucoma patients: implications for non-penetrating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(12):1354-9.
232. Denis D, Pommier S, Coste R, Fogliarini C, Benso C, Cornand E. Deep sclerectomy in congenital glaucoma: results of a study lasting more than 3 years. *J Fr Ophtalmol*. 2008; 31(2):173-9.
233. Tixier J, Dureau P, Becquet F, Dufier JL. Deep sclerectomy in congenital glaucoma. Preliminary results. *J Fr Ophtalmol*. 1999; 22(5):545-8.
234. Roche O, Beby F, Parsa A, Orssaud C, Dufier JL, Parsa CF. Nonpenetrating external trabeculectomy for congenital glaucoma: a retrospective study. *Ophthalmology*. 2007; 114(11):1994-9.
235. Al Faran MF, Tomey KF, Al Mutlaq FA. Cyclocryotherapy in selected cases of congenital glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1990; 21: 794-8.
236. Autrata R, Rehurek J. Long-term results of transscleral cyclophotocoagulation in refractory pediatric glaucoma patients. *Ophthalmologica*. 2003; 217: 393-400.
237. Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmology*. 2002; 109: 316-23.
238. De Silva SR, Riaz Y, Purbrick RM, Salmón JF. Long-term outcome of primary congenital glaucoma. *J AAPOS*. 2011; 37: 1667-72.
239. Uva MG, Avitabile T, Reibaldi M, Bucolo C, Drago F, Quaranta L, Lionetti E, Longo A. Long-term efficacy of latanoprost in primary congenital glaucoma. *Eye (Lond)*. 2014 Jan; 28(1):53-7.
240. Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons B, Brémond-Gignac D, Freedman S, Khaw PT, Wirostko B, Yan E; A611137 Study Group. Impact of age, diagnosis, and history of glaucoma surgery on outcomes in pediatric patients treated with latanoprost. *J Glaucoma*. 2013; 22(8):614-9.
241. Barsoum-Homsy M, Chevrette L. Incidence and prognosis of childhood glaucoma. *Ophthalmology*. 1986; 93(10):1323-7
242. Francois J, Van Oye R, Mendoza A, De Sutter E. La goniectomie dans le glaucome congenital. *J Fr Ophthalmol*. 1982; 5(11):661-4,
243. Suh W, Kee C. Long-term outcome of primary congenital glaucoma in South Korea. *Acta Ophthalmol*. 2015; 11.
244. Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology*. 1992; 99:2015-21.
245. Morgan KS, Back B, Ellis FD, Helveton EM. Treatment of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1981; 92: 799-803.
246. Hetherington J Jr. Congenital glaucoma. In: Duane TD, editor. Philadelphia, PA: Harper y Row; 1978.
247. Filous A, Brunova B. Results of the modified trabeculectomy in the treatment of primary congenital glaucoma. *J AAPOS*. 2002; 6: 182-6.

248. Khitri MR, Mills MD, Ying GS, Davidson SL, Quinn GE. Visual outcomes in pediatric glaucomas. *J AAPOS*. 2012; 16: 376-381.
249. Costenbader FD, Kwithko M. Congenital glaucoma. An analysis of seventy-seven consecutive eyes. *F paediatr Ophthalmol*. 1967; 4:9.
250. Rice NSC. Management of infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1972; 56: 295-8.
251. Richardson KT, Ferguson W Jr, Shaffer RN. Long-term functional results in infantile glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1967; 71: 833-7.
252. Biglan AW, Hiles DA. The visual results following infantile glaucoma surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979; 16: 377-81.

ANEXOS

ANEXO I

Aprobación del comité de ética del Hospital Clínico San Carlos.



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/388-E

19 de diciembre de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 18/12/2013, acta 12.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "Mutaciones de los genes FOXC1, FOXC2 y PITX2 en glaucoma congénito primario. Identificación de nuevos genes mediante secuenciación del exoma y estudio de la relación genotipo-fenotipo".

Que en este estudio:

- 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.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Julio Escribano Martínez** como investigador principal en Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 19 de diciembre de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

ANEXO II

Aprobación del comité de ética (Hospital de Albacete)

DOCUMENTO Nº 4

INFORME DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACION CLINICA

El Comité Ético de Investigación Clínica de nuestra Área de Salud en su reunión de fecha 30 de junio de 2005, ha evaluado el proyecto titulado **“ANÁLISIS DE MUTACIONES DEL GEN CYP1B1 EN PACIENTES ESPAÑOLES AFECTADOS POR GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO”** cuyo Investigador principal es **D. JULIO ESCRIBANO MARTÍNEZ**, considerando que el mencionado proyecto se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas en este ámbito de lo cual queda constancia en el Acta nº 06/05 del CEIC.

Albacete, 30 de junio de 2005



Fdo. ALBERTO SANCHEZ ROMERO

Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica.

ANEXO III

Consentimiento informado

(Estudio genético de los pacientes diagnosticados de Glaucoma Congénito).

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO: "Mutaciones de los genes *FOXC1*, *FOXC2* y *PITX2* en glaucoma congénito primario. Identificación de nuevos genes mediante secuenciación del exoma y estudio de la relación genotipo-fenotipo."

Nº de Historia: _____

Don/Doña.: _____ de _____ años de edad,
(Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en: _____ y DNI: _____
(Domicilio del paciente)

Don/Doña.: _____ de _____ años de edad,
(Nombre y dos apellidos del representante legal)

Con domicilio en: _____ y DNI: _____
(Domicilio del representante legal)

En calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO

Que el DOCTOR/A

Me ha explicado y he comprendido que puedo estar afectado o ser portador de un trastorno genético hereditario y que el diagnóstico se basa en los resultados de pruebas de laboratorio, las cuales se realizan a partir de muestras biológicas del paciente, y de otros familiares cuando sea necesario.

Este documento tiene por objeto invitarle a participar en un estudio de investigación sobre la identificación de alteraciones genéticas en glaucoma congénito primario.

¿QUÉ ES EL GLAUCOMA CONGENITO?

El glaucoma congénito primario es una patología oftalmológica infrecuente (1 de cada 10000 recién nacidos) caracterizado por un aumento de la presión intraocular a edad temprana, secundario a un mal desarrollo del ángulo que forman el iris y la córnea y por ello un flujo anómalo del líquido que hay en el interior del ojo, llamado humor acuoso. Esto da lugar a un aumento de la presión ocular en tejidos poco desarrollados. La presentación del cuadro se caracteriza por un aumento del tamaño del globo ocular, pérdida de la transparencia corneal y turbidez con una sintomatología acompañante tal como fotofobia, lagrimeo empeoramiento visual. Esta patología se caracteriza por una respuesta anómala a los fármacos convencionales, y precisa cirugía en la mayoría de los casos, siendo la goniotomía (liberación del ángulo formado por el iris y la córnea y que se encuentra obstruido en estos pacientes) y la trabeculectomía (creación de una comunicación entre un espacio del interior del ojo llamado cámara anterior y el exterior, para facilitar la salida del humor acuoso) las dos técnicas más frecuentes, reservando técnicas más agresivas como el implante de válvulas a casos severos.

HERENCIA Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO

Actualmente se sabe que el glaucoma congénito primario está producido en algo más de un tercio de las familias españolas por la alteración de un gen (llamado *CYP1B1*). Por tanto se desconoce la alteración genética de la enfermedad en la mayor parte de los pacientes. La enfermedad en muchos casos es recesiva, lo que quiere decir que generalmente el padre y la madre son portadores de una alteración de este gen, aunque ellos no sufren la enfermedad. Es posible identificar la alteración en los pacientes mediante un estudio genético. Este estudio ayuda a confirmar la causa de la enfermedad y en las parejas que desean tener hijos permite

estimar el riesgo de transmitirla a la descendencia. También permite conocer si los hijos nacidos han heredado la alteración genética. Esto facilita el diagnóstico precoz y el seguimiento, especialmente en aquellos casos en los que el glaucoma se manifiesta después del nacimiento. El resultado del estudio genético puede ser negativo ya que hay familias en las que la enfermedad es debida a alteraciones en otros genes que aun no se conocen.

Si acepta participar en la presente investigación, para el estudio genético se realizará una extracción de 10 ml de sangre (1-2 tubos). En el caso de lactantes el estudio puede realizarse con un volumen menor de sangre (0,5-1ml). El procedimiento no produce más molestias ni más riesgos que los de cualquier análisis de sangre. Posteriormente se realizará el análisis de ADN. La muestra de sangre y ADN se conservará en el Laboratorio de Genética Molecular Humana de la Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, bajo la responsabilidad del investigador Prof. Julio Escribano Martínez. El material genético podrá ser utilizado en otros estudios, salvo que usted indique lo contrario.

Por otro lado, se analizará la muestra correspondiente a la malla trabecular en los laboratorios del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo de la UCM. La malla trabecular, forma parte del tejido extraído durante la cirugía de trabeculectomía del glaucoma congénito. Por lo que dicho material será conservado en frío y analizado posteriormente. La toma de esta muestra, se lleva a cabo en quirófano, conservando lo que sería desechado de no formar parte del estudio, por lo que no supone un riesgo o consecuencias añadidas a la cirugía de trabeculectomía convencional. Las muestras sobrantes se almacenarán para estudios futuros, salvo que usted indique lo contrario.

Para cualquier duda o cuestión relacionada con el proyecto, no dude en contactar con los investigadores responsables del proyecto:

Área clínica: Prof. Julián García Feijoo
Servicio de Oftalmología Hospital Clínico de Madrid.
Tlf.: 913303977
Correo electrónico: jgarciafeijoo@hotmail.com

Área Genética: Prof. Julio Escribano Martínez.
Laboratorio de Genética Molecular Humana.
Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla- La Mancha.
Avda. de Almansa, 14. 02006-Albacete.
Tlf.: 967-599200; Ext.: 2928.
Correo electrónico: julio.escribano@uclm.es

CONFIDENCIALIDAD DE LOS RESULTADOS

Los resultados se tratarán de manera confidencial conforme a la *Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99*. Únicamente serán transmitidos por escrito al médico solicitante y al paciente (en caso de menores de edad, al representante legal).

Los resultados obtenidos podrán ser utilizados para una posible publicación científica. Los datos serán completamente anónimos para evitar la identificación de los pacientes.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

- He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
- En relación con los resultados del estudio genético se me asegura que serán realizados de forma confidencial y se me comunicarán a mi personalmente por el facultativo en caso de

que yo lo solicite. Así mismo se me indica que estos resultados no serán comunicados a otros miembros de mi familia o a terceras partes sin mi consentimiento expreso.

- Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio genético.

Y en tales condiciones

DOY CONSENTIMIENTO al equipo médico del Hospital para utilizar estas muestras para el estudio genético, siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes, en los centros designados por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Sana Carlos de Madrid.

SI NO

Comprendo que los análisis disponibles en la actualidad no cubren todos los riesgos genéticos relacionados con mi enfermedad por lo que **DOY CONSENTIMIENTO** a que en el futuro se realicen análisis genéticos adicionales encaminados a esclarecer la naturaleza de mi enfermedad.

SI NO

DESEO SER INFORMADO del resultado de los estudios futuros

SI NO

En _____,
(Lugar)

a _____
(Fecha)

Fdo: El/la Médico

Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal,
familiar o allegado

ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y OPOSICIÓN

De acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99 usted podrá hacer ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición del presente consentimiento mediante carta dirigida al Dr. Julián García Feijoo del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid o al Dr. Julio Escribano Martínez, de la Facultad de Medicina de Albacete (Avda. de Almansa, 14, 02006-Albacete). En caso de cancelación la muestra será destruida y en ningún caso conllevará ningún perjuicio para usted.

Don/Doñade años de edad
(Nombre y dos apellidos del paciente)

con domicilio eny DNI.....
(Domicilio del paciente)

Don/Doña de años de edad
(Nombre y dos apellidos del representante legal))

con domicilio eny DNI.....
(Domicilio del representante legal)

en calidad dede.....
(Representante legal, familiar o allegado (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.

En a
(Lugar) (Fecha)

ANEXO III

Fdo: El/la Médico
familiar o allegado

Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal,

CASE REPORT

Clinical Variability of Primary Congenital Glaucoma in a Spanish Family With *Cyp1b1* Gene Mutations

Laura Morales-Fernandez, MD,* Jose M. Martinez-de-la-Casa, MD, PhD,*†
 Javier Garcia-Bella, MD,* Carmen Mendez, MD,* Federico Saenz-Frances, MD,*
 Maite Garcia, MS,‡ Julio Escribano, PhD,§ and
 Julian Garcia-Feijoo, MD, PhD*†‡||

Background: Primary congenital glaucoma (PCG) is a rare disease. In around a third of Spanish patients, the disease is attributed to mutations in the *CYP1B1* gene inherited in an autosomal recessive manner. Such mutations are the main known genetic cause of PCG.

Case Report: We describe the case of a family with 3 of 7 siblings diagnosed with PCG. In a genetic study of the *CYP1B1* gene, 2 null mutations were identified in the affected siblings (R355fsX69/T404fsX38). Two of the 4 healthy siblings were heterozygous for mutation R355fsX69 and the remaining 2 had no mutations. The healthy parents were found to be heterozygous for mutations T404fsX38 (mother) and R355fsX69 (father). High variation in the expression of PCG was observed, especially in terms of disease onset and severity: Patient 1 in the eldest affected sibling, PCG was diagnosed at 8 years of age and is presently stable after 60 months of medical treatment; patient 2 the second affected child underwent surgery at 7 days of age. Today, at 104 months, she has undergone 2 operations on the right eye and 3 on the left eye; patient 3 the youngest sibling, the disease also manifested at birth and the boy underwent surgery at 4 days. Currently he is 84 months old, he has required 7 operations for glaucoma, 3 in the right eye and 4 in the left.

Conclusions: This clinical case reveals the etiological relationship between *CYP1B1* mutations and PCG. In addition, it indicates a highly variable clinical picture associated with a single disease genotype mainly affecting disease onset and progression.

Key Words: primary congenital glaucoma, *CYP1B1* gene, genotype-phenotype

(*J Glaucoma* 2015;00:000–000)

Primary congenital glaucoma (PCG) is a rare disease that usually manifests at birth or early childhood. The birth incidence of this form of glaucoma ranges widely from 1/2500 reported for Saudi Arabia¹ to 1/10,000 for western

countries.² In Spain, its incidence has been estimated at 2.85/100,000 in a study performed on 1,124,654 newborns.³ Although PCG is generally diagnosed at birth or shortly afterwards, the visual prognosis is uncertain, especially as there is often a need for multiple surgeries that may or may not achieve the control of intraocular pressure (IOP).

Until recently, it was thought that most cases of PCG were sporadic but it has since been described that a large proportion of cases are inherited in a recessive autosomal mode showing incomplete penetrance and variable expression. Mutations in the *CYP1B1* gene are currently the main known genetic cause of PCG.²

Despite correlation observed between genotype (*CYP1B1* gene mutations) and phenotype, the clinical symptoms and prognosis of PCG are difficult to predict.⁴ However, in patients with *CYP1B1* gene mutations, disease onset seems to be earlier and a larger number of surgeries are needed to control the disease, especially if they are homozygotes for the gene.^{4–6}

The clinical case we report reveals that patients with the same *CYP1B1* gene mutation can show high phenotypic variation, especially in terms of disease onset and progression.

CASE REPORT

We present the case of 3 of 7 siblings diagnosed with PCG. The diagnosis of PCG is based on the presence of at least 2 of the following clinical features: increased corneal diameter (> 12 mm) along with elevated IOP (> 21 mm Hg or > 16 mm Hg under general anesthesia) and/or Haab striae, corneal edema, and optic disc changes, usually before the age of 3 years. All our patients suspected of having PCG are subjected to a full ophthalmologic examination. This examination and subsequent follow-up examinations include: gonioscopy, anterior segment assessment and measurements of IOP, corneal thickness, corneal diameter, average cup/disc ratio, and axial length. In most patients, examination under anesthesia is necessary both for the initial diagnosis and during follow-up.

The family described here (Spanish white) was recruited among the outpatients of the Ophthalmology Department of the Hospital Clinico San Carlos de Madrid (Madrid, Spain). Informed consent was obtained for blood sample collection from both the parents. The *CYP1B1* gene study was performed at the Human Molecular Genetics laboratory of the Faculty of Medicine, Universidad de Castilla-La Mancha (Campus de Albacete, Spain). Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes and the promoter regions of the gene's 3 exons amplified by polymerase chain reaction. These regions were automatic Sanger sequenced using an ABI Prism 3100-Avant genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA).⁵

Mutations R355fsX69 and T404fsX38 were identified in the 3 affected children. As expected for a recessive autosomal disease, the healthy nonconsanguineous parents were heterozygous carriers of

Received for publication May 15, 2013; accepted March 11, 2014.

From the *Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC); †Departamento de Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; ‡Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramon Castroviejo, Universidad Complutense de Madrid; §Cooperative Research Network on Age-Related Ocular Pathology, Visual and Life Quality, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; and ¶Área de Genética, Facultad de Medicina/Instituto de Investigación en Discapacidades Neurológicas (IDINE), Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, Spain.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Laura Morales-Fernández, MD, Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Martín Lago SN, 28040 Madrid, Spain (e-mail: lauramoralessfernandez@gmail.com).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/IJG.0000000000000067

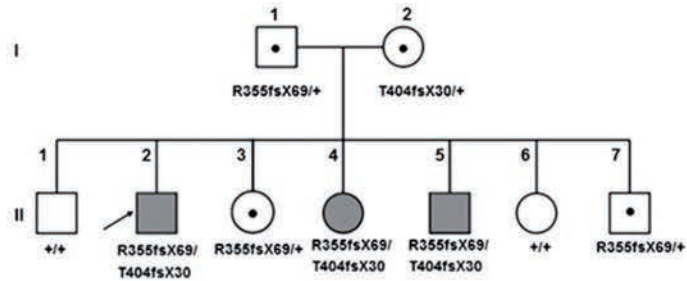


FIGURE 1. Pedigree chart for the Spanish family with *CYP1B1* gene mutations described in this case report. Genotypes appear below the symbols. Black shading indicates primary congenital glaucoma and arrow shows the proband. Points indicate healthy carriers.⁴

the mutations R355fsX69 (father) and T404fsX38 (mother). Of the 4 healthy siblings, 2 showed the paternal mutation (R355fsX69), whereas neither mutation was detected in the other 2. Wide clinical variation was observed among the 3 children who developed the disease (Fig. 1)

Patient II: 5

This 7-year-old boy was diagnosed with bilateral PCG at 4 days of age requiring surgery (bilateral trabeculectomy) (Fig. 1). He was the second family member to be diagnosed. At 1 month, he underwent further surgery in which a pediatric Ahmed valve was implanted in the superior temporal quadrant of both the eyes. One

Patient II: 2

This patient is a 13-year-old boy who was diagnosed with PCG at the age of 8 (Fig. 1). So far, he is the last affected family member.

When this patient was 5 years old, we identified the same *CYP1B1* gene mutations (R355fsX69 and T404fsX38) as those observed in his 2 affected siblings in the genetic study performed on all the family members. From this age of 5 years, the patient was subjected to regular eye examinations. At the age of 8 years, an examination in the clinical office revealed an IOP of 24 mm Hg in the right eye (RE) and of 26 mm Hg in the left eye (LE), and high insertion of the iris was observed by gonioscopy. Further findings were: no Haab striae, no corneal edema, cup-to-disc ratio 0.3 in both the eyes, axial length RE 23.8 mm, LE 24.3 mm, central corneal thickness RE 532 μm, LE 545 μm, and corneal diameter RE 14 mm, LE 14.5 mm (examination under anesthesia was not required). Thus, the diagnosis of PCG was based on the presence of *CYP1B1* gene mutations, a high IOP, and an abnormal iridocorneal angle. Treatment with topical prostaglandins was initiated (latanoprost eye drops).

Today, 4 years after diagnosis, the patient has not required surgery and shows an adequate stable IOP in both the eyes (RE: 12 mm Hg, LE: 14 mm Hg). Uncorrected visual acuity (VA) is 1 (Snellen scale) in both the eyes. In a fundus examination, we recorded a cup-to-disc ratio of 0.5 with an adequate rim volume. No visual field defects have been detected by automated perimetry (Octopus TOP strategy) [RE: MD (mean defect) 0.0, loss variance (LV) 0.6; LE: MD 1.4, LV 3.6] (Fig. 2).

Patient II: 4

This is a 9-year-old girl diagnosed at birth with bilateral PCG and is the first family member diagnosed with this disease (Fig. 1). At 7 days of age she required a bilateral trabeculectomy and at 8 months she underwent pediatric Ahmed valve placement in the superior temporal quadrant of both eyes. When she was 7 years old, both eyes were subjected to a third surgical procedure (nasal-superior trabeculectomy) and recently, at the age of 9 years, her LE required replacement of the pediatric valve with an adult implant. Presently, her IOP is 14 mm Hg in the RE under treatment with bimatoprost eye drops and 18 mm Hg in the LE without treatment. Best-corrected VA is RE 0.4 (+ 4.50-4 at 30 degrees) and LE 0.2 (+ 4.50-4.00 at 120 degrees) (Snellen) and she has diffuse visual field defects (RE: MD 6.1, LV 8.6; LE: MD 6.1, LV 6.5). Peripheral leukoma from prior surgery and Haab striae may be observed in both the eyes, along with mild central opacity in the LE and incipient cataract in both eyes. The valve tube is well positioned in the superior temporal quadrant of the anterior chamber with no signs of endothelial damage. Both eyes show a cup-to-disc ratio of 0.6 to 0.7 (Fig. 3).

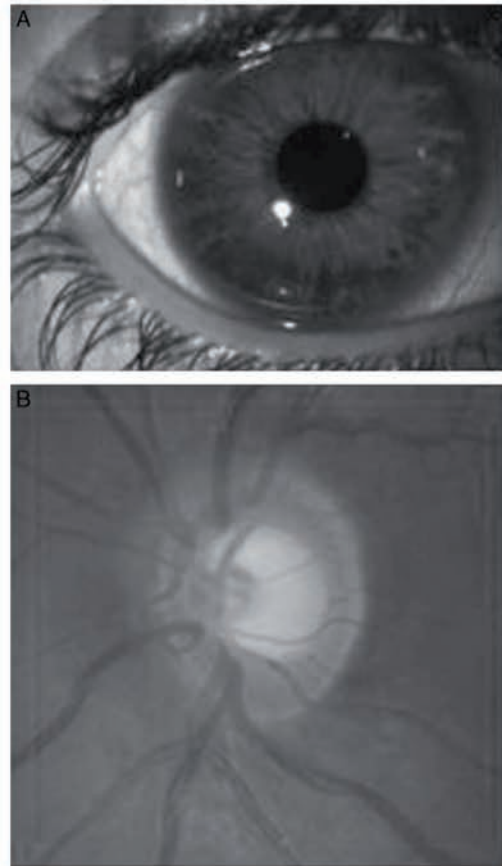


FIGURE 2. Patient II: 2 (Fig. 1): details of anterior and posterior pole at the age of 13 years. A, Anterior pole (RE), note the clear media in the absence of Haab striae or corneal opacities and; B, Posterior pole (LE).

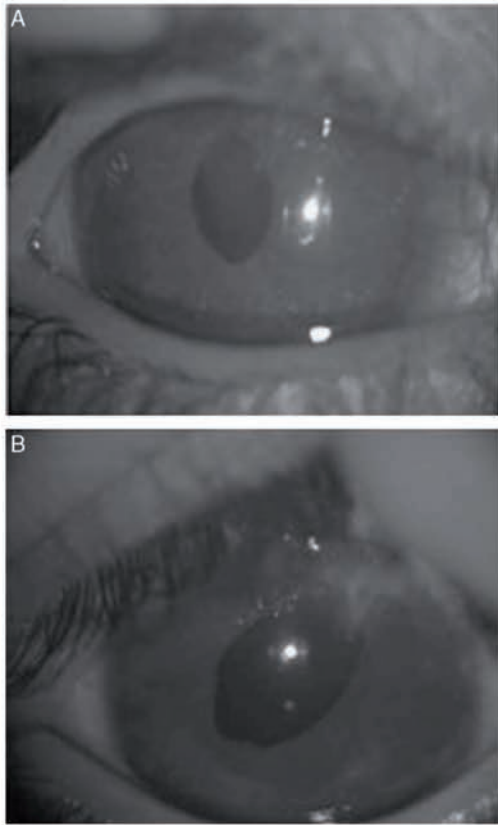


FIGURE 3. Patient II: 4 (Fig. 1): each eye shows diffuse corneal opacity and peripheral leukomas as a consequence of the multiple surgeries. (A) right eye (B) left eye.

year later, a nasal adult implant was required in the LE. IOP was well controlled using pressure-lowering eye drops (β -blocker) without the need for further surgery (Fig. 4A). However, when the child was 3 years old, the LE required further surgery (superior trabeculectomy) and at the age of 5 years he underwent pupilloplasty (Fig. 4B). Now, at 7 years of age the pediatric valve (LE) has been recently replaced with an adult Ahmed implant in the same temporal quadrant due to an IOP rise to 25 mm Hg when under combination topical treatment (β -blocker plus brinzolamide). At present, good control of IOP is observed in both the eyes (RE: 17 mm Hg; LE: 18 mm Hg using bimatoprost eye drops in both the eyes). Best-corrected VA is RE 0.3 (+ 2.00-2.00 at 180 degrees) and LE 0.8 (+ 2.25-2.00 at 150 degrees) (Snellen) and the patient needs to cover the LE for 3h/d.

DISCUSSION

Although PCG has traditionally been considered sporadic, advances in the genetics of glaucoma have shown that at least some cases are the outcome of an autosomal recessive inheritance pattern. The disease is genetically heterogeneous and may be caused by modifications in at least 3 different genes, 2 of which have been identified (*CYP1B1* and *LTBP2*).⁷ To date, mutation of the *CYP1B1* gene is the main known genetic cause of PCG.^{4,8-10}

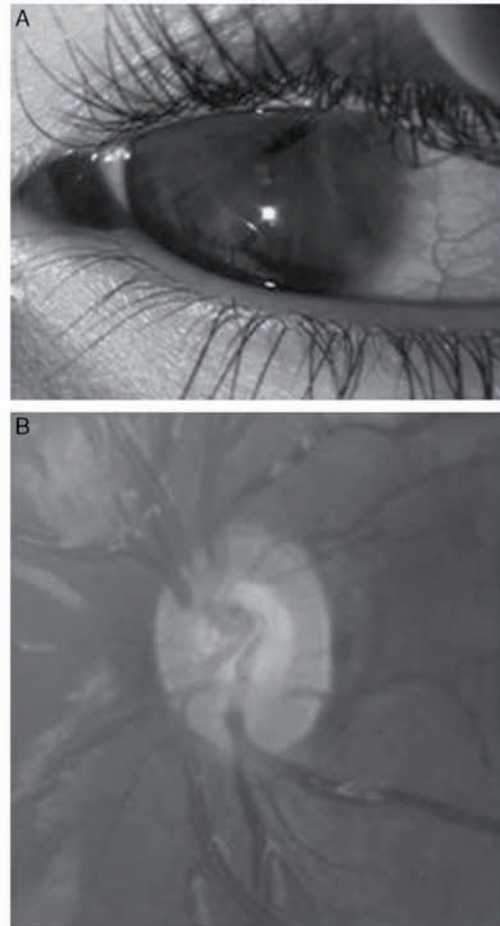


FIGURE 4. Patient II: 5 (Fig. 1): anterior (A) and posterior (B) pole in the third sibling with primary congenital glaucoma diagnosed at birth. Note the loss of corneal transparency and a deviated pupil.

The main characteristic feature of PCG is an abnormal iridocorneal angle. More specifically, the trabecular meshwork impedes the normal outflow of aqueous humor with the consequence of elevating IOP. The protein encoded by *CYP1B1* belongs to the cytochrome P450 superfamily of enzymes and has been implicated in the development of ocular structures involved in aqueous humor drainage through its action as a monooxygenase enzyme.¹¹

Among affected patients, the incidence of *CYP1B1* mutations shows vast geographic variability: 10% in Mexico, 20% in Indonesia and Japan, 40% in Turkey, 50% in Brazil, and 100% in Saudi Arabia.¹²⁻¹⁵ It has also been observed that populations from regions with a high rate of consanguinity show a higher prevalence of *CYP1B1* mutations. In Spain, where consanguinity is uncommon, it has been estimated that some 34% of patients with PCG show mutations in this gene.⁵

The *CYP1B1* gene occurs at locus GLC3A (2p21). Mutations identified in patients with PCG generally lead to

complete loss of function of the gene's enzyme product (null alleles).⁵ Given the disease is recessive, patients feature the 2 mutant alleles. The 2 alleles are the same in the case of homozygous individuals or different in individuals with the so-called compound heterozygous genotype.

Most Spanish PCG patients are compound heterozygotes.^{4,5} This was evident in our case report in that 3 affected patients had 2 different mutations (R355fsX69 and T404fsX38) yet their siblings with a single mutation (R355fsX69) were carriers who did not develop PCG, as expected for a recessive disease.

In addition, other families with *CYP1B1* mutations described in the literature have shown high variation in disease expression. In a recent report,⁶ 3 North American families were described whose progenitors were carriers of the mutation and several of their offspring had PCG. In one of these families, in which 3 siblings developed the disease and featured the mutations W57X and A106D, a fourth sibling showed the same genetic mutations, yet was disease free. Similarly, a Spanish family has been described⁵ in which 2 of 3 siblings showed 2 mutations, P52L and E229E, and did not develop the disease while the sibling with glaucoma only carried the P52L mutation.

Surprisingly, cases of PCG exist in individuals with a single *CYP1B1* gene mutation (simple heterozygosity).⁴ Close to 20% of Spanish patients have this genotype, suggesting that these individuals have mutations in other genes and the possibility of other inheritance modes such as digenic, oligogenic, or complex.⁴ However, the possibility that the second *CYP1B1* mutation was not identified in heterozygous patients cannot be ruled out. Consistent with this hypothesis, digenic inheritance involving *CYP1B1* and *MYOC* genes has been reported¹⁶ and coinheritance of heterozygous *FOXC1* and *CYP1B1* mutations in 2 Indian probands diagnosed with PCG has also been described, although clear digenic segregation was only observed in one of them.¹⁷ These factors need to be considered in genetic counseling.⁸

Several studies have also tried to correlate the way in which PCG presents with the existing *CYP1B1* mutation. Thus, a more severe disease, especially in homozygotes, and an earlier onset age along with a need for more surgical procedures have been observed in patients with mutations in this gene. At our center, we have also observed this negative effect of *CYP1B1* mutations on the prognosis of PCG. However, the present case reflects vast variation among the 3 affected siblings of a family carrying the same *CYP1B1* mutations, which likely lead to a complete lack of *CYP1B1* activity in these patients, suggesting that modifier genes and/or environmental factors can modulate the expression of PCG not only in a *CYP1B1* hypomorphic genotype background but also in null genotypes.

In general genotype-phenotype correlation in PCG is highly variable. The clinical course can vary significantly even within a patient, who may show different disease progression in each eye including a different eventual VA, cup-to-disc ratio, visual field defect, and number and type of anti-glaucoma surgeries required, among others.^{5,18,19} Similarly, there seems to be no consistent correlation between disease severity and the existing mutation even in the same family, as described in our case.^{5,6,20} This high phenotypic variation was observed in another Spanish family with 2 affected siblings⁵ featuring 2 *CYP1B1* mutations in compound heterozygosity (R469W and T404fsX30). Although both the siblings were diagnosed with PCG at birth, the disease course differed considerably during 30 years of follow-up: in one sibling VA

was 1/0.7 (RE/LE), whereas in the other sibling, this variable was light perception in both eyes.

It should be mentioned that certain mutations have been linked to a worse disease prognosis when transmitted both in homozygosity and heterozygosity.⁵ Among these, the R355fsX69 mutation identified in this family seems to be related to a worse progression and higher risk of eventual blindness.

The *CYP1B1* gene has not been exclusively linked to PCG. This gene has also been incriminated in primary open-angle glaucoma and juvenile glaucoma. Some authors have proposed that differences in activity levels of the *CYP1B1* enzyme may be correlated with the different glaucoma phenotypes. Thus, PCG would be attributable to a severe deficiency in the activity of the enzyme, and juvenile glaucoma or primary open-angle glaucoma would be the outcome of a moderate or mild enzyme deficiency, respectively.^{4,8}

Finally, the benefits of genetic studies addressing PCG are undeniable as they allow for an early diagnosis and genetic counseling. Notwithstanding, PCG is still considered poorly predictable. In future studies, other possible factors affecting the severity of the disease course in the presence of a single mutation need to be identified.

REFERENCES

1. Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, et al. Multiple *CYP1B1* mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Hum Mol Genet.* 2000;9:367-374.
2. Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004;41:271-288.
3. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Congenital eye malformations: clinical epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet.* 1998;75:497-504.
4. López-Garrido MP, Medina-Trillo C, Morales L, et al. Null *CYP1B1* genotypes in primary congenital and nondominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120:716-723.
5. Campos-Mollo E, López-Garrido MP, Blanco-Marchite C, et al. *CYP1B1* mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Mol Vis.* 2009;15:417-431.
6. Lim SH, Tran-Viet KN, Yanovitch TL, et al. *CYP1B1*, *MYOC*, and *LTBP2* mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:508-517.
7. Abu-Amero KK, Osman EA, Mousa A, et al. Screening of *CYP1B1* and *LTBP2* genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol Vis.* 2011;17:2911-2919.
8. López-Garrido MP, Blanco-Marchite C, Sánchez-Sánchez F, et al. Functional analysis of *CYP1B1* mutations and association of heterozygous hypomorphic alleles with primary open-angle glaucoma. *Clin Genet.* 2010;77:70-78.
9. Pasutto F, Chavarria-Soley G, Mardin CY, et al. Heterozygous loss-of-function variants in *CYP1B1* predispose to primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:249-254.
10. Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Phenotypic heterogeneity of *CYP1B1*: mutations in a patient with Peters' anomaly. *J Med Genet.* 2001;38:324-326.
11. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (*CYP1B1*) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the *GLC3A* locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Gen.* 1997;6:641-647.
12. Zenteno JC, Hernandez-Merino E, Mejia-Lopez H, et al. Contribution of *CYP1B1* mutations and founder effect to

- primary congenital glaucoma in Mexico. *J Glaucoma*. 2008; 17:189–192.
13. Sitorus R, Ardjo SM, Lorenz B, et al. CYP1B1 gene analysis in primary congenital glaucoma in Indonesian and European patients. *J Med Genet*. 2003;40:e9.
 14. Batiyeva S, Marfany G, Gonzalez-Angulo O, et al. Mutational screening of CYP1B1 in Turkish PCG families and functional analyses of newly detected mutations. *Mol Vis*. 2007;13: 1458–1468.
 15. Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, et al. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1820–1827.
 16. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet*. 2002;70:448–460.
 17. Chakrabarti S, Kaur K, Rao KN, et al. The transcription factor gene FOXC1 exhibits a limited role in primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50: 75–83.
 18. Panicker SG, Mandal AK, Reddy AB, et al. Correlations of genotype with phenotype in Indian patients with primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45: 1149–1156.
 19. Tanwar M, Dada T, Sihota R, et al. Identification of four novel cytochrome P4501B1 mutations (p.194X, p.H279D, p.Q340H, and p.K433K) in primary congenital glaucoma patients. *Mol Vis*. 2009;15:2926–2937.
 20. Walton DS, Katsavounidou G. Newborn primary congenital glaucoma: 2005 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2005;42:333–341; quiz 65–6.

Null CYP1B1 Genotypes in Primary Congenital and Nondominant Juvenile Glaucoma

María-Pilar López-Garrido, PhD^{1,2} Cristina Medina-Trillo, MS,^{1,2} Laura Morales-Fernandez, MD,^{2,3} Julián García-Feijoo, MD, PhD,^{2,3} José-María Martínez-de-la-Casa, MD, PhD,^{2,3} Maite García-Antón, MS,^{2,3} Julio Escribano, PhD^{1,2}

Purpose: To assess the mutation spectrum, enzymatic activity, and phenotypic features associated with CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma (PCG) and nondominant juvenile glaucoma (ndJG).

Design: CYP1B1 genotyping, segregation analysis, and functional evaluation of mutations in a cohort of patients.

Participants: A total of 177 probands clinically diagnosed with PCG (161) or ndJG (16).

Methods: Automatic DNA sequencing of the promoter (−1 to −867) and the 3 CYP1B1 exons. CYP1B1 enzymatic activity was evaluated using an ethoxyresorufin O-deethylation assay in transfected HEK-293T cells.

Main Outcome Measures: Screening and functional evaluation of CYP1B1 mutations. Glaucoma diagnosis based on slit-lamp examination, measurement of intraocular pressure, gonioscopy, and fundus examination.

Results: Thirty-one different mutations were identified in 56 PCG and 7 ndJG index cases. To the best of our knowledge, 3 of the identified mutations were novel (−337G>T, F123L, and I399_P400del). Approximately 56% of all mutation carriers were compound heterozygotes, 25% were homozygotes, and both groups inherited glaucoma as an autosomal recessive trait. Nineteen percent of carriers were heterozygotes and showed non-Mendelian segregation. In vitro and inferred functional analysis showed that no less than approximately 74% of the recessive genotypes result in null enzymatic activity. We detected variable expressivity in relation to age of onset and a possible case of incomplete penetrance in 3 of 6 families (50%), with more than 1 affected child or more than 1 subject carrying 2 CYP1B1 mutant alleles. Altogether, these data support that PCG is not a simple monogenic disease. In addition, most patients with PCG carrying null or putative null genotypes showed severe bilateral phenotypes featured by early disease onset, frequently at birth. The mean number of trabeculectomies per eye was significantly higher in carriers than in noncarriers.

Conclusions: This is the largest analysis of CYP1B1 mutations performed in European patients with PCG to date. Our data show that null CYP1B1 genotypes, and therefore complete absence of CYP1B1 activity, frequently lead to severe phenotypes. Our results support that CYP1B1 glaucoma is not a simple monogenic disease and that CYP1B1 activity levels could influence the phenotype.

Financial Disclosure(s): The author(s) have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article. *Ophthalmology* 2013;120:716–723 © 2013 by the American Academy of Ophthalmology.



Primary congenital glaucoma (PCG) (Mendelian Inheritance in Man [MIM] #231300) is the most common childhood glaucoma and is a significant cause of visual loss in children. Autosomal-recessive inheritance with incomplete penetrance is well documented for this disease. Sporadic cases also have been classically described, but it cannot be ruled out that some of them also are recessively inherited because this type of genetic transmission is particularly difficult to assess in families in whom the proband has no siblings. Developmental abnormalities of the trabecular meshwork (trabeculodysgenesis) frequently are responsible for remarkably increased aqueous outflow resistance, elevated intraocular pressure (IOP), and optic nerve degeneration associated with this disease. Primary congenital glau-

coma is usually diagnosed in the neonatal or infantile period, generally before the age of 3 years. Age-based classifications are clinically useful, but they are arbitrary. Its incidence has been reported to range from 1/1250 to 1/2500 births in inbred Slovakian Gypsy¹ and Saudi Arabian populations,² respectively, to between 1/5000 and 1/10 000 in Western countries.³ In Spain, a study of 1 124 654 consecutive births reported 2.85 PCG cases per 100 000 births.⁴ Linkage analyses have identified 4 PCG loci: *GLC3A* (2p21), *GLC3B* (1p36), *GLC3C* (14q24.3), and *GLC3D* (14q24.3). The last 2 loci are adjacent but do not overlap. To date, only 2 glaucoma genes have been identified. Mutations in *CYP1B1* (MIM #601771), situated at *GLC3A*, are the predominant known genetic cause of this type of glaucoma

in different worldwide populations. Alterations of the *GLC3D LTBP2* gene (MIM #602091) have been identified in a reduced number of Pakistani,⁵ Gypsy,^{5,6} and Roma/Gypsy⁷ families. *MYOC* (MIM #601652)^{8,9} and *FOXC1*¹⁰ (MIM #601090) alterations have been found in a small number of PCG cases. In a previous study, we showed that approximately one-third of Spanish patients with PCG carry loss-of-function *CYP1B1* mutations.¹⁰

The *CYP1B1* gene is composed of 3 exons, of which only exons 2 and 3 are translated. The encoded protein is a member of the cytochrome P450 superfamily, subfamily I, and a membrane-bound monomeric mixed function monooxygenase. These cytochromes have an N-terminal transmembrane domain, followed by a flexible "hinge" region, rich in proline, which allows motion of the cytoplasmic portion of the molecule. The C-terminal region contains highly conserved core structures and is required for the enzyme's adequate heme-binding ability. Functional studies have demonstrated that glaucoma-associated *CYP1B1* mutations reduce catalytic activity or protein stability, and diminish the localization of the protein in the mitochondria.^{11–15} It is speculated that this enzyme participates in the morphogenesis of the iridocorneal angle of the eye.¹⁶ Thus, alteration of its enzymatic activity could impair the normal structure of the outflow angle and lead to PCG or related glaucoma forms. Heterozygous loss-of-function *CYP1B1* mutations also have been found in non-Mendelian primary open-angle glaucoma (POAG) cases,^{17–19} suggesting that the 2 diseases are related.

We investigated the role of *CYP1B1* mutations in the largest group of patients with PCG of European descent reported to date. Our data show that null *CYP1B1* genotypes are present in most carriers with severe phenotypes and indicate that *CYP1B1* glaucoma is not a simple monogenic disease.

Materials and Methods

More than 500 members of 177 apparently unrelated families with glaucoma were included in this study. The protocol was approved by the Ethics Committee for Human Research of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain) and followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all of the participants. All of the subjects were clinically evaluated at diagnosis by glaucoma specialists. The ophthalmic examination included slit-lamp biomicroscopy, gonioscopy, corneal evaluation, pachymetry, biometry (axial length and anterior chamber diameter), IOP measurement, and ophthalmoscopy. The PCG clinical diagnosis included at least 2 of the following clinical features: increased corneal diameter (>12 mm) along with elevated IOP (>21 mmHg or >16 mmHg under general anesthesia) or Haab's striae, corneal edema, and optic disc changes, usually before the age of 3 years. The preoperative PCG diagnosis was based on early clinical signs and symptoms (photophobia, blepharospasm, tearing, corneal edema, and corneal enlargement). Cases diagnosed between 3 and 35 years of age were classified as juvenile glaucoma (JG). Anterior segment alterations, including crystalline anomalies such as phacodonesis or lenticonus, also were evaluated to exclude secondary glaucoma cases (iridocorneal syndromes or congenital cataract). The IOP was measured using the Perkins applanation tonometer (Clement Clarke MK2 applanation tonometer, Clement Clarke International Ltd, Harlow, UK), generally under halothane

anesthesia, as soon as the child was sufficiently anesthetized to check IOP (during the first 10 minutes after induction and measured again right before the children wake up when they breathe air). Older and more cooperative children were assessed using a slit lamp for tonometry with a Goldman applanation tonometer.

Mutation analysis was performed by automatic terminator cycle sequencing using genomic DNA extracted from the peripheral blood, as previously described.¹⁵ We screened the promoter (nucleotides –1 to –867), untranslated (exon I), and translated (exons II and III) regions of *CYP1B1*.¹⁵ Haplotypes for the 4 common single nucleotide polymorphisms (SNPs)—R48G, A119S, V432L, and N453S—were determined by segregation analysis.

Functional analysis of mutation E387K was carried out as previously described.¹⁵ Briefly, this mutation was obtained by site-directed mutagenesis using a cDNA encoding wild-type *CYP1B1* as a template with the background haplotype GSLN, composed of the 4 common SNPs mentioned earlier. The mutation was found embedded in this haplotype in most patients. The specific polymerase chain reaction primers used for mutagenesis are shown in Table 1 (available at <http://aaojournal.org>). Wild-type and mutant *CYP1B1* cDNAs were cloned into the *Xba-BamHI* sites of the pcDNA3.1-myc-His mammalian expression vector.²⁰

CYP1B1 function was analyzed by determining the ethoxoresorufin O-deethylation activity in transiently transfected HEK-293T cells.¹⁵ In short, plasmid transfections were carried out using the Superfect Transfection Reagent (QIAGEN, Hilden, Germany). Transfection efficiency was assessed by co-transfecting a cDNA construct encoding the red fluorescent protein (RFP), cloned into the pcDNA3.1 vector (Invitrogen, San Diego, CA). The RFP was detected by Western blot using an anti-RFP polyclonal antibody (Evrogen, Moscow, Russia). The 7-ethoxiresorufin substrate, dissolved in phosphate-buffered saline solution, was added to cells 13 to 15 hours after transfection. After 2 hours at 37°C, the reaction product (resorufin) was measured by a fluorometric assay²¹ using a SpectraMax GEMINI XS spectrofluorometer (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) at 530 nm (excitation) and 590 nm (emission). Endogenous *CYP1B1* activity was estimated in HEK-293T cells transiently transfected with the nonrecombinant pcDNA3.1 vector and then subtracted from the assays carried out with wild-type or mutant *CYP1B1*. The amount of *CYP1B1* protein was determined by Western blot and densitometry.¹⁵ The assays were independently repeated 3 times with triplicates for each data point. Data were statistically analyzed by using SigmaStat 2.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL). The deleterious effect of the novel coding nonsynonymous mutation F123L was predicted online with the Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT) program.²² Mutations were named according to cDNA reference sequence U03688.²³ We denoted the first nucleotide of the translation initiation site as nucleotide +1.

Results

We studied a total of 177 unrelated families with glaucoma, 38 of whom have been reported.¹⁵ A total of 161 probands were diagnosed with PCG between birth and 3 years of age (median 5.8 months), and 16 were diagnosed with JG between 3 and 27 years of age. The patients with JG reported no family history of the disease and therefore were classified as nondominant JG (ndJG). They could correspond to recessive, non-Mendelian, or even non-genetic cases. Only 2 probands had a family history of consanguinity (PCG-148 and PCG-155). Most of the families (168) were of Spanish ancestry, 6 were immigrants (from Bulgaria [PCG-87], France [PCG-167], and the Arab countries Lebanon [PCG-92], Sahara [PCG-142], Algeria [PCG-150], and Morocco [PCG-145]). Three probands had Spanish-German (PCG-43 and PCG-132) or

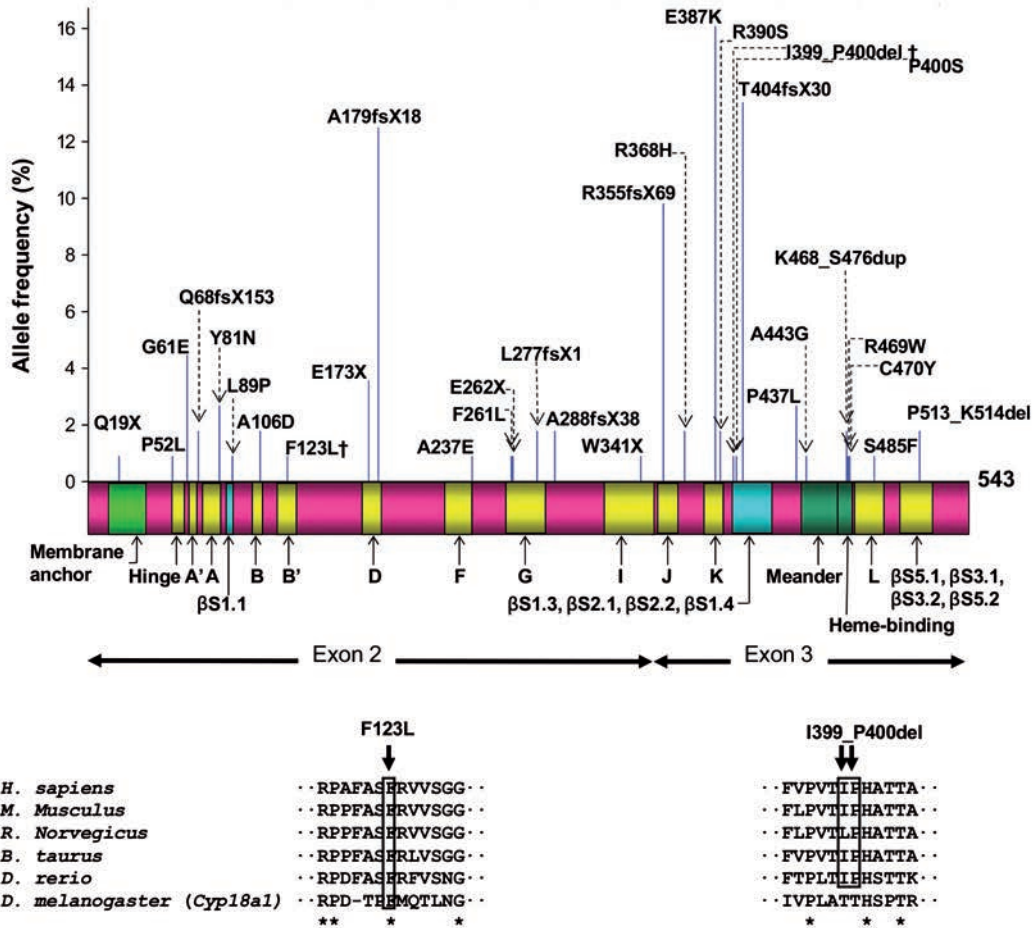


Figure 1. Allele frequency and location in the polypeptide chain of the *CYP1B1* mutations identified in patients with primary congenital glaucoma (PCG). The different conserved structural domains of the cytochrome P450 superfamily are indicated beneath the scheme of the polypeptide chain by different patterns and shadings. †Novel mutations. The number on the right corresponds to the position of the last amino acid. Bottom: Multiple amino acid sequence alignment of *CYP1B1* from different species in the regions where the 2 novel mutations are located. Sequence alignments were generated by ClustalW (<http://www.ebi.ac.uk/clustalw/>), accessed April 25, 2012. Asterisks (*) indicate amino acid positions at which all query sequences are identical.

Spanish-Italian (PCG-112) mixed European origin. Fifty-five percent of patients were male, and 45% were female. Seventy-nine percent of the patients presented bilateral affection. The mean preoperative IOP before the first surgical intervention was 28.8 ± 8.1 mm Hg, and the average cup/disk size ratio was 0.36 ± 1.2 .

CYP1B1 sequence variations were screened in more than 500 subjects, 177 of whom were probands, 5 were affected proband's siblings, and the rest were asymptomatic patients' relatives. We identified a total of 31 different mutations in 56 of the 161 (34.7%) PCG probands and in 7 of the 16 (43.7%) ndJG index cases (Fig 1 and Table 2, available at <http://aaojournal.org>). Approximately 60% of mutations were predicted to originate missense amino acid changes, approximately 30% were microdeletions or microinser-

tions, whereas the rest were non-sense amino acid substitutions. Only 1 of the mutations ($-337G>T$) was located outside of the coding region, in the 5'-untranslated region (UTR). To the best of our knowledge, 3 of these mutations have not been described ($-337G>T$, F123L, and I399_P400del, Fig 2, available at <http://aaojournal.org>), whereas mutation A237E has been reported in only 1 Italian patient.²⁴ The allele frequency of the different variants among PCG carriers ranged from 0.9% to 16.1% (Fig 1). E387K was the most prevalent mutation. Mutations segregated with the disease according to an autosomal recessive pattern in a total of 51 carrier probands (80.9% of carriers), 46 of whom were diagnosed with PCG and 5 with ndJG (Table 2, available at <http://aaojournal.org>). Of note, 12 index cases presented only 1 mutant *CYP1B1* allele (19.0% of carriers; i.e., 11 PCGs and 1

ndJG). In these last cases, progenitors were unaffected and mutations did not follow a Mendelian segregation. The mutations affecting the coding region were evenly distributed along the polypeptide chain and were not clustered in hot-spots. These sequence variations mapped at different highly conserved structural core elements, mainly alpha-helices, but also beta-sheets and membrane anchor, meander, and heme-binding regions (Fig 1). The 2 novel mutations, F123L and I399_P400del, affected highly conserved amino acid residues in vertebrates (Fig 1, bottom) and were identified in 1 heterozygous patient (PCG 111) and in 1 compound heterozygous affected subject (PCG 125), respectively (Table 2, available at <http://aaojournal.org>). An in silico analysis performed with the SIFT program predicted that the amino acid substitution F123L was damaging (SIFT score = 0; median information content = 2.8). Analysis of the 4 coding SNPs (R48G, A119S, V432L, N453S) revealed 6 different background haplotypes in which the different mutations were embedded (Table 3, available at <http://aaojournal.org>). Haplotype RAVN was identified as the background haplotype for 58.6% of the mutations, each RALN and GSLN haplotype was present in 10.3% of the mutations, and RALS was associated with 6.8% of the variants. We ruled out the presence of mutations in the coding region of *MYOC* in all the families.

The function of the different genotypes was evaluated experimentally or theoretically inferred. In both cases we assumed a biallelic *CYP1B1* gene expression model, and consequently we considered that the enzymatic activity associated with each genotype was the sum of the activity of the individual alleles. First, we cloned the most prevalent mutation, E387K, and then we determined the enzymatic activity in transiently transfected HEK-293T cells. The mutant protein was completely inactive, clearly showing that it was a null mutation (Fig 3A). The levels of mutant *CYP1B1* were slightly lower than those of the wild-type protein, indicating the existence of reduced stability (Fig 3B). Analysis of RFP, coexpressed with the mutant constructs as a control, showed similar transfection levels in all the assays. On the other hand, and according to previous functional studies, 5 of the identified mutations were also considered null alleles (E173X, F261L, E262X, R469W, and R355fsX),^{15,25} and 6 other variants were classified as hypomorphic alleles (P52L, G61E, Y81N, R368H, P400S, and A443G).^{12–15,26} These variants have been described to present significantly reduced enzymatic activity (~20% of the wild-type protein) or reduced protein stability.^{15,26} The functional effects of the remaining mutations were inferred as follows. Obviously, we considered that non-sense variants (Q19X and W341X) and frame-shift mutations (Q68fsX153, A179fsX18, L277fsX1, A288fsX38, and T404fsX30) were null mutations. Although the functional impact of the remaining 13 missense mutations could not be precisely assessed, they somewhat contributed to the pool of genotypes because their individual allele frequencies were <2% and they were present in only 9 of the 46 patients (19.5%) with recessive glaucoma. The enzymatic activity estimated for each patient, based on these premises, is shown in Table 2 (available at <http://aaojournal.org>) and is summarized in Table 4. All ndJG *CYP1B1* carriers and 45 of the 46 PCGs were of Spanish ancestry. In short, this conservative estimation shows that at least 73.9% of the recessive PCGs and 40% of the recessive JGs who carried *CYP1B1* mutations presented null genotypes. The rest of the patients harbored low (≤50% of wild-type) or very low (10%–20% of wild-type) active genotypes. The genotype's function was not ascertained in only 2 subjects with PCG (PCG 45 and PCG 112). Overall, these data indicate that completely absent or very low *CYP1B1* enzymatic activity is a common and basic event in the molecular mechanism of both PCG and ndJG. On the other hand, non-Mendelian *CYP1B1* glaucoma genotypes were estimated to be associated with enzymatic activities ≥50% of the normal genotype.

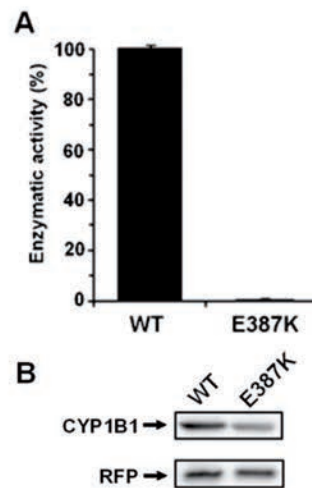


Figure 3. Functional assay of the E387K *CYP1B1* mutation. cDNA constructs encoding wild-type or mutant *CYP1B1* were transiently expressed in HEK-293T cells. Transfection efficiency was assessed by co-transfection with a cDNA construct encoding the red fluorescent protein (RFP). The ethoxyresorufin O-deethylation activity, expressed as a percentage of the activity of the wild-type (WT), was measured as indicated in the "Materials and Methods." Error bars represent the standard error of triplicate experiments. **B**, Protein levels of the 2 *CYP1B1* versions present in HEK-293T cells 2 hours after transfection. Each lane contained 15 μ g of total protein obtained from the cell lysates. *CYP1B1* polypeptides, tagged with the myc epitope at their C-terminal end, were detected by Western immunoblot using a monoclonal anti-myc antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). The RFP was detected using an anti-RFP antibody (Evogen, Moscow, Russia).

Five families of the 177 had at least 2 siblings who shared potentially pathogenic *CYP1B1* genotypes (Fig 4). All known ancestors of 4 families were Spanish, and the fifth family (PCG-112) had Spanish-Italian mixed origin. Of note, in 2 of them (40%) we observed that the siblings who carried identical null genotypes manifested glaucoma at different ages, ranging from birth to 10 years (PCG-49 and PCG-133), revealing the existence of variable expressivity. In addition, a possible case of incomplete penetrance was observed in family PCG-112, in whom the proband had a 7-year-old brother with the same genotype, who was asymptomatic at the time of the study. Variable expressivity cannot be completely ruled out in this subject at this time. We also identified 1 family of Spanish ancestry (PCG-152) in whom POAG and PCG coexisted (Fig 5). The proband of this family was diagnosed with ndJG at the age of 12 years and carried the novel variant -337G>T along with the null mutation A179fsX18. The novel sequence variation was not found in 100 control subjects (200 chromosomes), supporting that it is pathogenic. We could not experimentally measure the novel mutation's activity. Therefore, the genotype -337G>T/A179fsX18 enzymatic activity was estimated to be at the most ≤50% of a wild-type genotype. Apparently, the 2 mutations segregated with the disease in an autosomal recessive fashion. Nevertheless, the proband's maternal grandmother (I:1), who was a heterozygous carrier of mutation -337G>T, was diagnosed with POAG at the age of 70 years, whereas her daughter (II:1, 42 years old) shared the same genotype and did not show any signs of glaucoma at the time of the study.

Table 4. Functional Classification of *CYP1B1* Genotypes Identified in Patients with Autosomal Recessive Primary Congenital Glaucoma or Juvenile Glaucoma

Enzymatic Activity of the Genotype (% of Wild Type)	Recessive PCG n (%)	JG n (%)
0	34/46 (73.9)	2/5 (40.0)
10–20	4/46 (8.6)	2/5 (40.0)
≤50	6/46 (13.0)	1/5 (20.0)
ND	2/46 (4.3)	0/5 (0.0)

JG = juvenile glaucoma; ND = not determined; PCG = primary congenital glaucoma.

This finding is in accordance with previous reports showing that heterozygous *CYP1B1* mutations are risk factors for POAG^{19,26,27} and illustrates that this gene is involved in different glaucoma types, even in the same family, as previously reported.^{28–30}

Primary congenital glaucoma carriers of *CYP1B1* mutations were severely affected by glaucoma. Their mean age at diagnosis was significantly lower than that of noncarriers (2.7±5.8 months vs. 8.2±11.3 months), because most of them (55.3% vs. 10.4%) were diagnosed at birth (Table 5), and as mentioned earlier, only 1 of them had no Spanish ancestry. Mutation carriers required a larger number of trabeculectomies than noncarriers to control glaucoma. The differences in these clinical parameters were even higher in those patients who showed recessive *CYP1B1* PCG, most of them carriers of null genotypes. Of note, the proportion of subjects diagnosed at birth increased to approximately 70% in these patients (Table 5). These data show a worse surgical prog-

nosis for carriers of *CYP1B1* mutations, particularly for those with recessive inheritance and null genotypes.

Discussion

We present the largest molecular analysis of *CYP1B1* variations performed in European patients today. Only a few previous studies have documented mutations of this gene in patients from the following 7 European countries: Italy (1, 3, and 72 probands),^{24,31,32} Germany (3, 5, 27, and 39 probands),^{31,33–35} Spain (38 probands),¹⁵ France (31 probands),²⁹ Slovakia (26 probands), United Kingdom (2 and 4 probands),^{32,36,37} and Portugal (1 proband).²⁹ In nonconsanguineous European patients, the reported frequency of mutations varies from 18% in Germans to 48% in the French. Our results confirm that the prevalence of *CYP1B1* mutations in Spanish patients with PCG is approximately 30%. Although the percentage of *CYP1B1* mutations identified in Europeans is important, there is still a considerable number of affected subjects with unknown genetic causes of PCG.

Allelic *CYP1B1* heterogeneity is well documented in PCG, with more than 145 *CYP1B1* mutations reported to date.³⁸ We found a total of 31 mutations, mainly distributed in the coding region with no hot-spots. One of the mutations, -337G>T, was located in the 5'-UTR encoded by exon 1. The identified mutations showed different allele frequencies with the 4 most prevalent present in approximately 70% of carriers. These data reveal that sequencing of

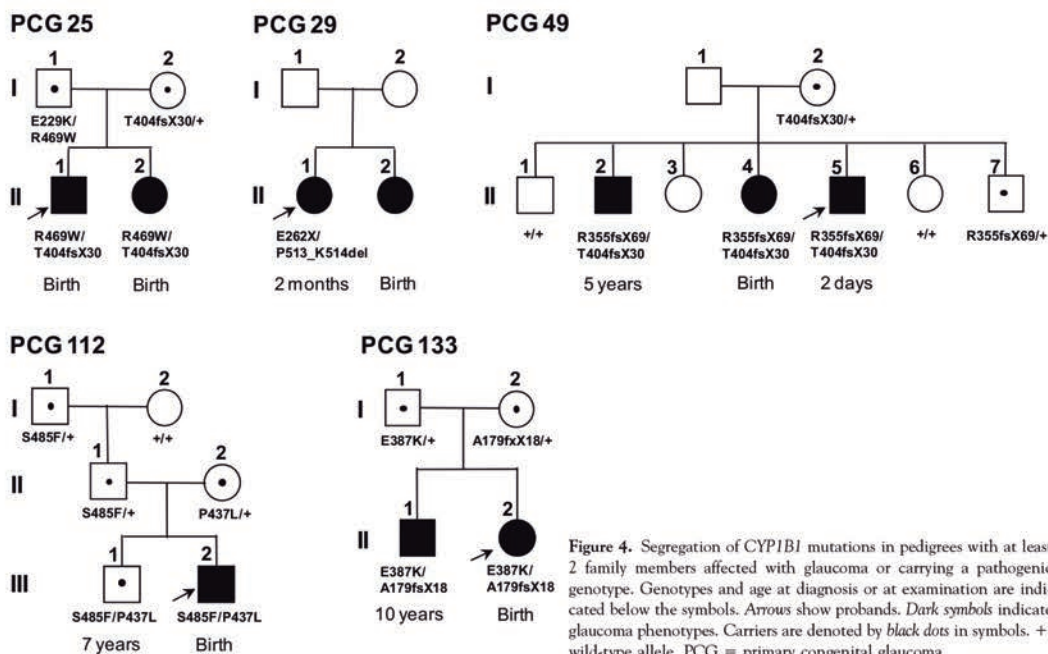


Figure 4. Segregation of *CYP1B1* mutations in pedigrees with at least 2 family members affected with glaucoma or carrying a pathogenic genotype. Genotypes and age at diagnosis or at examination are indicated below the symbols. Arrows show probands. Dark symbols indicate glaucoma phenotypes. Carriers are denoted by black dots in symbols. ++: wild-type allele. PCG = primary congenital glaucoma.

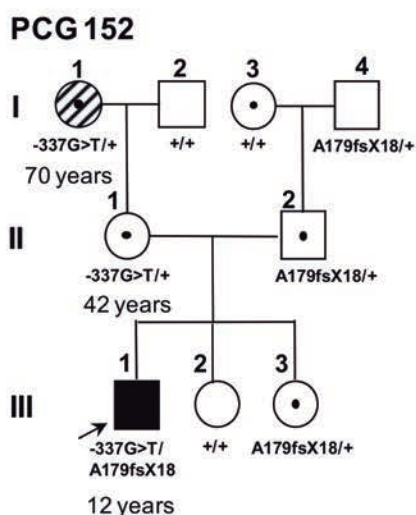


Figure 5. Coexistence of primary open-angle glaucoma (POAG) and primary congenital glaucoma (PCG) phenotypes in the same family. Genotypes and age at diagnosis or at examination are indicated below the symbols. Arrows show the proband. Dark and shadowed symbols indicate PCG and POAG phenotypes, respectively. Carriers are denoted by black dots in symbols. +: wild-type allele. Pedigrees PCG 49 and PCG 133 have been reported.¹⁵

the 3 exons of *CYP1B1* is required for an accurate molecular PCG diagnosis.

Few studies have analyzed the function of individual *CYP1B1* mutations in glaucoma, and as far as we know, none of them evaluated the global enzymatic activity of different genotypes, particularly of compound heterozygotes. We experimentally determined that the most common mutation identified in our patients, E387K, is a null variant and according to previous studies, 11 other mutations also encoded completely inactive or hypomorphic *CYP1B1* variants. The majority of the remaining mutations were non-sense and frameshift changes located in exon 2, which originate premature termination codons. Thus, their corre-

sponding mRNAs are likely to be degraded by the non-sense-mediated mRNA decay surveillance mechanism, leading to complete loss of *CYP1B1* enzymatic activity. In addition, non-sense and frameshift mutations located in the last exon are likely to severely impair the protein's function because they affect core structural elements involved in proper protein folding and in heme binding.^{36,39} This enzymatic activity estimation is conservative because we avoided speculative functional inferences about other missense mutations. It is also worth mentioning that the novel noncoding variant -337G>T could impair the translational regulation of *CYP1B1* mRNA, leading to lower or absent protein levels. This is one of the few *CYP1B1* sequence variants found in PCG, located in a noncoding region of the gene. Other mutations identified in the 5'-UTR of different genes are the cause of diseases such as hereditary thrombocytopenia, Alzheimer's disease, and bipolar affective disorder.⁴⁰ A functional analysis of this mutation is required to definitively ascertain its effect. Overall, in vitro enzymatic activity determination of cloned mutations and the assumption that non-sense and other truncating mutations also result in a complete *CYP1B1* loss of function indicate that the majority (at least 76%) of recessive PCG and approximately one-third of ndJG carriers present null genotypes. Therefore, complete lack of *CYP1B1* enzymatic activity might be a common molecular defect and is probably the fundamental alteration in both recessive PCG and ndJG. In contrast, the estimated enzymatic activity was $\geq 50\%$ in the heterozygous glaucoma cases, suggesting a possible correlation between the *CYP1B1* catalytic levels and the phenotype. The finding of 19% of heterozygotes among carriers (or 6.7% of the total index cases, i.e., 12/177 probands) is significantly higher than the 2.1% of heterozygotes reported among control nonglaucoma subjects of the same ethnicity²⁶ ($P = 0.02$; odds ratio, 3.0; 95% confidence interval, 1.2-7.7). These data suggest that in these patients, congenital and ndJG could be inherited as a complex disease in which heterozygous *CYP1B1* genotypes with reduced but still present activity act as a risk factor, similar to what has been described for POAG.^{19,26,27} Patients with PCG who are heterozygous carriers of *CYP1B1* mutations have been frequently reported in previous studies, but small sample

Table 5. Clinical Characteristics of Patients with Primary Congenital Glaucoma Carrying *CYP1B1* Mutations and of Noncarriers

Variable	All <i>CYP1B1</i> Carriers (n = 56)	Recessive <i>CYP1B1</i> (n = 46)	Noncarriers (n = 105)	P*†	P‡
Age at diagnosis (mos) (mean ± SD)	2.7 ± 5.8	1.9 ± 5.2	8.2 ± 11.3	<0.001	<0.001
Patients diagnosed at birth (%)	31 (55.3%)	31 (67.3%)	11 (10.4%)	<0.001	<0.001
IOP (mm Hg) (mean ± SD)	28.5 ± 7.2	28.8 ± 6.5	27.8 ± 9.5	NS	NS
No. of trabeculectomies/eye (mean ± SD)	1.3 ± 1.2	1.2 ± 1.1	0.6 ± 0.8	<0.001	<0.001
No. of goniotomies/eye (mean ± SD)	1.1 ± 1.0	1.2 ± 1.1	1.4 ± 1.0	NS	NS
Trabeculectomies + goniotomies/eye (mean ± SD)	1.7 ± 1.7	2.3 ± 1.5	1.5 ± 1.4	NS	0.004

IOP = intraocular pressure; NS = not significant; SD = standard deviation.
 *Mann-Whitney rank-sum test.
 †All *CYP1B1* carriers versus noncarriers.
 ‡Recessive *CYP1B1* versus noncarriers.

sizes preclude a definitive conclusion; therefore, this result awaits confirmation.

Of note, in this study we have observed variable expressivity associated with 2 null genotypes (families PCG-49 and PCG112) showing that the onset of the disease may vary even when *CYP1B1* activity is totally absent. In addition, we have detected null genotypes in unrelated patients diagnosed with ndJG (PCG-79 and PCG-176). These findings support the existence of strong modifier genes that could widely affect disease onset, even in the complete absence of *CYP1B1* activity. Modifier genes have been proposed to be responsible for both the variable expressivity⁴¹ and the incomplete penetrance documented in PCG.² After a careful examination of nonpenetrant individuals, it has been suggested that *CYP1B1* genotypes exhibit variable expressivity rather than nonpenetrance.⁴¹ On the basis of these data, we speculate that PCG, ndJG, and even POAG all might be the result of different degrees of goniodysgenesis caused by different *CYP1B1* activity levels along with alteration of distinct modifier genes or environmental factors. The small number of descendants in families with PCG, particularly in developed countries such as Spain, makes the observation of incomplete penetrance and variable expressivity difficult, suggesting that both phenomena could be even more frequent than our results indicate. Taken together, and as mentioned earlier, these data demonstrate that PCG is not a simple monogenic disease. In addition, analysis of the genotype–phenotype relationship clearly shows that *CYP1B1* genotypes influence the clinical severity of PCG. Particularly interesting are the null genotypes, which are associated with early diagnosis, frequently at birth, and more trabeculectomies than in patients with other genotypes. These findings may contribute to improve both the prognosis and the clinical management of patients.

In conclusion, we report the analysis and functional evaluation of *CYP1B1* genotypes in the largest cohort of European patients with PCG reported to date. Our results show that the complete activity of this enzyme is lacking in most affected *CYP1B1* mutation carriers and that they present severe phenotypes. These data also highlight that PCG is not a simple Mendelian disease and that residual *CYP1B1* levels, along with modifier genes, can modulate the phenotype. Finally, this work emphasizes the need of identifying modifier genetic or environmental factors to completely understand the PCG molecular basis and to improve early diagnosis, treatment, and genetic counseling of affected families.

References

- Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. *Dev Ophthalmol* 1989;16:76–115.
- Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, et al. Multiple *CYP1B1* mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Hum Mol Genet* 2000;9:367–74.
- Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41:271–88.
- Bermejo E, Martínez-Frias ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 1998;75:497–504.
- Ali M, McKibbin M, Booth A, et al. Null mutations in *LTBP2* cause primary congenital glaucoma. *Am J Hum Genet* 2009;84:664–71.
- Narooie-Nejad M, Paylakhi SH, Shojae S, et al. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, *LTBP2*, cause primary congenital glaucoma. *Hum Mol Genet* 2009;18:3969–77.
- Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, et al. *LTBP2* and *CYP1B1* mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. *Eur J Hum Genet* 2011;19:326–33.
- Chakrabarti S, Kaur K, Komatireddy S, et al. Gln48His is the prevalent myocilin mutation in primary open angle and primary congenital glaucoma phenotypes in India. *Mol Vis* [serial online] 2005;11:111–3. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v11/a12/>. Accessed August 29, 2012.
- Kaur K, Reddy AB, Mukhopadhyay A, et al. Myocilin gene implicated in primary congenital glaucoma. *Clin Genet* 2005;67:335–40.
- Chakrabarti S, Kaur K, Rao KN, et al. The transcription factor gene *FOXC1* exhibits a limited role in primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:75–83.
- Bagiyeva S, Marfany G, Gonzalez-Angulo O, Gonzalez-Duarte R. Mutational screening of *CYP1B1* in Turkish PCG families and functional analyses of newly detected mutations. *Mol Vis* [serial online] 2007;13:1458–68. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v13/a162/>. Accessed August 29, 2012.
- Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, Schenkman JB. Effect of two mutations of human *CYP1B1*, G61E and R469W, on stability and endogenous steroid substrate metabolism. *Pharmacogenetics* 2001;11:793–801.
- Chavarria-Soley G, Sticht H, Akillu E, et al. Mutations in *CYP1B1* cause primary congenital glaucoma by reduction of either activity or abundance of the enzyme. *Hum Mutat* 2008;29:1147–53.
- Choudhary D, Jansson I, Sarfarazi M, Schenkman JB. Characterization of the biochemical and structural phenotypes of four *CYP1B1* mutations observed in individuals with primary congenital glaucoma. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:665–76.
- Campos-Mollo E, Lopez-Garrido MP, Blanco-Marchite C, et al. *CYP1B1* gene mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Mol Vis* [serial online] 2009;15:417–31. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v15/a42/>. Accessed August 29, 2012.
- Libby RT, Smith RS, Savinova OV, et al. Modification of ocular defects in mouse developmental glaucoma models by tyrosinase. *Science* 2003;299:1578–81.
- Acharya M, Mookherjee S, Bhattacharjee A, et al. Primary role of *CYP1B1* in Indian juvenile-onset POAG patients. *Mol Vis* [serial online] 2006;12:399–404. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v12/a46/>. Accessed August 29, 2012.
- Melki R, Colomb E, Lefort N, et al. *CYP1B1* mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet* 2004;41:647–51.
- López-Garrido MP, Sanchez-Sanchez F, López-Martínez F, et al. Heterozygous *CYP1B1* gene mutations in Spanish patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* [serial online] 2006;12:748–55. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v12/a84/>. Accessed August 29, 2012.

López-Garrido et al · Null *CYP1B1* Genotypes in PCG

20. Aroca-Aguilar JD, Sanchez-Sanchez F, Ghosh S, et al. Myocilin mutations causing glaucoma inhibit the intracellular endoproteolytic cleavage of myocilin between amino acids Arg226 and Ile227. *J Biol Chem* 2005;280:21043–51.
21. Kennedy SW, Jones SP. Simultaneous measurement of cytochrome P4501A catalytic activity and total protein concentration with a fluorescence plate reader. *Anal Biochem* 1994;222: 217–23.
22. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* 2009;4:1073–81.
23. Sutter TR, Tang YM, Hayes CL, et al. Complete cDNA sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. *J Biol Chem* 1994;269:13092–9.
24. Giuffrè I. Molecular analysis of Italian patients with congenital glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2011 Aug 4. [Epub ahead of print].
25. Jeannot E, Poussin K, Chiche L, et al. Association of *CYP1B1* germ line mutations with hepatocyte nuclear factor 1alpha-mutated hepatocellular adenoma. *Cancer Res* 2007;67:2611–6.
26. Lopez-Garrido MP, Blanco-Marchite C, Sanchez-Sanchez F, et al. Functional analysis of *CYP1B1* mutations and association of heterozygous hypomorphic alleles with primary open-angle glaucoma. *Clin Genet* 2010;77:70–8.
27. Pasutto F, Chavarria-Soley G, Mardin CY, et al. Heterozygous loss-of-function variants in *CYP1B1* predispose to primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:249–54.
28. Belmouden A, Melki R, Hamdani M, et al. A novel frameshift founder mutation in the cytochrome P450 1B1 (*CYP1B1*) gene is associated with primary congenital glaucoma in Morocco. *Clin Genet* 2002;62:334–9.
29. Colomb E, Kaplan J, Garchon HJ. Novel cytochrome P450 1B1 (*CYP1B1*) mutations in patients with primary congenital glaucoma in France. *Hum Mutat* 2003;22:496.
30. Martin SN, Sutherland J, Levin AV, et al. Molecular characterisation of congenital glaucoma in a consanguineous Canadian community: a step towards preventing glaucoma related blindness. *J Med Genet* 2000;37:422–7.
31. Sitorus R, Ardjo SM, Lorenz B, Preising M. *CYP1B1* gene analysis in primary congenital glaucoma in Indonesian and European patients [report online]. *J Med Genet* 2003;40:e9. Available at: <http://jmg.bmj.com/content/40/1/e9.full.pdf+html>. Accessed August 29, 2012.
32. Dimasi DP, Hewitt AW, Straga T, et al. Prevalence of *CYP1B1* mutations in Australian patients with primary congenital glaucoma. *Clin Genet* 2007;72:255–60.
33. Weisschuh N, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. A clinical and molecular genetic study of German patients with primary congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009;147:744–53.
34. Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Pasutto F, et al. Primary congenital glaucoma and Rieger's anomaly: extended haplotypes reveal founder effects for eight distinct *CYP1B1* mutations. *Mol Vis* [serial online] 2006;12:523–31. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v12/a62/>. Accessed August 29, 2012.
35. Michels-Rautenstrauss KG, Mardin CY, Zenker M, et al. Primary congenital glaucoma: three case reports on novel mutations and combinations of mutations in the *GLC3A (CYP1B1)* gene. *J Glaucoma* 2001;10:354–7.
36. Stoilov I, Akarsu AN, Alozie I, et al. Sequence analysis and homology modeling suggest that primary congenital glaucoma on 2p21 results from mutations disrupting either the hinge region or the conserved core structures of cytochrome P4501B1. *Am J Hum Genet* 1998;62:573–84.
37. Plasilova M, Stoilov I, Sarfarazi M, et al. Identification of a single ancestral *CYP1B1* mutation in Slovak Gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *J Med Genet* 1999;36:290–4.
38. Li N, Zhou Y, Du L, et al. Overview of cytochrome P450 1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93:572–9.
39. Graham-Lorence SE, Peterson JA. Structural alignments of P450s and extrapolations to the unknown. *Methods Enzymol* 1996;272:315–26.
40. Chatterjee S, Pal JK. Role of 5' - and 3' -untranslated regions of mRNAs in human diseases. *Biol Cell* 2009;101:251–62.
41. Suri F, Yazdani S, Narooie-Nejhad M, et al. Variable expressivity and high penetrance of *CYP1B1* mutations associated with primary congenital glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116: 2101–9.

227

Footnotes and Financial Disclosures

Originally received: May 13, 2012.

Final revision: September 7, 2012.

Accepted: September 10, 2012.

Available online: December 4, 2012.

Manuscript no. 2012-686.

¹ Área de Genética, Facultad de Medicina/Instituto de Investigación en Discapacidades Neurológicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, Spain.

² Cooperative Research Network on Age-Related Ocular Pathology, Visual and Life Quality, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

³ Servicio de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

⁴ Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

Financial Disclosure(s):

The author(s) have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

Supported in part by research grants from the Regional Ministry of Health (GCS-2006_C/12), the Regional Ministry of Science and Technology of the Board of the Communities of Castilla-La Mancha (PAI-05-002 and PCI08-0036), and the Instituto de Salud Carlos III (RD07/0062/0000 and RD07/0062/0014).

Correspondence:

Julio Escribano, PhD, Área de Genética, Facultad de Medicina, Avda. de Almansa 14, 02006 Albacete, Spain. E-mail: julio.escribano@uclm.es.