
Tesis doctoral

Eficacia hipotensora y seguridad de la cirugía filtrante con implante express versus esclerectomía profunda con implante Esnoper en cirugía combinada de catarata y glaucoma

Marcos Roberto Muñoz Escudero



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la licència [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

This doctoral thesis is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Universidad Internacional de Catalunya

Escuela de doctorado



TESIS DOCTORAL

EFICACIA HIPOTENSORA Y SEGURIDAD DE LA CIRUGÍA
FILTRANTE CON IMPLANTE EX-PRESS VERSUS
ESCLERECTOMÍA PROFUNDA CON IMPLANTE ESNOPER EN
CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA

AUTOR: Marcos Muñoz Escudero

DIRIGIDA POR

Dr. Alfonso Antón López

Prof. Javier Moreno Montañés

Barcelona, 2019



Alfonso Antón López, Facultativo especialista en Oftalmología del Parc de Salut Mar, Adjunto a Dirección Médica, Jefe del departamento de Glaucoma e Investigación del Instituto Catalán de Retina, y Profesor Titular de Oftalmología en la Universidad Internacional de Cataluña como Director y Javier Moreno Montañés, Director del Departamento de Oftalmología de la Clínica Universidad de Navarra, y Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra como Codirector.

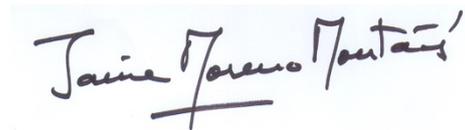
CERTIFICAN:

Que la presente memoria de Tesis titulada “EFICACIA HIPOTENSORA Y SEGURIDAD DE LA CIRUGÍA FILTRANTE CON IMPLANTE EX-PRESS VERSUS ESCLERECTOMÍA PROFUNDA CON IMPLANTE ESNOPER EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Don Marcos Muñoz Escudero desde el año 2014 en el departamento de investigación del Insitut Català de Retina para optar al grado de Doctor por la Universidad Internacional de Cataluña. 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 Barcelona, a veintidós de marzo de dos mil diecinueve.



Dr. Alfonso Antón López



Prof. Javier Moreno Montañés

Ars longa, vita brevis, occasio praeceps, experientia fallax, iudicium difficile

Hipócrates

Felix qui potuit rerum cognoscere causas

Virgilio

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr. Alfonso Antón, director de esta tesis, y mentor de mi formación como glaucomatólogo en el Institut Català de Retina; por la orientación y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por trasmitirme el entusiasmo por investigar a lo largo de estos años.

Al Profesor Javier Moreno Montañés, por sus correcciones y consejos, siempre certeros y enriquecedores.

Al Dr. Ignasi Jürgens, Director Médico del Institut Català de Retina y al Dr. Ramón Martí presidente del Insitut Català de Retina por darme la oportunidad de ser parte de un gran equipo de trabajo e investigación.

A los Dres. Marta Castany, Alfonso Gil, Alberto Martinez, Francisco Muñoz-Negrete y José Urcelay por su comprometida colaboración como investigadores del proyecto.

Al ingeniero Martin Gsponer y al Dr. John Lyford, IV por sus ideas y consejos sobre el diseño y programación de la base de datos.

Al Dr. Antonio Morilla y a Virginia Garcia, valiosos colaboradores del departamento de investigación del Institut Català de Retina.

Al Dr. Juan Martín del Departamento de Ciencias Básicas de Ciencias de la Salud de la Universidad Internacional de Catalunya por sus aportes sobre la base de datos y los cálculos estadísticos.

A María Josep Serrano, monitora del ensayo clínico por su inestimable colaboración y consejos para superar los obstáculos burocráticos del estudio.

Finalmente, un agradecimiento sin limites para mi esposa Emmita, sin su apoyo incondicional, paciencia y comprensión este proyecto no habría sido posible.

DECLARACIÓN DE FINANCIACION E INTERESES:

Laboratorios Alcon (Fort Worth, Texas, USA) aportó los implantes Ex-PRESS y parte de la financiación del proyecto. AJL Ophthalmic (Vitoria, España) ofreció un descuento para los implantes Esnoper. Hospitales de la sanidad pública española proveyeron las instalaciones para realizar los procedimientos quirúrgicos y el seguimiento de los pacientes incluidos en el protocolo. Los patrocinadores no tuvieron ninguna participación en el diseño ni en la ejecución del proyecto. Este estudio ha sido realizado como parte de las actividades de investigación de la Red Temática de Investigación Colaborativa RETICS OftaRed del Instituto de Salud Carlos III de España.

El doctorando no tiene ningún interés financiero relacionado con el contenido de la tesis.

1 INDICE

1	INDICE	11
2	LISTA DE ABREVIATURAS.....	17
3	INTRODUCCIÓN.....	21
3.1	GLAUCOMA.....	23
3.1.1	Definición	23
3.1.2	Clasificación	24
3.1.3	Factores de riesgo	27
3.1.4	Epidemiología	35
3.2	BASES DEL DIAGNÓSTICO	36
3.2.1	Introducción.....	36
3.2.2	Patogenia	37
3.2.3	Tonometría.....	38
3.2.4	Gonioscopía.....	39
3.2.5	Valoración estructural	41
3.2.6	Valoración funcional.....	43
3.3	TRATAMIENTO.....	45
3.3.1	Presión objetivo.....	45
3.3.2	Tratamiento quirúrgico	47
3.3.2.1	Introducción	47
3.3.2.2	Historia.....	50
3.3.2.3	Trabeculectomía	57
3.3.2.4	MIGS.....	61
3.3.2.5	Ex-PRESS	69
3.3.2.6	EPNP	76
3.3.2.7	Implantes en EPNP.....	81
3.3.2.8	Cirugía de catarata y presión ocular	85
3.3.2.9	Cirugía combinada de catarata y trabeculectomía	87
3.3.2.10	Cirugía combinada de catarata y EPNP.....	90
3.3.2.11	Tratamiento postoperatorio	92
3.3.2.12	Intervenciones postoperatorias	94
3.3.2.13	Valoración ampolla de filtración.....	103
3.3.2.14	Complicaciones generales en cirugía filtrante.....	109
3.3.2.15	Complicaciones específicas de la EPNP.....	114
3.3.2.16	Complicaciones específicas de la cirugía con Ex-PRESS	119
4	JUSTIFICACIÓN	121

5	HIPOTESIS	127
6	OBJETIVOS.....	131
7	MATERIAL Y MÉTODOS	135
7.1	Diseño y aspectos generales.....	137
7.1.1	Criterios de inclusión:.....	141
7.1.2	Criterios de exclusión:.....	142
7.2	Desarrollo del estudio	145
7.2.1	Justificación del Tamaño Muestral.....	145
7.2.2	Análisis estadístico.....	145
7.2.3	Visita de inclusión.	147
7.2.4	Aleatorización.....	149
7.2.5	Muestra	150
7.2.6	Cirugía.....	151
7.2.7	Visitas de seguimiento postoperatorio	156
7.2.8	Acontecimientos adversos	159
8	RESULTADOS.....	163
8.1	Descripción de la muestra	165
8.2	Presión intraocular	169
8.3	Número de fármacos	175
8.4	Complicaciones	177
8.5	Intervenciones en el postoperatorio	179
8.6	Agudeza visual.....	180
8.7	Campo visual.....	182
8.8	OCT	185
8.9	Paquimetría y contaje endotelial	186
8.10	Duración de la cirugía	188
8.11	Valoración de la ampolla de filtración	190
8.12	Resultados de la monitorización.....	198
9	DISCUSIÓN.....	199
9.1	Introducción	201
9.2	Discusión del método.....	203
9.3	Discusión de los resultados	207
9.3.1	Introducción.....	207
9.3.2	Características de la muestra	208
9.3.3	Presión intraocular	209

9.3.3.1	Ex-PRESS	209
9.3.3.2	EPNP	216
9.3.4	Número de fármacos.....	220
9.3.5	Complicaciones.....	223
9.3.6	Intervenciones postoperatorias	236
9.3.7	Agudeza visual.....	241
9.3.8	Campo visual	244
9.3.9	OCT.....	246
9.3.10	Contaje endotelial	247
9.3.11	Duración de la cirugía	249
9.3.12	Valoración de la ampolla de filtración.	251
9.4	Fortalezas	254
9.5	Limitaciones	255
9.6	Aplicabilidad clínica de los resultados.....	258
10	CONCLUSIONES	261
11	BIBLIOGRAFIA.....	265
12	ÍNDICE DE TABLAS	281
13	ÍNDICE DE FIGURAS.....	285
14	ÍNDICE DE IMÁGENES.....	287
15	ANEXOS.....	289
15.1	Resumen.....	291
15.2	Divulgación científica	295
15.3	Artículo Acta Ophthalmologica Scandinavica	297
15.4	Lista de comprobación CONSORT.....	298
15.5	Consentimiento informado	300
15.6	Cuaderno de recogida de datos	306
15.7	Diagrama base de datos relacional.....	315
15.8	Fármacos asociados a Síndrome IFIS	316

2 LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: 5 fluorouracilo

AF: Ampolla de filtración

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

AVcc: agudeza visual con corrección

BDR: Base de datos relacional

BMU: Biomicroscopía ultrasónica

BSS: Solución salina balanceada

CA: Cámara anterior

CCG: Capa de células ganglionares

CCT: Central corneal Thickness (Espesor corneal central)

CEIC: Comité de ética de investigación clínica

CFN: Capa de fibras nerviosas

CGR: Células ganglionares retinianas

CRA: Clinical research associate (asociado de investigación clínica)

CRD: cuaderno de recogida de datos

CRF: Case report form (formulario de recogida de datos)

CV: campo visual

dB: decibelio

DE: Desviación estándar

DM: Desviación media en campo visual Humphrey

E/P: Índice Excavación/ diámetro papilar vertical

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EDS: Ex-PRESS delivery system

EGPS: European glaucoma prevention study (Estudio europeo para prevención del glaucoma)

EMC: edema macular cistoideo

EMGT: Early manifest glaucoma trial (Estudio del glaucoma precoz manifiesto)

EPNP: esclerectomía profunda no perforante

Ex-PRESS: Excessive, Pressure, Regulation, Shunt, System

FDA: Administración de alimentos y fármacos

FFSS: Estudio de cirugía filtrante con fluorouracilo

G: gauges

GNT: Glaucoma normotensivo

GP: Goniopunción

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GPAC: Glaucoma primario de ángulo cerrado

HA: Humor acuoso

HEMA: 2-hidroxietilmetacrilato

HTO: Hipertensión ocular

IBAGS: Escala de graduación de apariencia de ampollas de Indiana

ICE: Síndrome iridocorneoendotelial

IFIS: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (síndrome de iris flácido intraoperatorio)

IP: Investigador principal

ISNT: regla ISNT (referente al espesor del anillo neuroretiniano Inferior >Superior>Nasal>Temporal)

LH: Lámpara de hendidura

MIGS: Cirugía de glaucoma mínimamente invasiva

mj: mili julios

mm: milímetros

MMC: Mitomicina C

mmHg: milímetro de mercurio

MTD: Membrana trabeculo-descemética

ns: nano segundos

NTGS: Normal tension glaucoma study (Estudio colaborativo de glaucoma de tensión normal)

OCT: optic coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

OD: ojo derecho

OHTS: Ocular Hipertension treatment study (Estudio de tratamiento de la hipertensión ocular)

OI: ojo izquierdo

PG: Análogos de prostaglandinas

PIO: presión intraocular

PSX: Pseudoexfoliación capsular

RNM: Resonancia nuclear magnética

SAP: Standard automatized perimetry (perimetría automatizada estándar)

SITA: Estrategia de umbral eficiente del campímetro Humphrey

TLA: Trabeculoplastia Laser argón

TSL: Trabeculoplastia selectiva con láser (Nd:Yag laser)

TTO: tratamiento

UBM: Ultrabiomicroscopía

VFI: Visual field index (índice de campo visual Humphrey)

µm: micras

3 INTRODUCCIÓN

3.1 GLAUCOMA

3.1.1 Definición

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica crónica y progresiva que afecta a pacientes adultos y que se asocia a múltiples factores de riesgo. Produce un adelgazamiento del anillo del disco óptico y un aumento de la excavación papilar. Afecta de manera primaria a las células ganglionares retinianas (CGR), siendo posible observar una pérdida medible de cuerpos celulares y axones de células ganglionares en la retina, en la capa de fibras nerviosas, y en el anillo del disco óptico. La pérdida de las CGR provoca un defecto característico en el campo visual superior y/o inferior, que respeta la línea media horizontal y comienza en la periferia media. Los ojos con glaucoma primario de ángulo abierto no evidencian ninguna anomalía visible externamente y tienen un ángulo de cámara anterior abierto al examen gonioscópico. El empeoramiento progresivo de la enfermedad se relaciona de manera significativa con el nivel de presión intraocular (PIO), sin embargo, muchos pacientes con GPAA tienen niveles de PIO similares a pacientes sin enfermedad. En cualquier caso, está demostrado que reducir la PIO reduce la tasa de progresión de la enfermedad. Aunque la enfermedad puede producir ceguera, la mayoría de los ojos con GPAA mantienen una visión útil, pero pueden sufrir una limitación funcional importante y una reducción de la calidad de vida del paciente ¹⁻³.

Al ser una patología que no presenta síntomas en sus estadios iniciales es de gran importancia identificar los factores de riesgo que se asocian con la enfermedad, evaluar periódicamente los casos con riesgo de desarrollarla, reconocer a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión y, por ello, con mayor probabilidad de afectación sintomática de su función visual para que reciban el tratamiento adecuado.

3.1.2 Clasificación

Existen varias clasificaciones posibles de la enfermedad considerando sus características clínicas, anatómicas, gonioscópicas, bioquímicas, moleculares o genéticas.

Por definición, el glaucoma primario no está asociado con otra patología ocular ni sistémica que produzca un aumento de la resistencia al flujo de humor acuoso (HA) o cierre angular, y es bilateral y frecuentemente asimétrico. De manera opuesta, los glaucomas secundarios están asociados a patología ocular o sistémica que genera una alteración en el flujo de HA. Las enfermedades que producen glaucoma secundario son frecuentemente asimétricas o unilaterales.

Desde el punto de vista anatómico el glaucoma se clasifica como de ángulo abierto y de ángulo cerrado. Esta clasificación es de gran utilidad debido a las implicaciones directas que la anatomía angular tiene en el manejo del paciente y en la elección del procedimiento quirúrgico más adecuado⁴ (Tabla 3-1).

Tabla 3-1. Clasificación de glaucoma.

Glaucoma de ángulo abierto	Características
Primario de ángulo abierto (GPAA)	No asociado con otra patología. Habitualmente presión intraocular elevada
Glaucoma normotensivo (GNT)	Considerado parte del GPAA en el que no se observa elevación de la presión
Juvenil de ángulo abierto	Diagnosticado entre los 10 y 30 años
Sospechoso de glaucoma	Indicios de daño estructural o funcional pero no ambos, o presión elevada sin daño en función o estructura (hipertensión ocular= HTO)
Glaucoma secundario	<p>Aumento de resistencia al flujo de salida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pigmentario • Pseudoexfoliativo • Corticoideo • Uveítico • Facóltico • Recesión angular • Por restos de aceite de silicona <p>Aumento de la resistencia postrabecular al flujo de HA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la presión venosa episcleral (Ej. Fístula carotideo-cavernosa)

Glaucoma de ángulo cerrado	Características
Cierre angular primario con bloqueo pupilar	Restricción al flujo de HA desde la cámara posterior (CP) a la cámara anterior (CA). Iris en contacto con malla trabecular
Cierre angular agudo	Elevación aguda de la PIO debido al bloqueo de la malla trabecular
Cierre angular subagudo (intermitente)	Episodios breves, repetidos de PIO elevada con síntomas leves
Cierre angular crónico	PIO elevada por cierre angular permanente por SAP
Secundario con bloqueo pupilar	Facomórfico, seclusión pupilar
Secundario sin bloqueo pupilar	<p>Mecanismo de empuje posterior:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor segmento posterior • Cerclaje escleral • Efusión uveal • Flujo anómalo del HA (Maligno) <p>Mecanismo de tracción anterior y producción de SAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Iridocorneoendotelial (SICE) • Neovascular • Uveítico

Tabla 3-1 (Continuación)

Glaucoma de la infancia	Características
Glaucoma congénito primario	Presente desde el nacimiento o primeros años de vida
Asociado con anomalías congénitas	Asociado con patología ocular: <ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia de segmento anterior • Aniridia Asociado con patología sistémica: <ul style="list-style-type: none"> • Rubeola • Síndrome de Lowe
Glaucoma secundario	Asociado con patología sistémica: <ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Retinoblastoma

3.1.3 Factores de riesgo

Se define factor de riesgo como cualquier rasgo o característica de un sujeto que aumenta la probabilidad de padecer un evento. Conocer con precisión los factores que predisponen a sufrir una enfermedad nos permite adaptar la atención médica para el diagnóstico y seguimiento de la patología de un paciente o de un grupo poblacional en función de su perfil de riesgo.

Si bien la presente tesis se enfoca específicamente en la valoración de dos técnicas quirúrgicas para el tratamiento del GPAA se hace, a continuación, una descripción general de las condiciones que predisponen a la enfermedad.

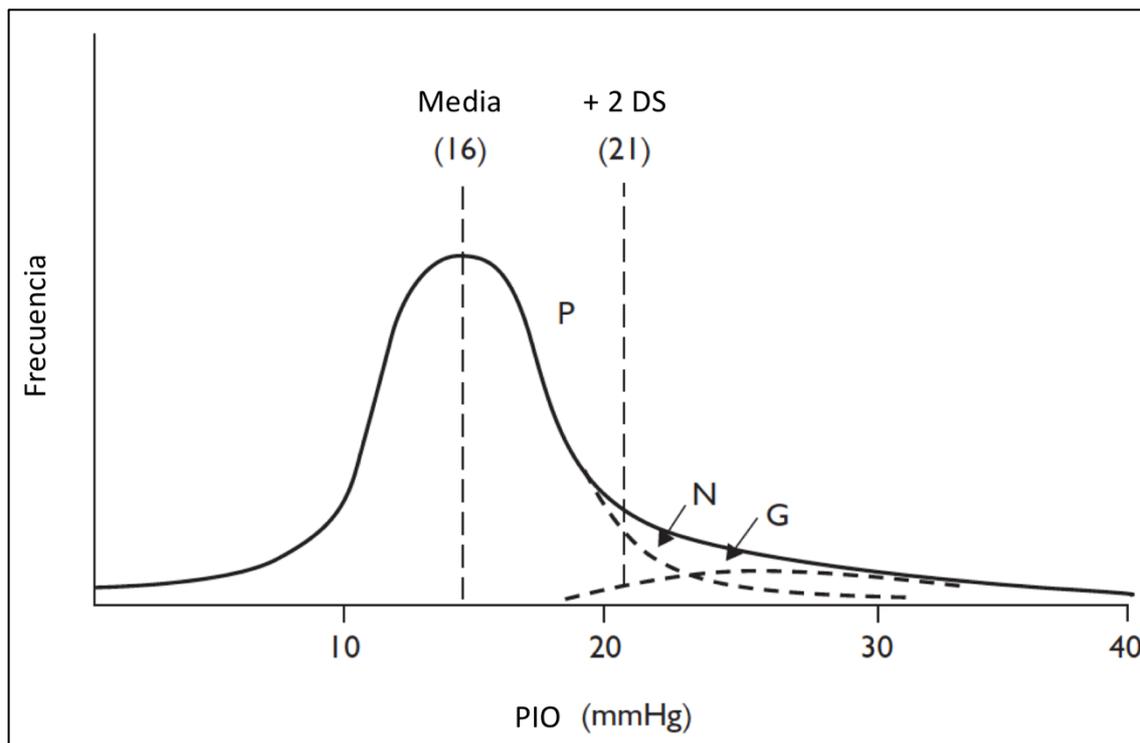
Se han descrito numerosos factores que pueden estar relacionados con el desarrollo y evolución del GPAA. La gran mayoría son factores que al estar presentes señalan la predisposición del sujeto a padecer la enfermedad, pero no son tratables ni es posible modificarlos como es el caso de las características étnicas, sexo, edad, o la presencia de miopía. A continuación, se detallan los factores de riesgo para los que existe evidencia científica en la actualidad.

Presión intraocular

La PIO es el factor de riesgo más importante para desarrollar glaucoma, es uno de los factores de riesgo más importante para la progresión del glaucoma y, en el momento actual, el único factor de riesgo modificable con el tratamiento.

La PIO media (\pm DE) en el adulto de 40 a 60 años es de 15-16 mmHg (\pm 3 mmHg). Se observa una distribución normal o Gaussiana con una desviación leve hacia los valores más elevados. Se considera PIO normal hasta 2 desvíos estándar por encima de la media, 21 mmHg y una presión ocular por encima de estos valores se considera elevada³ (Figura 3-1). El riesgo de padecer glaucoma es 12 veces mayor en aquellos sujetos con $PIO \geq 26$ mmHg comparado con aquellos con PIO dentro del rango normal⁵.

Figura 3-1. Presión intraocular (PIO). G: sujetos con glaucoma; N: distribución normal; P: frecuencia de distribución de PIO en la población.



Existe una variación diaria de la PIO que oscila en un rango de 3-6 mmHg, estas variaciones pueden ser mayores en pacientes con glaucoma comparados con sujetos normales. En un análisis del estudio del glaucoma precoz manifiesto (EMGT) con un seguimiento medio de 8 años los resultados confirmaron los hallazgos iniciales en los que la PIO es un factor de riesgo importante para la progresión de la enfermedad, con una tasa de riesgo de progresión que aumenta 11% por cada 1 mmHg de elevación de la PIO (95% IC, 1.06–1.17; $p < 0,0001$)⁶

La PIO está determinada por tres factores:

- 1- La tasa de producción de humor acuoso (HA) por parte del cuerpo ciliar
- 2- La resistencia al flujo del HA a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm, se considera que la malla yuxtacanalicular es el sitio de mayor resistencia al flujo
- 3- El nivel de presión venosa episcleral

Cuando uno o más de estos parámetros está alterado se produce un desbalance entre el flujo de entrada y el flujo de salida del HA, esto puede generar una condición patológica que afecte la PIO.

El factor que más contribuye a la elevación de la PIO en el GPAA, y en la mayoría de los glaucomas que se acompañan de HTO, es el aumento en la resistencia al flujo de salida a través de la malla trabecular, pero puede haber otros factores involucrados ⁷⁻⁹.

En la mayoría de las personas afectadas de glaucoma los cambios observados a nivel del nervio óptico y en el campo visual suelen estar relacionados con niveles elevados de PIO que podríamos agrupar como glaucomas asociados a presión elevada.

Aunque lo más frecuente es que la progresión del defecto en el campo visual esté relacionada con la hipertensión ocular, en algunos casos, denominados glaucoma de tensión normal, dichos cambios pueden producirse con valores de PIO que están dentro de límites considerados como estadísticamente normales.

Evidencia reciente sugiere que las fluctuaciones de largo plazo de la PIO, sumada a la PIO elevada, podrían tener un rol significativo en el grado de afectación campimétrica, siendo un factor de riesgo adicional para la progresión del glaucoma^{10,11}.

La asimetría en los valores de PIO se ha correlacionado con una excavación asimétrica del nervio óptico y pérdida campimétrica^{12,13}. Se produce un mayor grado de daño y con más frecuencia en el ojo con valores más elevados de PIO. La presencia de 5 mm Hg de diferencia entre un ojo y el otro, aun estando ambos dentro del rango de normalidad, debería considerarse como sospecha de glaucoma.

Nervio óptico

El aspecto de la cabeza del nervio óptico es uno de los factores de riesgo más significativo y un signo diagnóstico. Existe evidencia que un aumento de la excavación papilar representa, en sí misma, un factor de riesgo para la progresión del glaucoma^{14,15}.

La cabeza del nervio óptico tiene un especial interés desde el punto de vista biomecánico porque es el único punto de debilidad en la, por lo demás fuerte, estructura corneo-escleral del globo ocular.

La mayoría de la evidencia sugiere que la lámina cribosa es el principal lugar donde se produce el daño a las células ganglionares en el glaucoma¹⁶.

Edad

Existe evidencia que la prevalencia del GPAA aumenta a medida que aumenta la edad de la población estudiada, especialmente por encima de los 60 años. La prevalencia de GPAA en personas mayores de 40 años es 2,1% (95% CI 1,7 a 2,5), y oscila desde 0,3% (95% CI 0,1 a 0,5) a los 40 años, hasta 3,3% (95% CI 2,5 a 4,0) a los 70 años^{17,18}.

Sin embargo, la evolución de la PIO con la edad no ocurre siempre paralela a la

evolución de la prevalencia. Hay grupos poblacionales en donde no se observa un incremento de la PIO con la edad y, sin embargo, sí existe un aumento en la incidencia de glaucoma. Así ocurre en Japón en donde es más frecuente el glaucoma normotensivo^{19,20}.

Paquimetría

Un espesor corneal disminuido ha sido identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del GPAA²¹. Este aumento de riesgo observado en el Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular (OHTS) no se explica solamente por la infraestimación de la PIO con el tonómetro de Goldmann sino que la córnea delgada podría ser un marcador de una mayor susceptibilidad del nervio óptico^{22(p12)}.

Otro aspecto del espesor corneal es que puede inducir un efecto de confusión en la medición de la PIO con los tonómetros. No existe consenso en cuanto a la validez del algoritmo de corrección de la medida de tonometría y el espesor corneal²³ pero está claro que en una córnea muy gruesa la medida de la PIO suele sobre estimarse²⁴ la medida en unos pocos mmHg.

Sexo

No existen datos concluyentes sobre la influencia del género en la prevalencia o la progresión de glaucoma, los artículos son contradictorios y no evidencian diferencias significativas.

Raza

El GPAA es más frecuente en individuos de origen afroamericano comparado con blancos caucásicos²⁵⁻²⁷. En sujetos latinos la prevalencia es mayor que en caucásicos pero menor que en afrocaribeños^{28,29}.

Antecedentes familiares

La historia familiar de glaucoma aumenta el riesgo de un individuo de desarrollar la enfermedad. El riesgo absoluto de padecer glaucoma a los 80 años es 10 veces mayor en aquellos pacientes que tienen familiares con glaucoma respecto de aquellos sin antecedentes familiares (22% vs 2,4%). (RR 3,14, 95% CI 2,32 a 4,25)³⁰. Este riesgo es especialmente significativo en familiares de primer grado de sujetos con diagnóstico confirmado de GPAA.

Diabetes mellitus

La prevalencia del GPAA fue mayor en pacientes diabéticos comparados con no diabéticos (4.2% vs 2.0%; $p = 0.004$)³¹. En el estudio Blue Mountains, la prevalencia de glaucoma e hipertensión ocular fue más frecuente in individuos con diabetes (odds ratio, 2.12; 95% IC, 1.18–3.79, and 1.86; 95% IC, 1.09–3.20, respectivamente)³². Sin embargo, en el Baltimore Eye Survey, la asociación entre glaucoma y diabetes que se encontró fue débil (odds ratio ajustado por edad y raza, 1.03; 95% IC, 0.85–1.25)²⁷.

El OHTS sugirió que la diabetes sería un factor de protección para la progresión de HTO a GPAA (tasa de riesgo de 0,37 en el análisis multivariante con $p < 0.05$)³³. Otros autores indican que existe al menos dos veces más de riesgo de GPAA en pacientes con diabetes mellitus comparados con aquellos que no la padecen (riesgo relativo 1,93, IC 1,38 a 2,69)⁵.

Hipertensión arterial

En el estudio de Blue Mountains, los individuos con diagnóstico de GPAA tenían más probabilidad de tener hipertensión arterial que aquellos sin GPAA (65.7%; 95% IC, 56.6–74.8 vs 45.4%; 95% IC, 43.8–47.1)^{24,34}. Si bien se reportó una asociación positiva entre presión arterial elevada y GPAA, estudios de base poblacional como el de Framingham y el Baltimore Eye Survey no pudieron confirmar dicha asociación. Sin embargo, la presión arterial sistólica y diastólica sí mostraron una asociación positiva leve con el GPAA. Los datos ajustados por edades indicaron que los individuos con presiones sistólicas superiores a 130 mmHg tenían una mayor prevalencia de GPAA^{35–37}.

Miopía

Varios estudios de base poblacional reportan que miopías mayores a -3 dioptrías se asocian con un incremento en la prevalencia de GPAA^{32,38}. Un estudio holandés mostró que sujetos con miopía mayor a -4 dioptrías tienen un incremento del riesgo de padecer la enfermedad de 2,3 veces³⁹. En otro estudio se observa que en pacientes de origen latino tienen un incremento de riesgo del 48% por cada 1 mm de incremento en la longitud axial⁴⁰. En el Beijing Eye Study, se observó que los sujetos con miopía de más de -6 dioptrías tenían una frecuencia más elevada de glaucoma que aquellos individuos con menos miopía (-0,5 a 3,00 D) o con emetropía; el riesgo relativo combinado de GPAA en miopes, comparados con aquellos sin miopía, es 1,88 (95% IC 1,53 a 2,31)^{41,5}.

Pseudoexfoliación capsular

Hay evidencia de que la pseudoexfoliación capsular (PSX) es un factor de riesgo para la progresión de glaucoma. El riesgo de desarrollar glaucoma es acumulativo en el

tiempo y es de 5 a 10 veces superior en ojos con PSX que en aquellos que no la tienen. Alrededor del 25% de pacientes con PSX desarrollan hipertensión ocular y un tercio de estos desarrolla glaucoma. Los pacientes con PSX tienen el doble de probabilidades de desarrollar glaucoma si tienen HTO y de que el glaucoma progrese si está presente^{42,43}.

Presión de perfusión ocular

La asociación entre una presión de perfusión ocular baja y un aumento en la prevalencia de GPAA se ha descrito de manera consistente en estudios de base poblacional. Evidencia reciente sugiere que esta asociación depende de si los sujetos están o no bajo tratamiento por hipertensión arterial²⁹. Si bien se ha descrito un fenotipo caracterizado por disregulación vascular⁶⁴, y en el Estudio ocular de Barbados se observó que una presión de perfusión ocular baja incrementaba el riesgo de desarrollar GPAA¹⁸. La comprensión de la interacción con otros factores de riesgo es aún limitada, por lo que la importancia de la presión de perfusión como factor de riesgo y progresión del GPAA está aun por determinar.

Otros factores

Si bien hay otros factores que podrían estar asociados con un incremento de riesgo de padecer GPAA, entre ellos las migrañas⁴⁴, el síndrome de Raynaud y la apnea del sueño; la evidencia de esta asociación en la literatura no es consistente.

3.1.4 Epidemiología

El glaucoma es la causa más importante de ceguera irreversible a nivel global. Se estima que en 2013 había 64,3 millones de pacientes afectados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) en el mundo⁴⁵.

Se ha calculado que la prevalencia global de glaucoma en la población entre 40 y 80 años es de 3,54% (95% IC, 2.09-5.82), con una prevalencia estimada de 3,05% (95% IC, 1.69-5.27) para el GPAA y de un 0,5% (95% IC, 0.11-1.36) para el GPAC⁴⁶.

En un contexto de envejecimiento de la población a nivel mundial y estimando una prevalencia de glaucoma de 3,55% se calcula que habrá un incremento en el número de casos del 18,3% en 2020 (76 millones) y de un 74% en el año 2040 (111,8 millones de pacientes), comparado con el año 2013^{47,48}.

En el único estudio de base poblacional realizado en España, Antón et al.⁴⁹ refiere una prevalencia de GPAA y de HTO del 2,1% (IC 99%:1,9-2,3%) y del 1,7% (1,6-1,8%), respectivamente. La prevalencia se incrementa con la edad ($p < 0,005$) y, en el citado estudio, tiende a ser mayor en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%) ($p = 0,054$). Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios epidemiológicos en población caucásica.

La proporción de casos de glaucoma detectados en estudios de base poblacional previamente no diagnosticados es elevada en todas las regiones del mundo. Se calcula que en Europa y Australia al menos un 50% de los casos de glaucoma están sin diagnosticar^{50,51}. En Europa, el GPAA es la forma más frecuente de glaucoma²⁷.

Aunque se están investigando nuevos tratamientos⁵², el tratamiento hipotensor es actualmente el único tratamiento basado en la evidencia que actúa y modifica de forma eficaz un factor de riesgo del glaucoma.

3.2 BASES DEL DIAGNÓSTICO

3.2.1 Introducción

El diagnóstico de la enfermedad se basa en identificar la presencia de la neuropatía óptica y sus características específicas. Para identificar estos cambios se dispone de pruebas funcionales y estructurales que también son de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes.

La Sociedad Europea de Glaucoma³ define al glaucoma primario de ángulo abierto como una neuropatía óptica progresiva, que presenta cambios morfológicos característicos de la papila y la capa de fibras nerviosas retinianas, en ausencia de otra anomalía congénita o enfermedad ocular. A estos cambios se asocian la muerte y desaparición progresiva de los cuerpos de las células ganglionares retinianas y la pérdida de campo visual.

3.2.2 Patogenia

A pesar del hecho de que el GPAA es el tipo de glaucoma más estudiado, su fisiopatogenia no está claramente definida. El daño característico del glaucoma es la pérdida de CGR y una típica afectación de campo visual que es consecuencia de la distribución de la capa de fibras nerviosas (CFN) en la retina. Los escotomas característicos son los defectos paracentrales, los escalones nasales y los arciformes. Se han propuesto varias teorías y/o factores que provocan la lesión de las CGR en glaucoma, y sigue siendo tema de debate. En el pasado se consideraba que el proceso fisio-patogénico que iniciaba y extendía la muerte de CGR era bien de índole vascular o bien de tipo mecánico⁵³.

La teoría mecánica postula que el daño se produce como consecuencia de una deflexión mecánica con un estrechamiento parcial de los axones al pasar por la lámina cribosa. El aumento de PIO produciría un abombamiento posterior de la lámina cribosa, que altera el flujo axoplásmico y finalmente produce la muerte celular⁴. El flujo axoplásmico ocurre en ambas direcciones: una lenta desde el cuerpo geniculado externo hacia la retina y una rápida en sentido inverso⁴. La interrupción, especialmente del flujo axoplásmico lento altera el suministro de neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares de la retina, por lo que su interrupción induce la muerte de las células ganglionares⁵⁴.

La teoría vascular sostiene que la pérdida axonal en el glaucoma es de manera predominante resultado de la isquemia. El fallo en el aporte sanguíneo de las arterias ciliares posteriores a la parte anterior del nervio óptico sería debido a una elevación de PIO o a un fallo de perfusión de las arterias ciliares cortas posteriores. La ruptura del equilibrio daría lugar a una isquemia y a la apoptosis de las CGR⁵⁵.

La tendencia actual es considerar que ambos factores contribuyen al daño, de manera que, tanto factores mecánicos como vasculares combinados, probablemente con

distinta expresión en cada paciente, son los que causan la lesión de los cuerpos y axones en las células ganglionares.

3.2.3 Tonometría

La tonometría por aplanación sigue siendo el estándar en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con glaucoma. Sin embargo, el valor de la PIO evaluada por aplanación está significativamente influido por las características corneales. Tanto el espesor, el radio de curvatura, el grado de hidratación como la histéresis corneal pueden modificar el valor real de PIO. La medida del espesor corneal central (CCT) varía en individuos normales con una media (\pm DE) de $540\pm 30 \mu\text{m}$ ^{4,56}. Si bien hay una asociación entre los valores de CCT y el riesgo de desarrollar glaucoma y con su progresión, no hay consenso en cuanto a la validez del algoritmo de corrección de la tonometría de aplanación y la CCT. A pesar de ello, está claro que se debe tener en cuenta el CCT a la hora de decidir si es conveniente tratar o no a un paciente con HTO. El empleo de la calculadora de riesgo del estudio OHTS³³ puede ser de gran ayuda en casos de HTO con más de 40 años ya que integra la edad, la PIO y el estado del nervio óptico y del campo visual para estimar el riesgo de conversión a glaucoma en los siguientes 5 años. Los coeficientes de repetibilidad típicos para tonometría por aplanación son 2,2-5,5 mmHg. Para diferentes observadores, midiendo la PIO en los mismos sujetos, se ha establecido una concordancia de $\pm 2,2-3,8 \text{ mmHg}$ ^{57,58}.

3.2.4 Gonioscopía

Esta técnica permite visualizar e identificar las estructuras anatómicas del ángulo de cámara anterior (CA). La gonioscopía es parte imprescindible en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de glaucoma dado que permite clasificar los casos como de ángulo abierto, ocluíble o cerrado y así poder indicar el manejo terapéutico en cada caso.

Al hacer la gonioscopía se evalúa:

- Nivel de la inserción del iris
- Forma del perfil del iris periférico
- La amplitud del ángulo de cámara anterior
- Grado de la pigmentación trabecular
- Existencia sinequias

El ángulo de CA no puede ser visualizado de manera directa debido a que la luz dirigida a las estructuras angulares está sometida a una reflexión interna total. Por ello, es necesaria una goniolente que elimine dicha reflexión al reemplazar la interfase lágrima-aire con una nueva interfase lágrima-lente. La gonioscopía puede ser directa o indirecta según el tipo de lente utilizada. Para la valoración del paciente en consulta se utilizan habitualmente lentes de gonioscopía indirecta, que proporciona una imagen en espejo. Resulta de gran utilidad si la lente tiene un diámetro menor que el corneal (p. ej. Lente de 4 espejos de Zeiss) para valorar el comportamiento del ángulo al indentar la córnea con la lente. Si bien hay descritos diversos métodos para clasificar el ángulo de cámara anterior, la clasificación de Shaffer (Tabla 3-2), es la más extendida y la que se utiliza de manera habitual en la práctica diaria. En esta, se establece una amplitud angular determinada en función de las estructuras que son visibles al realizar la gonioscopía indirecta, cada estadio está asociado con determinadas características anatómicas y su respectiva interpretación clínica ⁵⁹.

Tabla 3-2 Sistema de clasificación angular de Shaffer del ángulo de cámara anterior

Grado 4 (35-45º)	Se observa cuerpo ciliar Frecuente en miopía y afaquia
Grado 3 (25-35º)	Se observa el espolón escleral
Grado 2 (20º)	Angulo moderadamente estrecho Se observa el trabeculum Cierre angular posible
Grado 1 (10º)	Se observa línea de Schwalbe Cierre angular probable
Grado 0 (0º)	Angulo cerrado debido a contacto iridocorneal, Con indentación se distingue entre aposicional o sinequiado

Otros sistemas utilizados son el de Scheie que es también numérico, pero de orden invertido a la escala de Shaffer, y el sistema de Spaeth que es el único método que describe de manera sistemática las estructuras anatómicas de referencia, (Línea de Schwalbe, malla trabecular, pigmentación, vasos sanguíneos, canal de Schlemm, procesos iridianos, banda ciliar y raíz del iris) y permite además describir la inserción de la raíz iridiana, la amplitud angular y la configuración del iris periférico ⁶⁰.

Si bien el sistema de Spaeth es el más detallado, en la práctica el sistema de Shaffer es el más utilizado, por su practicidad, y es el que se ha utilizado en este estudio.

3.2.5 Valoración estructural

El evento fisiopatológico clave en la neuropatía óptica glaucomatosa es la afectación del complejo de células ganglionares retinianas. Los cambios anatómicos que se producen como consecuencia de la disminución de CGR son más evidentes en la capa de fibras nerviosas y a nivel de la cabeza del nervio óptico.

La exploración clínica con lámpara de hendidura y las fotografías ha sido el método tradicional de valoración estructural, sin embargo, la variabilidad intra e inter observador en dicha valoración y la dificultad de estos métodos para identificar cambios estructurales en el seguimiento a lo largo del tiempo con una precisión aceptable han impulsado la búsqueda de instrumentos que aporten una mayor precisión. Se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos con el objetivo de obtener una evaluación cuantitativa y reproducible de la papila y de la capa de fibras nerviosas que permita identificar precozmente los cambios estructurales comparando estos cambios con valoraciones previas del mismo paciente, y al mismo tiempo establecer criterios de normalidad basados en una base de datos normalizada.

Aunque la valoración clínica del nervio óptico ha sido extensamente estudiada⁶¹⁻⁶³ y ha sido durante mucho tiempo la referencia, el estándar actual para la valoración estructural del nervio óptico es la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral o con el, aun más reciente, sistema de fuente de barrido “swept-source” (OCT). Estos sistemas permiten una adquisición rápida de las imágenes, mayor resolución y una mejor segmentación que la tecnología previa de OCT de dominio de tiempo

Además, la evolución en la tecnología de OCT ha permitido confirmar y cuantificar un hecho que ya se había comprobado histológicamente: la mácula también se altera en el glaucoma y no sólo en la fase terminal de la enfermedad. A este hallazgo clínico se ha llegado gracias al estudio de los cuerpos y los axones de las fibras nerviosas a nivel macular.

Así pues, hoy se evalúan tres estructuras y diversos de parámetros para identificar y evaluar en el tiempo el daño estructural: cabeza del nervio óptico o papila, la capa de fibras nerviosas, y la capa de células ganglionares (CCG), aislada o considerada en conjunto con la CFN y la plexiforme interna. En general, la información obtenida en la CFN y el complejo de células ganglionares (CFN + plexiforme interna + CCG) aportan más información que los parámetros papilares, sin embargo, el índice excavación papila y el área del anillo neuroretiniano tienen también una elevada precisión diagnóstica^{15,64}. Los OCT modernos incorporan algoritmos de detección de progresión basados en análisis de eventos y tendencias para identificar, medir y valorar la significación estadística de cualquier cambio estructural en la CFN y la CCG, y ayudar a identificar la progresión de la enfermedad⁶⁵.

3.2.6 Valoración funcional

El patrón de referencia actual para valorar la afectación funcional del campo visual en glaucoma sigue siendo la perimetría automatizada estándar (SAP). A mediados de la década de los noventa, Heijl et al. desarrollaron el algoritmo sueco de examen interactivo SITA-Standard 24-2. Este protocolo permitió reducir el tiempo necesario para realizar el examen, pero mantiene un estándar de exactitud similar a la prueba de umbral completo 24-2.

La campimetría tiene varios objetivos en el manejo del glaucoma. Principalmente, identificar los campos visuales anormales, efectuar una valoración cuantitativa del grado de sensibilidad campimétrica, definir morfológicamente los escotomas y evaluar su evolución en el tiempo. Los datos de cada paciente son comparados con una base de datos normalizada extraída de la población normal. La realización de campimetrías de forma periódica en casos con diagnóstico establecido de glaucoma ayuda a diferenciar entre un patrón de estabilidad o de progresión en la afectación funcional.

La clasificación de Hodapp, Parish y Anderson⁶⁶ determina tres estadios de severidad del daño glaucomatoso a partir del estado del campo visual, valorando la desviación media, el número de puntos con sensibilidad anormalmente baja y la existencia de puntos con sensibilidad anormal en los 5º centrales (Tabla 3-3). Aunque esta clasificación fue descrita hace más de 20 años sigue siendo de utilidad en la clasificación inicial y en el seguimiento de los pacientes con GPAA⁶⁷.

Tabla 3-3. Clasificación de afectación campimétrica en GPAA de Hodapp, Parrish y Anderson.

	Desviación media	Puntos p <5%	Puntos p <1%	5º centrales
Daño leve	Entre 0 y -6dB	<19	<10	Ningún punto ≤ 15 dB
Daño moderado	Entre -6 y -12dB	<37	<20	Solo 1 hemicampo con 1 punto ≤ 15dB
Daño severo	< -12dB	> 37	>20	Cualquier punto de 0 dB En ambos campos puntos de ≤ 15 dB

3.3 TRATAMIENTO

La PIO es el único de los factores de riesgo asociados a GPAA para el que existe tratamiento eficaz y con efectos positivos demostrados con evidencia sólida. También es el factor de riesgo más fácilmente identificable por lo que una HTO o un glaucoma con PIO elevada es mucho más probable que sea detectado que un glaucoma de tensión normal. El manejo de los pacientes está basado en la valoración del riesgo, la respuesta y tolerancia al tratamiento, la tasa de progresión y las necesidades y características de cada paciente.

3.3.1 Presión objetivo

La velocidad de progresión en el GPAA, la forma más común de glaucoma en Europa, varía mucho entre pacientes desde rápida a muy lenta. La progresión rápida representa siempre un riesgo de pérdida de función visual y de calidad de vida. Esto hace necesario calcular la tasa de progresión en los pacientes para identificar aquellos que tienen mas probabilidad de presentar una pérdida de función visual significativa. Como es evidente, aquellos pacientes con mayor daño funcional y una esperanza de vida más larga son los que requerirán un tratamiento más agresivo. De la misma manera, el valor de PIO necesario para detener la progresión de la enfermedad será diferente dependiendo del grado de glaucoma. La presión objetivo es un concepto útil para el manejo práctico de los pacientes glaucomatosos. La Academia Americana de Oftalmología la define como el límite superior de PIO, dentro de un rango, adecuado para detener la progresión del daño en la papila provocado por la PIO⁶⁸. La Sociedad Europea de Glaucoma³ la define como una estimación de la PIO media que, conseguida con el tratamiento, se espera sea adecuada para evitar o reducir al mínimo la progresión de la enfermedad. Este nivel de PIO es variable según los pacientes y ojos, incluso puede ser diferente entre un ojo y otro en un mismo paciente⁶⁹⁻⁷¹.

El valor de PIO basal determina la PIO objetivo, a menor PIO sin tratamiento, menor debería ser la PIO objetivo. A mayor daño glaucomatoso basal, menor debería ser la PIO objetivo. Otros factores que deben ser considerados son la tasa de progresión durante el seguimiento, la edad del paciente y su esperanza de vida. A menor edad o cuanto mayor es la tasa de progresión, es necesaria una PIO objetivo más baja. La presencia de otros factores de riesgo, tales como PSX también deberían tenerse en cuenta al decidir el valor de PIO objetivo.

De manera habitual, un objetivo del tratamiento es el empleo de la menor cantidad de medicación que consiga alcanzar la PIO objetivo deseada. La PIO objetivo debe ser reevaluada periódicamente, y debe ser modificada si se observa progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento instaurado. Es, por tanto, necesario medir la tasa de progresión del daño glaucomatoso en cada campo visual y actualizar la PIO objetivo de acuerdo con la evolución observada de la enfermedad.

3.3.2 Tratamiento quirúrgico

3.3.2.1 *Introducción*

Siendo esta una tesis cuyo objetivo es comparar dos técnicas de cirugía filtrante con ampolla de filtración, en la introducción no se aborda el tratamiento médico, laser y de dispositivos de drenaje en glaucoma.

En general, el objetivo del tratamiento antiglaucomatoso es mantener una buena calidad de vida con un coste económico asumible mediante conservación de una función visual adecuada. Si bien el tratamiento inicial del glaucoma es médico en la gran mayoría de los casos, existen actualmente una amplia variedad de técnicas quirúrgicas que intentan ser cada vez menos traumáticas para ser realizadas de manera aislada o combinadas con cirugía de catarata. Esto hace que el algoritmo de tratamiento en el manejo del GPAA esté en permanente evolución. Las distintas técnicas quirúrgicas tienen indicaciones diferentes dependiendo del tipo de glaucoma³.

Los factores que deben ser considerados para realizar una indicación de cirugía y la elección de la técnica más adecuada incluyen:

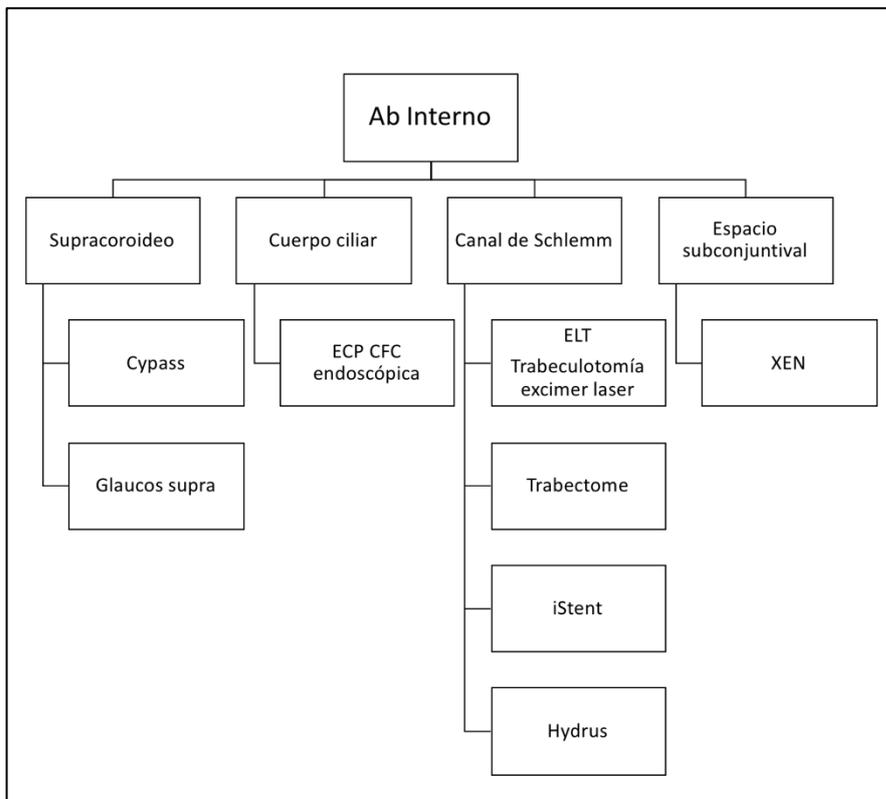
- La PIO objetivo seleccionada según la situación del paciente
- La historia previa
- El perfil de riesgo
- Las preferencias y experiencia del cirujano
- La opinión, expectativas y cumplimiento postoperatorio del paciente
- Tipo y grado de glaucoma
- Estado de la conjuntiva y el resto del globo ocular

La decisión de recomendar una cirugía de glaucoma u otra debería realizarse considerando la evidencia obtenida de estudios con diseño metodológico adecuado para reducir al máximo la incidencia de sesgos. La cirugía no debe ser sólo el último recurso. Cada vez más se indica en etapas precoces o medias de la enfermedad,

cuando la PIO no está bien controlada con otro tratamiento, o en casos con PIO especialmente elevadas al momento del diagnóstico. Hay ciertos tipos de glaucoma, como el congénito o el neovascular, que casi siempre requieren tratamiento quirúrgico poco tiempo después de ser diagnosticados.

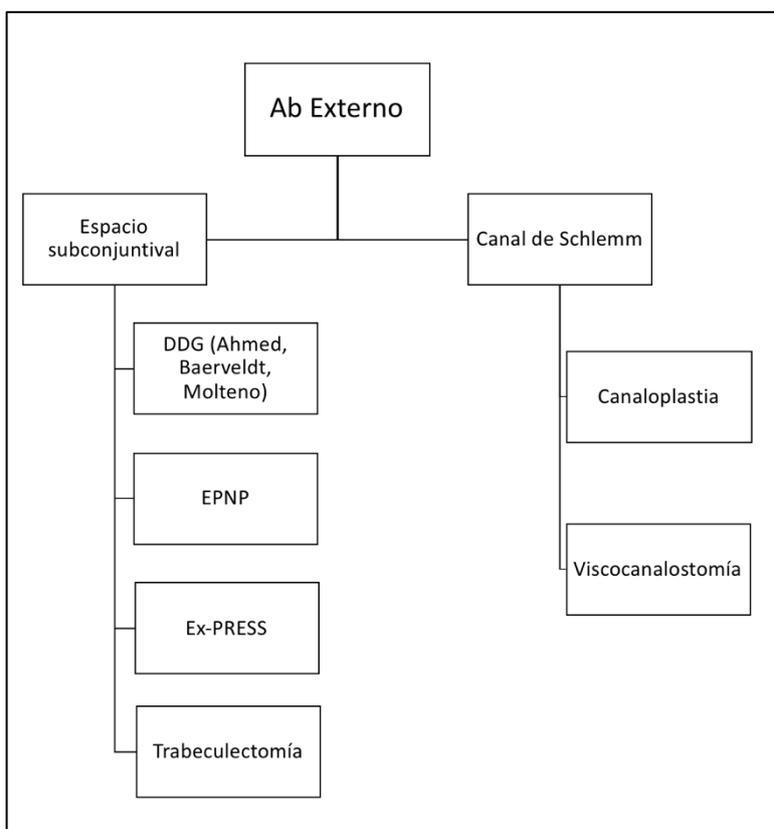
En las figuras 3-2 y 3-3 se enumeran de manera general las técnicas quirúrgicas según su abordaje.

Figura 3-2. Esquema cirugías de glaucoma con abordaje ab-interno



Nota: ECP: Endoscopic Cyclophotocoagulation (ciclotocoagulación endoscópica), CFC: Ciclotocoagulación, ELT: Excimer laser trabeculotomy.

Figura 3-3. Esquema cirugías del glaucoma con abordaje ab externo.



Nota: EPNP: Esclerectomía profunda no perforante. DDG: Dispositivo de drenaje de glaucoma.

3.3.2.2 *Historia*

El tratamiento del glaucoma ha experimentado importantes cambios debido a la aparición de nuevos fármacos, de tratamientos láser, y al descubrimiento y el perfeccionamiento de diferentes técnicas quirúrgicas. Dicho perfeccionamiento se ha visto favorecido por la introducción de mejoras en los microscopios operatorios, en el instrumental, en los materiales de sutura utilizados y los implantes disponibles. A pesar del aumento de las opciones terapéuticas, el objetivo de todas las modalidades terapéuticas continúa siendo la reducción de la PIO y no existe en la actualidad ninguna técnica quirúrgica que resulte óptima para el tratamiento del glaucoma.

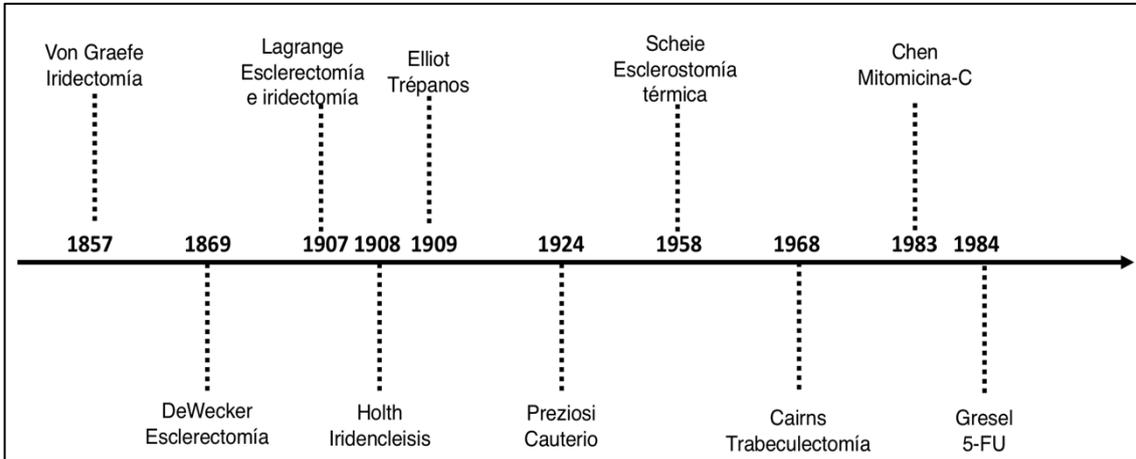
De manera sintética, una cirugía filtrante involucra la creación de una vía nueva y alternativa para el flujo del humor acuoso desde la cámara anterior evitando o potenciando de alguna manera el sistema de drenaje natural a través de la malla trabecular. El sistema de drenaje alternativo, que se crea con la cirugía, permite que el humor acuoso pase con más facilidad a través de la malla trabecular, el canal de Schlemm, y los canales colectores, o evita su paso por alguna o todas estas estructuras. Con estos principios generales en mente, los cirujanos de glaucoma han ido modificando y generando una evolución de las técnicas quirúrgicas que ha posibilitado conseguir reducir la PIO de manera consistente y duradera en tanto que se han ido reduciendo gradualmente las complicaciones y eventos adversos para los pacientes.

En las figuras 3-4 y 3-5 podemos observar de manera sintética la evolución de la cirugía filtrante.

Las técnicas primitivas de la cirugía de glaucoma estaban basadas en crear una comunicación de espesor total a través de la cual se producía el flujo de HA. Si bien eran inicialmente efectivas, fallaban de manera sistemática debido al proceso de cicatrización o producían complicaciones graves como hipotonía, atalamia, catarata, e infección. Estas complicaciones se debían en parte al flujo no controlado de humor acuoso. Aunque las técnicas intentaban avanzar en el sentido de reducir el tamaño de

las incisiones, no se realizaban cambios que tuvieran como objetivo regular la intensidad del flujo de HA a través de la fístula quirúrgica.

Figura 3-4. Línea temporal, historia de la cirugía filtrante.



Cirugía filtrante protegida

La cirugía filtrante protegida, uno de los mayores avances en la cirugía ocular del siglo veinte, representa el intento exitoso de mejorar las limitaciones en seguridad y eficacia que todas estas técnicas previas presentaban.

Si bien Sugar en 1961⁷² la describe de manera experimental, es Cairns en 1968⁷³ quien modifica y populariza la trabeculectomía protegida por un tapete escleral. La técnica fue diseñada asumiendo que el sitio de mayor resistencia al flujo de HA ocurre a nivel de la malla trabecular y de la pared interna del canal de Schlemm.

La idea primitiva fue que con esta intervención el humor acuoso fluiría a través de las bocas abiertas del canal de Schlemm producidas por la cirugía, pero más tarde el estudio histológico de las piezas del tejido disecado mostró que la malla trabecular solo estaba presente en un tercio de los casos, y con ello que la trabeculectomía era en realidad la cirugía filtrante.

La técnica descrita involucraba la creación de un tapete corneo-escleral de espesor parcial a nivel limbar. Se realizaba una escisión de una porción de la malla trabecular y del canal de Schlemm con una posterior sutura del tapete.

El procedimiento resultó exitoso para reducir la PIO, pero el mecanismo de flujo del HA resultó diferente al esperado por Cairns pues el HA no fluía a través del canal de Schlemm tal como él había pensado. En lugar de eso, se encontró que en los casos de trabeculectomía exitosa se observaba una filtración de HA a través de los bordes del tapete escleral. Además, se observaba la presencia de una ampolla de filtración conjuntival en los casos más exitosos, sugiriendo que el procedimiento funcionaba como una cirugía de filtración externa protegida.

En la trabeculectomía moderna se utiliza una técnica similar a la descrita por Cairns, sin embargo, se han ido produciendo modificaciones importantes desde su introducción.

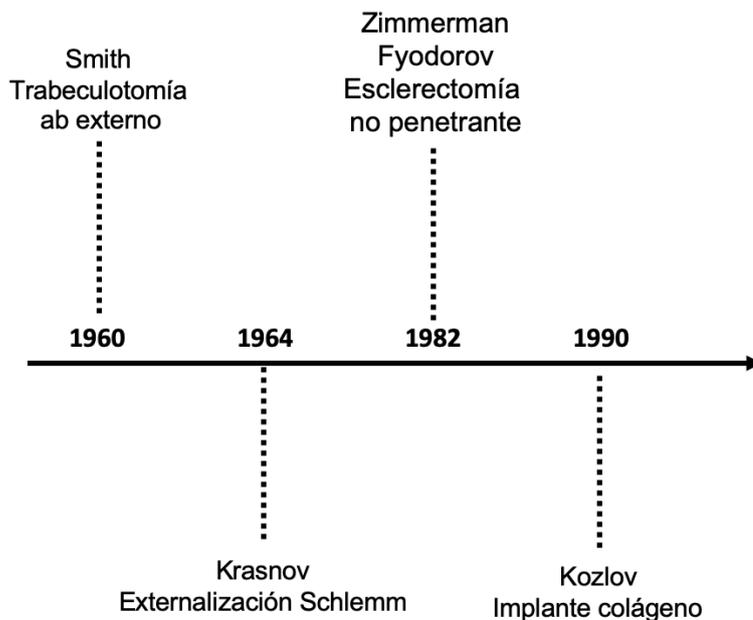
En 1970 Watson describió la disección de canal de Schlemm y de la malla trabecular más posterior para mejorar la visualización al realizar la escisión del tejido⁷⁴. Más recientemente los cirujanos realizan una incisión en cámara anterior por debajo del tapete escleral y utilizan un punch para remover un bloque de tejido esclerocorneal. El tapete escleral es fijado con suturas en las que se regula su tensión para regular el flujo a través de la esclerectomía. Actualmente no se extrae la malla trabecular de forma aislada en tanto que este hecho no es relevante para crear una vía de drenaje que genere una ampolla de filtración. Sin embargo, un sector importante de la malla si es extraído con el bloque de tejido esclero-corneal. De hecho, aún hoy se sigue utilizando el término original trabeculectomía.

Otras modificaciones a la técnica inicial incluyen el abordaje conjuntival con base en fornix, cambios en el tamaño y la forma del tapete escleral, suturolisis láser de los puntos para regular el flujo, la realización de suturas ajustables o liberables y, posiblemente, el avance más importante para mejorar la eficacia hipotensora de la intervención a largo plazo, ha sido la introducción de los fármacos antifibróticos.

También durante la década de 1960 se describe un abordaje diferente, En 1964, Krasnov^{75,76} describe la externalización del canal de Schlemm como técnica menos invasiva. La técnica no tuvo gran aceptación por la dificultad técnica y porque requería

utilizar microscopio quirúrgico cuyo uso no estaba aún extendido. En 1982 Zimmerman⁷⁷ describe la trabeculectomía no penetrante y Fyodorov^{78,79} modifica la técnica realizando una disección profunda hasta la membrana de Descemet, procedimiento que es bautizado como esclerectomía profunda no penetrante (figura 3-5). Posteriormente, esta técnica es modificada con la introducción de implantes de diferentes materiales que son utilizados como mantenedores de espacio por debajo del tapete escleral. Kozlov⁸⁰ describe inicialmente la utilización de un implante de colágeno como mantenedor de espacio por debajo del tapete escleral. Al igual que la trabeculectomía, la cirugía no penetrante ha visto mejorada su eficacia con el empleo de fármacos antifibróticos.

Figura 3-5. Línea temporal cirugía no perforante



En 1983 Chen et al⁸¹ describieron que la utilización de Mitomicina-C de manera intraoperatoria mejoraba el porcentaje de éxito de la cirugía filtrante. Como resultado de este éxito inicial, varios estudios posteriores encontraron que el uso de MMC disminuía la tasa de fallo en diferentes poblaciones y ayudaba a conseguir valores de PIO más bajos. Posteriormente, en 1984, Gresel et al⁸² describieron el uso de 5- Fluorouracilo como un tratamiento coadyuvante en la trabeculectomía. Al inhibir la síntesis de nucleótidos, esta medicación produce una disminución en la población de fibroblastos a

nivel conjuntival y de otras células que participan del proceso de cicatrización reduciendo, en consecuencia, la formación de cicatriz. Inicialmente fue utilizado en ojos de alto riesgo de fracaso, el 5-FU era inyectado a nivel subconjuntival en varias ocasiones durante el período postoperatorio pero su potencia claramente inferior a la de la MMC y los resultados de los estudios han reducido mucho su utilización a inyecciones postoperatorias y a su empleo intraoperatorio en casos con riesgo leve o moderado de fracaso.

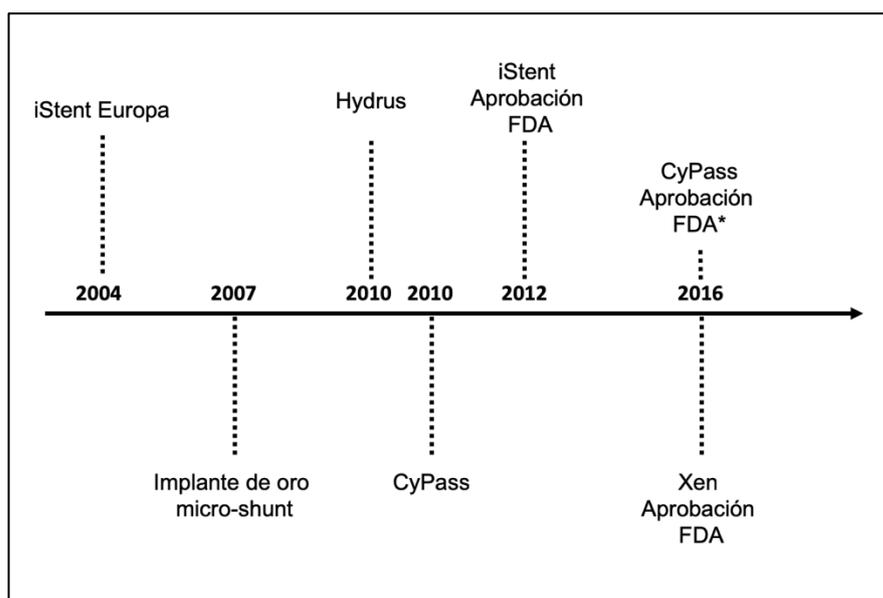
Actualmente, los antimetabólicos se utilizan de manera rutinaria como un paso más de la trabeculectomía en la mayoría de los casos⁸³. Sin embargo, hay que mencionar que el efecto beneficioso de estos fármacos está acompañado de riesgos potenciales. Su uso se ha asociado con la producción de ampollas de pared fina, avascular y/o quística que son más susceptibles de fistulizar tardíamente y aumentar el riesgo de hipotonía, blebitis y endoftalmitis.

Más recientemente, Belkin y Glovinsky⁸⁴ describen el implante Ex-PRESS que es aprobado por la FDA en 2002. Este implante representa un paso intermedio entre la cirugía filtrante convencional y una nueva etapa en la cirugía de glaucoma. Se desarrolló en un intento de estandarizar la cirugía y reducir sus complicaciones. Inicialmente se propuso que el implante fuera insertado a nivel limbar bajo un tapete conjuntival^{84,85}. Esta técnica fue abandonada debido a complicaciones derivadas de la exposición del implante, hacia una técnica más segura y eficiente de implantación bajo un tapete escleral⁸⁶⁻⁸⁹.

Hasta finales del siglo XX la cirugía ha evolucionado en torno a la misma idea: crear una vía alternativa de drenaje de manera que el humor acuoso salga de la CA a través de una vía diferente a su camino natural a través de la malla trabecular. Sea con trabeculectomía, esclerectomía profunda no penetrante o mediante el empleo de dispositivos de drenaje, la idea principal es la misma.

En las últimas dos décadas, considerando la eficacia, cierta pero no homogénea ni muy duradera, y las numerosas complicaciones que la cirugía de glaucoma puede provocar, se han explorado nuevas opciones para conseguir eficacia hipotensora, pero reduciendo la incidencia de complicaciones. Este es un auténtico cambio de paradigma en el que la idea central es optimizar o modificar la vía de drenaje tradicional del humor acuoso a través de procedimientos menos o incluso mínimamente invasivos. Así es como surge el concepto de MIGS (cirugía de glaucoma mínimamente invasiva). Dentro del concepto MIGS se incluyen técnicas que reducen la producción de humor acuoso o utilizan un abordaje ab interno para implantar dispositivos que crean una nueva vía, más cercana a la fisiológica, de drenaje del humor acuoso. En la figura 3-6 se presenta una línea temporal de los implantes MIGS.

Figura 3-6. Línea temporal MIGS. *Cypass retirado del mercado en 2018



El paso del tiempo, los estudios y la experiencia aportarán los datos y la perspectiva necesaria para determinar si esta nueva tendencia en el manejo quirúrgico del glaucoma representada por el concepto MIGS llega a equipararse en eficacia hipotensora a los procedimientos filtrantes tradicionales o queda restringida a casos incipientes con

requerimientos de reducción de PIO menos exigentes. Su eficacia y seguridad a largo plazo están aún pendientes de ser demostradas.

3.3.2.3 Trabeculectomía

Introducción

La trabeculectomía es aún el tratamiento quirúrgico de referencia para el tratamiento del GPAA y el glaucoma de ángulo cerrado. Como ya se ha comentado anteriormente, la técnica crea una fístula protegida que comunica la cámara anterior con el espacio subconjuntival lo que facilita el flujo de HA produciendo en consecuencia una disminución de la PIO.

Desde su introducción han mejorado los microscopios quirúrgicos, el instrumental, los materiales de sutura, y la terapia antifibrótica intra y postoperatoria. También ha ido cambiando la técnica con modificaciones en la forma y espesor del tapete escleral. La trabeculectomía sigue siendo una cirugía actual y vigente en el algoritmo del manejo del glaucoma y que, a pesar de las modificaciones incorporadas desde que fue descrita por Cairns⁷³, sigue siendo una fístula de filtración limitada y protegida.

Se considera que la tasa de éxito de la trabeculectomía en un ojo no operado previamente realizada por manos expertas es de un 90% a los 2 años de la cirugía³, sin embargo, existe una gran variabilidad en la definición de éxito entre los diferentes estudios^{90,91}, por lo que se debe ser prudente con las expectativas del resultado. Sin embargo, es la cirugía filtrante que reduce la PIO de manera más consistente de acuerdo con los estudios publicados^{92,93,90,94}.

La trabeculectomía con o sin antimetabolitos es aún el procedimiento quirúrgico más frecuente para el tratamiento del GPAA^{73,95,96,97}. Sin embargo, aunque la trabeculectomía reduce la PIO de manera considerable y se han conseguido mejoras significativas en la seguridad, la aparición de complicaciones frecuentes y potencialmente graves han impulsado la búsqueda de mejores procedimientos que permitan reducir la PIO con menor incidencia de complicaciones^{98,99,100}.

Indicaciones

La trabeculectomía estaría indicada en las siguientes situaciones:

- En los casos en los que otras modalidades terapéuticas (médicas o láser) hayan fracasado.
- En los casos en que otras formas de terapia no sean posibles (p. ej. cuando el cumplimiento terapéutico o los efectos adversos sean un problema), o en las que el tratamiento médico apropiado no esté disponible.
- Casos en los que la presión objetivo para prevenir la progresión no se alcance con tratamiento farmacológico y/o láser.
- Casos en los que a pesar de reducir la PIO por debajo de la teórica PIO objetivo, con medicamentos y/o láser, se observa progresión confirmada de la enfermedad que amenace la visión y la calidad de vida del paciente.
- Casos con glaucoma avanzado o que tengan una PIO inicial tan elevada al diagnóstico que otras formas de tratamiento probablemente no sean capaces de conseguir la reducción de PIO necesaria.

Técnica quirúrgica

La anestesia más adecuada varía en función de la experiencia del cirujano y de factores dependientes del paciente. En general, las formas más utilizadas son la retro o peribulbar, la subtenoniana, y, con menos frecuencia pero posible en algunos pacientes, la anestesia tópica. El uso de la anestesia general está reservado para casos especiales en los que se espera una falta de colaboración del paciente durante la intervención. La fijación del globo ocular se realiza actualmente de manera habitual con una sutura de tracción corneal debido a las posibles complicaciones potenciales de la tradicional tracción aplicada sobre el recto superior.

La apertura conjuntival puede ser de base limbo o base fornix, sin embargo, en la actualidad el abordaje más frecuente es el de base fornix¹⁰¹, que permite una más fácil disección y exposición de la zona quirúrgica.

El colgajo conjuntival con base fornix presenta una serie de ventajas respecto al de base limbo:

- Más rápido de realizar
- Exige menor manipulación de los tejidos
- Permite mayor exposición del lecho escleral
- Línea de cicatrización a nivel limbar y no posterior a 8-10 mm de limbo. Por ello, se producen ampollas más difusas y sin limitación para extenderse hacia la zona posterior.

Las desventajas del abordaje con base fornix serían

- Mayor riesgo de filtración de acuoso a través de la zona limbar en el postoperatorio precoz
- Mayor dificultad para conseguir necesaria sutura conjuntival estanca.

No hay evidencia de que un tipo de abordaje tenga más repercusión que el otro en la potencia hipotensora de la intervención. Sí se ha descrito una mayor incidencia de hipotalamia al realizar la disección conjuntival de base limbo^{102,103}.

La disección de un tapete escleral superficial comienza con una suave cauterización de la zona, que se realiza de manera habitual en el cuadrante superior del globo ocular centrada a las 12 horas o ligeramente desplazada. La localización varía dependiendo de las condiciones previas del ojo (cirugías previas, zona de cicatrización conjuntival, etc.). Actualmente está en desuso y se desaconseja realizar ninguna cirugía filtrante en cuadrantes inferiores debido al mayor riesgo de endoftalmitis¹⁰⁴.

El tamaño y la forma empleados para el tapete escleral son muy variables y no hay evidencia de que la forma o el tamaño influyan en el resultado hipotensor de la intervención. Un par de estudios matemático-teóricos sugieren que los tapetes

rectangulares o cuadrados podrían facilitar el flujo mejor que los triangulares, pero este hecho no ha sido demostrado en estudios clínicos^{105,106}.

El tapete debe tener de 1/2 a 1/3 del espesor escleral. Posteriormente se procede a la aplicación de fármacos antifibróticos, aunque es un paso opcional en la intervención, habitualmente se utiliza mitomicina C en concentración y tiempo de exposición variable dependiendo del caso, y se lava abundantemente la zona tras la exposición al fármaco con abundante suero. Se realiza una paracentesis de servicio antes de la trabeculectomía para tener una vía de acceso a cámara anterior. Se puede utilizar acetilcolina intracamerular para reducir el tamaño pupilar y así facilitar la realización de la iridectomía. Se reseca un bloque córneo-escleral que incluya trabeculum. Este paso se puede realizar de manera manual con tijeras o utilizando un punch de trabeculectomía. El próximo paso es una iridectomía periférica que permite una comunicación de la cámara posterior con la anterior y con la fístula creada quirúrgicamente. En la sutura del tapete escleral el objetivo es conseguir una aposición correcta y estable, pero que permita el flujo de HA a través de los bordes del tapete escleral. El número de suturas es variable dependiendo de la forma y tamaño del colgajo escleral. Lógicamente el volumen de flujo es inversamente proporcional a número y tensión de las suturas. Se utiliza sutura no reabsorbible, habitualmente Nylon 10/0, y se han diseñado distintos métodos para regular el durante el seguimiento postoperatorio. Entre ellas están la lisis progresiva de las suturas o el empleo de suturas ajustables y/o liberables. El cierre de la conjuntiva tiene diversas variantes según la preferencia del cirujano. Lo más importante, en todo caso, es que la técnica empleada produzca un cierre hermético que impida la filtración de HA a través de los bordes de la incisión conjuntival. Tras suturar la conjuntiva se puede efectuar un lavado de cámara anterior que permita comprobar la filtración y la formación de una correcta ampolla de filtración.

3.3.2.4 MIGS

Introducción

Se denomina MIGS (cirugía de glaucoma mínimamente invasiva) a un grupo de intervenciones quirúrgicas que comparten ciertas características. Sin embargo, el mismo concepto MIGS está en constante evolución y si bien, en sus comienzos, hacía referencia a procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos que tenían como objetivo mejorar la vía convencional de drenaje del HA, más recientemente se han incluido en este grupo de intervenciones cirugías que derivan el flujo de humor acuoso hacia el espacio supracoroideo o subconjuntival. Algunos autores también incluyen bajo el término MIGS tratamientos láser intraoculares, dirigidos a la malla trabecular, o extraoculares, dirigidos a la pars plana o los procesos ciliares. Pero estos últimos no cumplen con la definición generalmente aceptada de MIGS.

En una técnica MIGS el abordaje es ab-interno y se utiliza una pequeña incisión o microincisión. La cirugía ab-interno a través de una incisión corneal deja a la conjuntiva intacta, de manera que no se compromete la tasa de éxito en caso de ser necesaria una cirugía tradicional en el futuro. Una de sus ventajas potenciales, y la mayoría de sus indicaciones, reside en el hecho de que la intervención MIGS pueda ser realizada de manera combinada con una facoemulsificación.

La microincisión permite una cámara anterior más estable durante la intervención, reduce los eventuales cambios refractivos, y es en general el factor que agrega seguridad al procedimiento y contribuye a la rápida recuperación del paciente. Una segunda característica es que es que el traumatismo quirúrgico es mínimo, lo que reduce el proceso inflamatorio postoperatorio. Los estudios y la experiencia disponible indican que los procedimientos MIGS tienen una eficacia hipotensora sólo moderada y en el momento actual no existe evidencia de clase A publicada que informe sobre su eficacia hipotensora a largo plazo³.

Indicaciones

La mayoría de los estudios evalúan la cirugía MIGS combinada con facoemulsificación, y no existen comparaciones entre dos dispositivos MIGS o entre MIGS y trabeculectomía. Son series de casos a corto plazo, sin grupo control y con muestras pequeñas cuyos resultados pueden ser condicionados por múltiples sesgos.

La evidencia actual sugiere que son cirugías con un buen perfil de seguridad, pero no exentas de complicaciones, que tienen una eficacia hipotensora limitada y permiten reducir la dependencia a la medicación durante un período de tiempo limitado. Por lo tanto, estarían indicados en pacientes con glaucoma de leve a moderado con PIO objetivo no muy baja. El momento adecuado para realizar un procedimiento MIGS está aún por ser definido a medida que aumente nuestro conocimiento sobre la seguridad y eficacia de estas cirugías. La cirugía combinada de catarata con MIGS es actualmente la indicación más frecuente. Las indicaciones de MIGS sin cirugía de catarata asociada deben aún ser establecidas y hacen falta más estudios en este tipo de pacientes¹⁰⁷⁻

116,117(p45)

Técnicas

Según el mecanismo de acción podemos clasificar a los procedimientos MIGS de la siguiente manera:

1. Mejoran el flujo trabecular permitiendo un acceso directo desde la CA al canal de Schlemm
 - a) Trabeculotomía Ab-interno Trabectome (Neomedix)
 - b) iStent, iStent inject (Glaukos)
 - c) Hydrus (Ivantis)
 - d) Trabeculotomía endoscópica con excimer laser (*AIDA, TUI-Laser*)
 - e) Trabeculotomía transluminal asistida por gonioscopía (GATT)
 - f) Trabeculotomía con Kahook
2. Mejoran la vía de drenaje supracoroideo
 - a) Cypass (Alcon)
 - b) *iStent Supra (Glaukos)*
3. Crea un drenaje hacia el espacio subconjuntival/ subtenoniano
 - a) XEN (Allergan)
 - b) Innfocus

En la tabla 3-4 se resumen las características de las técnicas MIGS.

1-Canal de Schlemm

a-Trabectome



Figura 3-7. Trabectome

El dispositivo (figura 3-7) utiliza un electrocauterio de alta frecuencia para realizar una trabeculotomía ab interno, se ablaciona la malla trabecular y la pared interna del canal de Schlemm en la zona nasal pudiendo tratar entre 90 y 120° con una sola incisión temporal. El procedimiento se puede realizar solo o asociado con facoemulsificación.

b- iStent



Figura 3-8. iStent

Es un dispositivo (Figura 3-8) de titanio recubierto de heparina (Glaukos corporation, CA, USA) con forma de L, de 1 mm de largo por 0,33 de ancho. Se inserta con un inyector en el canal de Schlemm. Fue el primer MIGS aprobado por la FDA en 2012.

iStent inject



Figura 3-9. iStent inject

Corresponde a la segunda generación de implantes iStent (Figura 3-9), está hecho de titanio y recubierto de heparina. El inyector permite posicionar hasta dos dispositivos en el canal de Schlemm en una sola intervención. Mide 0,23 x 0,36 mm.

c-Hydrus

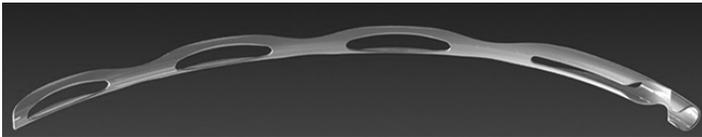


Figura 3-10. Hydrus microstent

Hydrus (Figura 3-10) es un implante de 8 mm de largo curvado que se implanta en el canal de Schlemm con un abordaje ab interno. La curvatura del implante se adapta a la anatomía angular. Dilata el canal unos 35° y comunica la CA con el Schlemm.

d-Trabeculotomía endoscópica con excimer laser (AIDA, TUI-Laser)

En lugar de usar electrocauterio, se utiliza un láser excimer guiado por endoscopia (AIDA, TuiLser, Munich, Germany) para producir unas 8-10 micro perforaciones en la malla trabecular. El excimer láser de 308 nm actúa sin producir un efecto térmico los tejidos, lo que en teoría reduce el estímulo de cicatrización. Se puede realizar con o sin facoemulsificación.

e-Trabeculotomía transluminal asistida por gonioscopía (GATT)

Se emplea una sonda para guiar un hilo a través del canal de Schlemm y abrir el canal y romper la malla en los 360 grados.

f- Trabeculectomía con Kahook

Kahook Dual Blade es un cuchillete de un solo uso que sirve para realizar incisiones paralelas en la malla trabecular y en la pared interna del canal de Schlemm a través de una microincisión corneal.

El GATT, el Kahook Dual Blade, y el Trab 360 producen un incremento del flujo de salida de HA al remover parte de la malla trabecular. Debido a la cantidad de tejido afectada, hay cierta controversia en si debieran ser procedimientos MIGS o no. GATT y Trab 360 permiten remover la malla trabecular en los 360 grados.

2-Espacio supracoroideo

A diferencia del canal de Schlemm en el que el flujo de HA se ve afectado por la presión venosa episcleral, la resistencia al flujo en el espacio supracoroideo es teóricamente, mínima.

a-CyPass

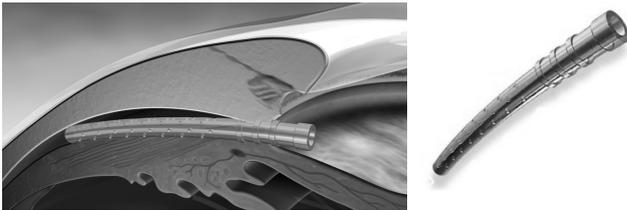


Figura 3-11. Cypass

Es un micro stent de poliamida fenestrado que sigue la curvatura escleral que se inyecta en el espacio supracoroideo (Figura 3-11) a través de una incisión corneal pequeña guiado por gonioscopía. Se puede asociar o no a facoemulsificación. El dispositivo es un tubo que mide 6,35 mm de largo con un diámetro exterior de 510 micras y un diámetro interno de unas 300 micras. Este implante ha sido retirado del mercado por la empresa Alcon que lo comercializaba hasta Agosto de 2018.

b-iStent supra



Figura 3-12. iStent Supra (Glaukos)

Muy similar a CyPass, hecho de polietersulfona y titanio se implanta también ab interno. El dispositivo mide 4 mm de largo con un diámetro exterior de 365 micras y un diámetro interno de 165 micras (Figura 3-12).

3-Espacio subconjuntival

a-XEN-45 Gel stent



Figura 3-13. Xen-45 stent (Allergan)

Xen es un tubo de colágeno hidrofílico de 6mm de largo y un lumen de 45 micras (Figura 3-13). Su composición química hace que sea duro mientras está seco, y flexible y blando cuando se hidrata. Está precargado en un inyector que permite su inserción desde ab interno al espacio subconjuntival, emergiendo a unos 3 mm posterior al limbo esclerocorneal. Este procedimiento necesita de una ampolla de filtración funcional para ser efectivo, por lo que presenta las complicaciones y los necesarios cuidados postoperatorios asociados con la ampolla conjuntival. Se puede combinar con facoemulsificación. Se recomienda utilizar MMC subconjuntival como parte del procedimiento.

b-InnFocus

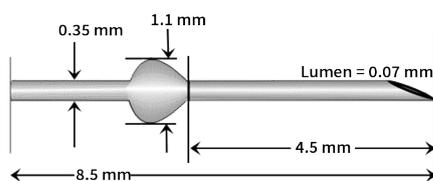


Figura 3-14. InnFocus

De manera similar al XEN, innFocus (Figura 3-14) requiere la formación de ampolla subconjuntival por lo que se recomienda utilizar MMC intraoperatoria. En la tabla 3-4 se resumen las características de los diferentes implantes MIGS.

Tabla 3-4. Características diferentes tipos de cirugía MIGS.

Abordaje	Dispositivo/ técnica	Longitud (mm)	Lumen (µm)	Marca CE	Material
Canal de Schlemm	iStent	1	120	2004	Titanio recubierto de heparina
	iStent inject	0.36	230	2010	Titanio recubierto de heparina
	Hydrus	8	185-292	2011	Níquel y titanio
Supra- coroideo	CyPass	6.35	300 interno 510 externo	2009	Poliamida
	iStent Supra	4	160	2010	Polietersulfona y titanio
Subconjuntival	XEN-45*	6	45 interno 150 externo	2011	Colágeno hidrofílico
	InnFocus*	8.5	70	2012	Estireno Isobutileno Estireno (EIBE)

3.3.2.5 Ex-PRESS

Introducción

El implante Ex-PRESS[®], acrónimo de Excessive, Pressure, Regulation, Shunt, System; es un dispositivo no valvulado fabricado con acero quirúrgico (316LVM) idéntico al material utilizado en todo el mundo para stents cardíacos que fue diseñado con la intención de ofrecer una alternativa más simple y teóricamente más segura a la trabeculectomía clásica. Se ha estudiado su seguridad en relación con la realización de resonancia magnética y los autores concluyeron que el implante tolera RNM de hasta 3 Teslas debido a la resistencia proporcionada por el tejido ocular al estar fijado a la esclera bajo un tapete escleral. Los equipos de resonancia magnética que se utilizan actualmente en la clínica funcionan en su gran mayoría con intensidades en el rango de 0,2 a 3 Teslas^{118,119}.

El laboratorio informa que hasta mediados de 2018 se han realizado más de 200.000 implantes Ex-PRESS a nivel mundial desde su aprobación por la FDA en el año 2002. El dispositivo ha ido evolucionando en diferentes modelos, desde el R-50, al Modelo T, modelo X y, finalmente, al modelo P que es el que actualmente se comercializa en Europa (Figura 3-15).

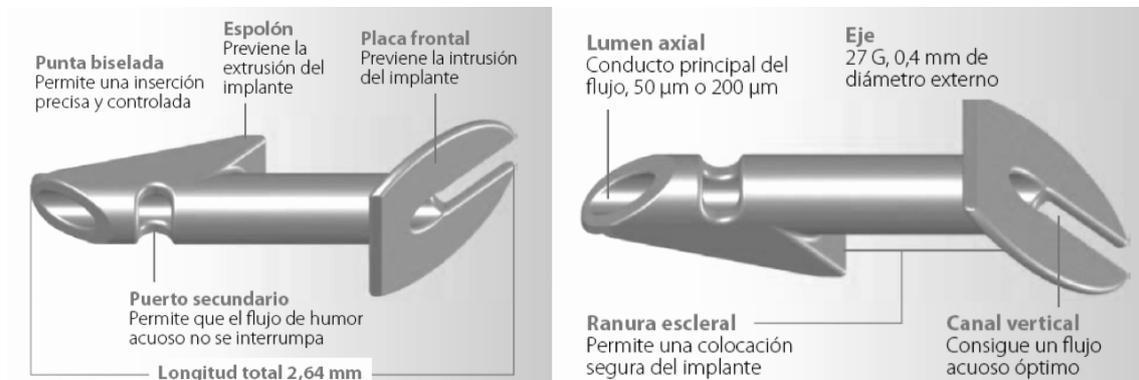


Figura 3-15. Implante Express P-50 (Alcon)

El diseño básico consta de un tubo de 27-Gauges, 400 micras de diámetro externo con un largo que varía entre 2,4 a 3,0 mm. El diámetro interno del dispositivo puede ser de 50 o 200 micras. El extremo distal puede ser biselado y afilado o redondeado dependiendo del modelo. El extremo proximal tiene forma de disco redondeado, lo que impide que el dispositivo penetre en cámara anterior. Cercano al lumen interno tiene un espolón situado en la zona inferior e interior que disminuye el riesgo de extrusión del dispositivo una vez implantado. Tanto el espolón como el extremo proximal están angulados para adaptarse a la anatomía escleral y la distancia entre ellos se corresponde con el espesor escleral a nivel limbar. El extremo distal tiene un orificio extra que facilitaría el flujo de humor acuoso en caso de que haya una obstrucción del lumen distal principal. El implante viene montado en un inyector denominado EDS (Ex-PRESS delivery system) que permite simplificar la inserción de este (Figura 5-25).

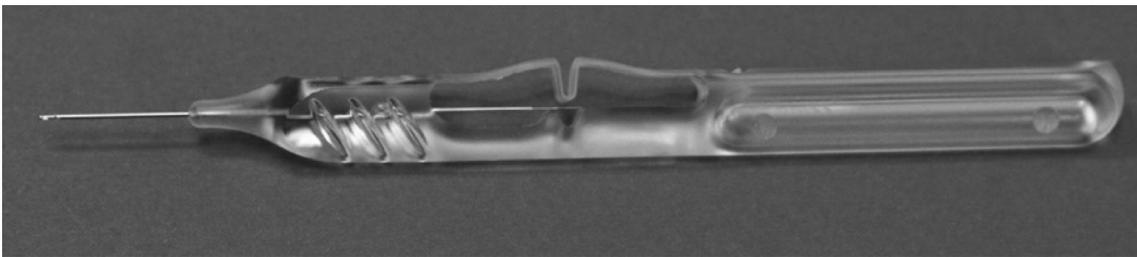


Figura 3-16. Inyector EDS (Ex-PRESS delivery system)

El concepto principal del implante Ex-PRESS es permitir un flujo controlado de HA desde la cámara anterior hacia el espacio intraescleral y subconjuntival. el diámetro interno definido del dispositivo (50 o 200 micras) provee una mayor estandarización y reproducibilidad del procedimiento filtrante.

En la trabeculectomía clásica existe una variabilidad de la técnica entre diferentes cirujanos y también se observa una variabilidad intra-cirujano principalmente en relación con la realización de la esclerotomía que puede ser realizada de forma manual con tijeras o con un punch. En la implantación del Ex-PRESS no es necesario efectuar

esclerectomía ni iridotomía, pasos que son obligatorios en la trabeculectomía tradicional.

Ventajas teóricas que aporta sobre la trabeculectomía son:

- Menor inflamación y riesgo de hifema postoperatorio al no requerir iridectomía quirúrgica⁸⁹.
- Menos complicaciones derivadas de la hipotonía y pérdida de cámara en el postoperatorio inmediato ^{89,98}.

Ventajas teóricas sobre la esclerectomía no penetrante son:

- Curva de aprendizaje corta.
- Técnica quirúrgica más rápida y reproducible.
- Posibilidad de modulación de la filtración en el postoperatorio
 - Masaje
 - Suturolysis láser o liberación de suturas
 - Inyección de 5-FU
- No requiere goniopunción láser, que, si es muy frecuente al realizar la esclerectomía profunda, evitando las complicaciones derivadas de esta (uveítis, incarceration del iris, hipotonía)

Indicaciones

En principio, las indicaciones del implante Ex-PRESS serían las mismas que las de la trabeculectomía:

- Casos en los que otras modalidades terapéuticas (médicas o láser) hayan fracasado.
- Casos donde otras formas de terapia no sean posibles (p. ej. cuando el cumplimiento terapéutico o los efectos adversos sean un problema), o el tratamiento médico apropiado no esté disponible.
- Casos en los que la presión objetivo para prevenir la progresión no se alcance con tratamiento tópico y/o láser.
- Casos en los que a pesar de reducir la PIO por debajo de la teórica PIO objetivo, con medicamentos y/o láser, se observa progresión confirmada de la enfermedad que amenace la visión y la calidad de vida del paciente.
- Casos con glaucoma avanzado o que tengan una PIO inicial tan elevada al diagnóstico que otras formas de tratamiento tienen pocas probabilidades de éxito.

Se debe tener en consideración que el extremo interno del implante, de 400 micras de diámetro externo, necesita un cierto espacio en el ángulo por lo que estaría contraindicado en el glaucoma de ángulo cerrado tanto agudo como crónico, en ángulos estrechos, microftalmia o en nanofthalmos.

Otras contraindicaciones incluyen glaucoma congénito, glaucoma asociado con disgenesia del segmento anterior incluida la aniridia y el glaucoma uveítico, de acuerdo con el prospecto del producto. Si bien existen algunos artículos que describen su utilización exitosa en este último^{120,121}, el seguimiento es menor a un año, por lo que su eficacia y seguridad a largo plazo del implante Ex-PRESS en el subgrupo de glaucoma

uveítico debe ser aún demostrado. La esclera fina debería ser considerada como una contraindicación relativa para el procedimiento¹²².

Puede plantearse como cirugía filtrante de primera elección en cualquier paciente con glaucoma de ángulo abierto primario, por pseudoexfoliación, glaucoma pigmentario, y glaucoma afáquico siempre que se descarte, o elimine, la presencia de vítreo en cámara anterior.

Técnica

Instrumental necesario para la cirugía:

- Implante Ex-PRESS® precargado (más uno de reserva)
- Compás de medición
- Blefarostato
- Pinza corneal
- Pinza de 0,12 mm
- Pinza de sutura, grande y pequeña
- Hemostetas
- BSS® de 25 ml (cantidad a determinar según el profesional)
- Cuchillete de paracentesis
- Cuchillete de Crescent
- Pinza mosquito, pequeña
- Gasas 4 x 4
- Tijera Vannas
- Tijera Westcott
- Diatermia bipolar
- Agente antimetabolitos (según criterio del cirujano)
- Pinza de fijación Pierse
- Viscoelástico cohesivo
- Aguja 25G
- Suturas de Nylon 10-0 y Vycril 8-0
- Fluoresceína / Tiras amarillas estériles

Descripción de la técnica:

- Realizar una peritomía conjuntival (habitualmente de base fornix)

- Realizar un tapete escleral entre 1/3 a 1/2 de espesor.
- Aplicar el tratamiento anti-cicatrizante apropiado (MMC o 5-FU) a criterio del cirujano. (habitualmente MMC al 0,2% durante 2 minutos).
- Lavar copiosamente con BSS (no menos de 60 ml).
- Hacer paracentesis de servicio.
- Liberar la sutura de fijación.
- Realizar una pre-incisión (con aguja de 25G).
- Realizar el punto de inserción en el extremo inferior de la línea gris. Siempre hacer la inserción paralela al iris.
- Lubricar Ex-PRESS con BSS.
- Insertar el implante a través de la pre-incisión girándolo previamente un ángulo de 90° y con la punta ligeramente hacia abajo. Sujetar la esclera con una pinza de 0,12 para realizar una buena inserción.
- Cuando el implante se ha insertado, girar el implante situando el espolón hacia abajo y apretar el botón inyector firmemente a fin de conseguir una liberación suave.
- Verificar la posición del implante y el flujo de salida.
- Suturar el colgajo escleral y volver a comprobar el flujo de salida (aplicar la tensión que sea necesaria en las suturas).
- Suturar la conjuntiva – comprobar que ha sellado herméticamente con una tira de fluoresceína.
- Algunos autores recomiendan llenar el 30-50% de la cámara anterior con un viscoelástico a base de hialuronato sódico de tipo cohesivo para compensar el alto flujo inicial que suele acompañar a esta técnica.

3.3.2.6 *EPNP*

Introducción

La esclerectomía profunda no perforante es parte de un grupo de técnicas quirúrgicas que tienen como factor común el hecho de que no se realiza una perforación del globo ocular para obtener filtración de HA. La característica distintiva de la EPNP es que se favorece la filtración a través de una membrana natural que actúa como sitio de resistencia al flujo de HA.

Este abordaje tiene como objetivo conseguir una disminución de la PIO, al mismo tiempo que reduce el riesgo de hipotonía precoz postoperatoria gracias a que facilita un flujo lento y constante. Esta filtración gradual sumada al hecho de no necesitar iridectomía ni manipulación en la cámara anterior minimiza la incidencia de hipotalamia, desprendimiento coroideo, formación de catarata, y el hifema en el postoperatorio.

La técnica consiste en una esclerectomía profunda con una trabeculectomía externa en la que se realiza una resección de una parte del canal de Schlemm y de la malla trabecular yuxtacanalicular que mantiene intacta la pared interna de la membrana trabeculodescemética. De esta manera, el HA filtra de manera gradual hacia el espacio intraescleral formado y de allí difunde hacia la ampolla de filtración conjuntival y/o el espacio supracoroideo.

Al realizar la disección de la esclerectomía profunda se persiguen dos objetivos: uno es crear la membrana filtrante (membrana trabeculodescemética) y el segundo es conseguir la creación de un espacio de filtración intraescleral que, de alguna manera, reduciría la dependencia de la ampolla de filtración conjuntival. La esclera remanente permite en cierta medida el flujo del HA hacia el espacio supracoroideo.

Como parte de la evolución técnica de la EPNP, se han desarrollado implantes que actúan manteniendo el espacio intraescleral abierto y evitan la cicatrización y aposición del tapete escleral superficial con el lecho escleral profundo.

Está demostrado que la eficacia hipotensora de la cirugía mejora al utilizar implantes^{123,124}. Si bien inicialmente estos implantes se posicionaban en el espacio intraescleral, más recientemente, se han diseñado implantes para su colocación en el espacio supracoroideo, de manera que al mismo tiempo que se mantiene el espacio intraescleral, se favorece el flujo de HA por la vía uveoescleral.

La tabla 3-5 muestra los implantes más utilizados actualmente para la cirugía no perforante.

Tabla 3-5. Implantes para cirugía EPNP

Implante	Material	Localización
Aquaflow	Colágeno	Intraescleral
Esnoper	HEMA no reabsorbible	Intraescleral Supracoroideo
Healaflo	Ácido hialurónico	Intraescleral subconjuntival
SK-gel	Ácido hialurónico	Intraescleral
T-flux	Poly-megma no reabsorbible	Intraescleral Supracoroideo

Nota: HEMA: 2-hidroxietilmetacrilato

Indicaciones

Tal como se ha mencionado previamente, las dos ventajas principales de esta técnica son un flujo lento y constante que previene las complicaciones derivadas de la hipotonía, y el hecho de que no se entra en cámara anterior y no se realiza iridectomía con lo que se disminuye la reacción inflamatoria y el riesgo de hemorragia o catarata en el postoperatorio.

Al igual que la trabeculectomía y la cirugía con implante Express, la esclerectomía profunda estaría indicada en:

- Casos en los que otras modalidades terapéuticas (médicas o láser) hayan fracasado.
- Casos donde otras formas de terapia no sean posibles (p. ej. cuando el cumplimiento terapéutico o los efectos adversos sean un problema), o el tratamiento médico apropiado no esté disponible.
- Casos en los que la presión objetivo para prevenir la progresión no se alcance con tratamiento tópico y/o láser.
- Casos en los que a pesar de reducir la PIO por debajo de la teórica PIO objetivo, con medicamentos y/o láser, se observa progresión confirmada de la enfermedad que amenace la visión y la calidad de vida del paciente.
- Casos con glaucoma avanzado o que tengan una PIO inicial tan elevada al diagnóstico que otras formas de tratamiento tienen pocas probabilidades de éxito.

Los tipos de glaucoma que pueden ser tratados incluyen:

- Glaucoma primario de ángulo abierto
- Glaucoma pseudoexfoliativo
- Glaucoma pigmentario

- Por sus características, es particularmente útil si cualquiera de los anteriores se da en paciente fáquico, joven, afáquico o con miopía magna

Los pacientes con mayor riesgo de inflamación postoperatoria, como es el caso de glaucomas uveíticos o traumáticos también pueden beneficiarse de este abordaje quirúrgico siempre que no existan sinequias en el sector superior del ángulo.

La esclerectomía profunda está contraindicada en ángulos estrechos o cerrados por el riesgo de oclusión de la membrana y no debe utilizarse en glaucomas neovasculares.

Técnica

Habitualmente la EPNP se realiza con anestesia peribulbar, aunque está descrita la anestesia tópica en pacientes muy colaboradores.

Descripción de la técnica:

- Realizar colgajo conjuntivo Tenon de base fornix.
- Diatermia suave de superficie escleral.
- Realizar un tapete escleral superficial de 5 x 5 mm de 1/3 del espesor total que avanza hasta 1,5 mm en córnea clara.
- Aplicar el tratamiento anti-cicatrizante apropiado (MMC o 5-FU) a criterio del cirujano. (habitualmente MMC al 0,2% durante 2 minutos).
- Lavar copiosamente con BSS (no menos de 60 ml).
- Descompresión de cámara anterior por paracentesis de servicio. Generalmente se realiza cuando la disección del tapete está cercana al canal de Schlemm. Según el cirujano.
- Disección del tapete esclerocorneal profundo (forma y tamaño dependiendo del implante a utilizar) para ESNOPER V-2000 4x 4 mm.
- Apertura del canal de Schlemm. En ocasiones el techo se retira con el tapete profundo y otras requiere una disección individual.
- Disección de la porción anterior de la ventana trabeculodescemética.
- Resección del colgajo esclerocorneal profundo.
- Extracción de la pared interna del canal de Schlemm y del trabeculum yuxtacanalicular.
- Colocación y sutura del implante intraescleral o supracoroideo (según modelo de implante y preferencia del cirujano).
- Suturar del tapete escleral superficial (habitualmente 2 puntos de Nylon 10/0 en los vértices).
- Suturar la conjuntiva y comprobar que ha sellado herméticamente con una tira de fluoresceína.

3.3.2.7 *Implantes en EPNP*

Una vez que el humor acuoso atraviesa la membrana trabeculodescemética, el humor acuoso fluye hacia el espacio intraescleral creado con la intervención y de allí puede seguir hacia el espacio supracoroideo, hacia las venas epiesclerales a través de las aberturas del canal de Schlemm y principalmente hacia la ampolla de filtración conjuntival.

Los implantes para la EPNP fueron diseñados para actuar como mantenedores de este espacio intraescleral, y para evitar la cicatrización y aposición del tapete escleral superficial con el lecho escleral profundo. Actualmente se dispone de varios tipos de implantes que pueden estar hechos de material reabsorbible o no reabsorbible, algunos están específicamente diseñados para su colocación intraescleral y otros optimizados para ser colocados en el espacio supracoroideo.

Los implantes más utilizados actualmente en la cirugía no perforante son:

- **Aquaflow:** Hecho de colágeno porcino (Staar Surgical AG, Nidau, Suiza), tiene forma cilíndrica y deshidratado mide aproximadamente 0,5 x 4 mm. Al hidratarse duplica su tamaño. Se posiciona de manera que el extremo anterior quede por detrás del espolón escleral. Habitualmente se sutura con un punto de nylon10-0, y el extremo posterior hace relieve por debajo del tapete escleral superficial. El implante es reabsorbible y se disuelve entre los 6 y 9 meses del postoperatorio.
- **SK gel:** Es un implante reabsorbible de ácido hialurónico reticulado biosintético desarrollado por Sourdille et al.¹²⁵ (Corneal laboratorios, París, Francia). Es tratado para obtener una degradación muy lenta del material, con mínima reacción inflamatoria. Tiene forma de triángulo equilátero de 3,5 mm o 4,5 mm de lado y 500 µ de espesor. El implante se posiciona dentro del lago intraescleral

y no está indicado suturarlo. Si bien es biodegradable, puede tardar más de un año en reabsorberse.

- Healaflow: Es un implante reabsorbible de ácido hialurónico inyectable como viscoelástico. (Anteis, Switzerland). Se puede utilizar para rellenar el lago intraescleral y el espacio subconjuntival. Suele permanecer activo durante 3 a 6 meses, y debido a sus características es posible utilizarlo aún en caso de micropunción o incluso de trabeculectomías como mantenedor del espacio de filtración.
- T-Flux: Es un implante no reabsorbible (IOLtech Laboratories, La Rochelle, Francia) manufacturado en material acrílico (Poly-Megma), tiene forma de T, los brazos anteriores miden 4mm, 3,4 mm de largo el cuerpo y entre 0,10 y 0,35 mm de espesor. Tiene dos orificios uno anterior y otro posterior. Se inserta de manera que los brazos anteriores quedan posicionados sobre la membrana trabeculodescemética y el cuerpo es suturado a esclera. El orificio anterior es para permitir una eventual goniopunción y el posterior para suturarlo a esclera. Debido al tipo de material, es un implante hiperecoico en la biomicroscopía ultrasónica (BMU), cosa que lo diferencia de los implantes reabsorbibles que son hipoecoicos. Una vez insertado, crea un espacio intraescleral permanente y tensa la membrana trabeculodescemética facilitando una goniopunción en caso de ser necesaria. De forma complementaria se ha descrito una variación de la técnica que consiste en plegar el implante y posicionar el extremo posterior a nivel supracoroideo tras realizar un surco por detrás del espolón escleral¹²⁶.
- Esnoper: Es un implante no reabsorbible de HEMA (2-hidroxietilmetacrilato). De forma trapezoidal, mide 2,85 mm x 3 mm y 1,40 mm de espesor, tiene dos

orificios en el cuerpo del implante, el anterior para su fijación a esclera mediante sutura y el posterior de aspecto más alargado (Figura 3-17). El implante es habitualmente posicionado en el lecho intraescleral. También se puede posicionar su borde posterior en el espacio supracoroideo tras realizar una incisión en la parte posterior del lecho escleral.

Existen actualmente dos modelos, el anteriormente descrito (V-2000), y el Esnoper Clip (Figura 3-18) que permite su plegado para ser implantado en el espacio intraescleral y supracoroideo sin necesidad de sutura.



Figura 3-17. Implante Esnoper V-2000



Figura 3-18. Esnoper-Clip

Se ha descrito el uso de esclera autóloga, membrana amniótica, sutura reabsorbible de dioxanona, un implante denominado Dinop (acrílico hidrófilo), un implante con forma de aspa hecho de PMMA, y fragmentos de lentes de contacto de hidrogel metacrílico o silicona.

Cada tipo de implante presenta ventajas e inconvenientes derivados de sus características. No existen en el momento actual estudios aleatorizados que definan que

tipo de implante o material es el más efectivo para prolongar la eficacia hipotensora de la cirugía a largo plazo.

3.3.2.8 Cirugía de catarata y presión ocular

La catarata es la principal causa de ceguera a nivel mundial. Actualmente la cirugía de catarata con facoemulsificación por incisión pequeña es el estándar en el mundo occidental y es la cirugía más realizada en Europa¹²⁷. La coexistencia de catarata y glaucoma es un problema clínico frecuente debido a la relación intrínseca de ambas patologías con la edad avanzada. Es de esperar también, que esta asociación aumente en el futuro debido a los cambios demográficos que evidencian un envejecimiento gradual de la población. En una muestra de sujetos de Medicare entre 2002 y 2009 la comorbilidad más frecuentemente observada fue catarata y glaucoma en un 19,1% de los pacientes¹²⁸.

En el OHTS se observó, en pacientes sometidos a cirugía de catarata, una reducción media de la PIO del 16,5 %, y que un 39,7% de los ojos presentaban una reducción de la PIO igual o mayor del 20% comparado con los valores preoperatorios¹²⁹. El efecto de la cirugía de catarata en la PIO de pacientes con glaucoma ha sido ampliamente estudiada, sin embargo, el efecto de reducción de PIO es variable entre pacientes.

Un metaanálisis reciente¹³⁰ reporta que los valores de PIO obtenidos a los 6 meses de postoperatorio en estudios prospectivos serían representativos del cambio en la PIO en seguimientos más prolongados. Para el GPAA observaron una reducción de -2,7 mmHg (IC 95% -3,7 a -1,7) desde la PIO basal. Estas observaciones son consistentes con una revisión realizada por la Academia Americana de Oftalmología¹³¹ en la que se observa una reducción leve de la PIO para el GPAA, moderada para el glaucoma pseudoexfoliativo y elevada para el glaucoma de ángulo cerrado. Para el GPAA, nueve estudios con un total de 461 pacientes y un seguimiento medio de 17 meses reportan PIO media basal de 17,7 (DS 2,0) y una PIO media postoperatoria de 15,4 (DS 2,0), el cambio observado es de -2,3 mmHg lo que significa una reducción de la PIO del 13%. El número de gotas de colirio hipotensor necesario en el preoperatorio era de 1,7 (DS 0,4) y en el postoperatorio de 1,5 (DS 0,6) con una reducción de la medicación del 12%

respecto de los valores basales. Los diversos estudios analizados sugieren que la PIO preoperatoria sería el factor aislado más importante asociado con un mayor descenso de la PIO tras la intervención de catarata en GPAA^{107,132}. Sin embargo, en dos estudios prospectivos se encontró que una PIO basal más elevada estaba asociada con una mayor probabilidad de fallo en el control tensional tras facoemulsificación con necesidad de realizar un procedimiento filtrante para controlar la PIO^{133,134}. Otro punto por considerar es que, aunque exista un efecto hipotensor significativo y en bastantes casos, la cirugía de catarata aislada no influiría en las fluctuaciones diurnas de PIO que es per se un factor de riesgo independiente en GPAA¹¹.

Las situaciones en las que estaría más justificado realizar cirugía de catarata aislada en pacientes con glaucoma son:

- Glaucoma con daño funcional y/o estructural leve
- PIO dentro de objetivo con un fármaco
- Buena tolerancia al tratamiento hipotensor
- Ángulo estrecho
- Pseudoexfoliación capsular

3.3.2.9 Cirugía combinada de catarata y trabeculectomía

Como se ha mencionado previamente la presencia de glaucoma y catarata es un hallazgo relativamente frecuente y en aumento. En parte, esto es debido a que la prevalencia de ambos procesos patológicos aumenta con la edad. Sin embargo, el tratamiento de glaucoma, tanto médico como quirúrgico ha sido asociado con una mayor incidencia de catarata.

En el estudio colaborativo de glaucoma de tensión normal (NTGS) se observó una mayor incidencia de catarata en el grupo tratado en comparación con el grupo control (38% vs 14% $p=0,001$). En análisis posteriores, la incidencia de catarata fue de 48% en los sujetos tratados con trabeculectomía, 25% en los tratados con medicación y/o TLA, y 14% en el grupo de control¹³⁵. El estudio AGIS reportó un aumento del riesgo del 78% de desarrollar catarata tras realizar trabeculectomía¹³⁶.

En el estudio colaborativo para el tratamiento inicial del glaucoma (CIGTS) se observó que la tasa de cirugía de catarata fue necesaria con una frecuencia tres veces mayor en el grupo de cirugía que en el grupo de tratamiento médico ($p=0,0001$)¹³⁷.

Si bien no hay una explicación clara de la fisiopatogenia de la formación de catarata relacionada con el tratamiento de glaucoma, está demostrado que la incidencia de catarata aumenta en los casos que presentan complicaciones postoperatorias como hipo o atalamia o inflamación significativa. Se postula también que al alterar la dinámica del HA esto tendría efectos sobre la nutrición del cristalino.

A pesar de ser dos patologías que se presentan frecuentemente de manera conjunta, no hay consenso generalizado sobre cuál sería el manejo más adecuado. Existen varias estrategias posibles: realizar solo cirugía de catarata, solo cirugía filtrante, o cirugía combinada de catarata y glaucoma.

Se debe decidir si se realiza un abordaje simultáneo o secuencial, pero en cualquier caso si se realizara un abordaje secuencial siempre sería más conveniente realizar primero la cirugía de catarata y más adelante la cirugía filtrante.

La realización de cirugía combinada presenta como ventajas someter al paciente a una solo paso por quirófano reduciendo el riesgo anestésico y quirúrgico, recuperación visual más rápida, menor costo económico, se reducen los riesgos derivados de realizar la cirugía de catarata en un ojo con ampolla de filtración preexistente, y no hay riesgo de presentar el pico hipertensivo que suele ocurrir en el postoperatorio precoz de los operados de catarata, con valores de PIO especialmente elevados en pacientes glaucomatosos¹³⁸. Las desventajas de realizar cirugía combinada serían una mayor inflamación postoperatoria que podría potencialmente afectar el resultado hipotensor, un mayor tiempo quirúrgico y mayores cuidados postoperatorios.

La decisión quirúrgica depende de varios factores.

- PIO objetivo
- Número de medicaciones hipotensoras
- Severidad del glaucoma
- Grado de catarata
- Tipo de glaucoma
- Experiencia y preferencias del cirujano

El planteamiento tradicional era realizar la trabeculectomía en un primer tiempo en casos de glaucoma severo no controlado a pesar de tratamiento máximo y, una vez estabilizada la PIO, se procedía a realizar la cirugía de catarata. Sin embargo, esta secuencia provocaba el fracaso del 50% de las cirugías filtrantes tras la intervención de la catarata. Actualmente, gracias a realizar una cirugía de catarata con incisión pequeña asociada a la utilización de antimetabolitos que aumentan la eficacia de la cirugía filtrante ha producido un cambio gradual y progresivo que ha llevado a un aumento en la indicación de cirugía combinada. Este abordaje estaría indicado en:

- Catarata y glaucoma descontrolado (PIO mayor que objetivo o progresión confirmada)
- Catarata y glaucoma avanzado con PIO objetivos bajas e intermedias

- Catarata y glaucoma asociado a alto riesgo de progresión (PSX, pigmentario)
- Catarata y glaucoma con más de 2 fármacos para conseguir PIO objetivo
- Catarata y glaucoma con intolerancia o incumplimiento del tratamiento farmacológico
- Patología sistémica en la que se recomienda una sola intervención
- Motivos económicos

La facotrabeculectomía es efectiva para reducir la PIO y mejorar la agudeza visual en pacientes con GPAA¹³⁹⁻¹⁴¹. La reducción de PIO es algo menor a la obtenida al realizar trabeculectomía aislada, en promedio de 2-4 mmHg^{142,143}. La reducción de PIO es significativamente mayor a la obtenida solo con facoemulsificación y la expectativa de mejoría en la agudeza visual final es similar con ambos abordajes¹⁴⁴.

3.3.2.10 *Cirugía combinada de catarata y EPNP*

La decisión de realizar cirugía tradicional o no perforante asociada a la facoemulsificación está determinada por varios factores, de manera general, las indicaciones de Faco-EPNP son similares a las planteadas para Faco-Trabeculectomía, es decir, pacientes con catarata clínicamente significativa que tienen GPAA no controlado con medicación ni laser.

Sin embargo, el perfil más seguro de la EPNP hace que pueda plantearse en situaciones donde el riesgo de complicaciones potenciales de la trabeculectomía es inaceptable.

Los casos en los que estaría más indicado realizar cirugía no perforante son:

- Miopía elevada debido al mayor riesgo de hemorragia expulsiva y de hipotonía con la trabeculectomía
- Glaucomas uveíticos en los que se descarten sinequias anteriores periféricas en la zona quirúrgica

Las contraindicaciones absolutas para EPNP son: ojos con cierre angular extendido, cicatrización conjuntival, glaucoma por cierre angular primario o secundario y glaucoma congénito o infantil con goniodisgenesia o Síndrome iridocorneoendotelial (ICE). Ángulos ocluibles sin sinequias que pueden aumentar el espacio en CA tras la facoemulsificación requieren una evaluación individual.

Está descrito que la realización previa de una TLA serían una contraindicación relativa para realizar EPNP debido al posible crecimiento de placas celulares que crecen en la malla trabecular. estas membranas serían impermeables al paso de humor acuoso a través de la membrana trabeculo descemética y algunos autores sugieren estos ojos deberían ser operados directamente con una trabeculectomía¹⁴⁵. No esta descrita en la literatura algo similar relacionado con el SLT.

Aunque la facotrabeulectomía podría considerarse como la cirugía combinada estándar, está demostrado que la trabeculectomía está asociada a un mayor índice de complicaciones en el postoperatorio precoz y tardío. Estas complicaciones incluyen

hipotonía, con o sin maculopatía, hipo o atalamia, desprendimientos coroideos serosos o hemorrágicos, hifema, y mayor inflamación de cámara anterior. Los riesgos a largo plazo incluyen aquellos relacionados con la ampolla, filtración, blebitis, y endoftalmitis. Debido a estas complicaciones potencialmente graves, la cirugía no perforante surge como una alternativa a la trabeculectomía. En general, el término cirugía no perforante hace referencia a la esclerectomía profunda no perforante (EPNP). La principal ventaja de esta técnica es su seguridad. No se produce una descompresión brusca de la CA, ¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ presentan menos inflamación postoperatoria en CA¹⁵⁰, menos cambios refractivos, con una mejoría más precoz de la AV¹⁵¹.

Sin embargo, con esta técnica, no se evitan las complicaciones derivadas de la presencia de una ampolla de filtración, tiene una curva de aprendizaje prolongada y existe controversia en cuanto a su eficacia.

En general, se acepta que existe una menor tasa de complicaciones en la Faco-EPNP en comparación con facotrabeculectomía. Sin embargo, existen resultados contradictorios al comparar la potencia hipotensora de la combinada EPNP versus combinada con trabeculectomía.

Estas diferencias en la literatura pueden deberse a varias circunstancias: la utilización o no de mantenedores de espacio por debajo del tapete escleral o en el espacio supracoroideo en la EPNP, la realización de goniopunción en el postoperatorio de EPNP, y la utilización de antimetabolitos en la trabe o en la EPNP.

Si bien existen pocos estudios comparativos, la reducción de PIO sería similar en la combinada EPNP a la obtenida en combinada trabeculectomía, con el mismo resultado visual y una menor incidencia de complicaciones¹⁵²⁻¹⁵⁴.

3.3.2.11 *Tratamiento postoperatorio*

El manejo y seguimiento postoperatorio riguroso es de igual importancia que la intervención en sí misma para conseguir y mantener la eficacia hipotensora de la cirugía. Los controles postoperatorios deben incluir valoración de la ampolla de filtración, profundidad de la cámara anterior, presión intraocular, oftalmoscopia y visualización por gonioscopia de la esclerotomía interna, la zona de filtración de la MTD o el implante según la técnica empleada (trabeculectomía, Ex-PRESS, EPNP respectivamente), y vigilar la aparición de posibles complicaciones.

De manera habitual se realiza un tratamiento de antibiótico profilaxis y antiinflamatorio corticoideo tópico intensivo con controles periódicos las primeras semanas de postoperatorio. En la tabla 3-6 se describen los tratamientos realizados en el período postoperatorio agrupados según la intervención realizada.

Tabla 3-6. Pauta de tratamiento postoperatorio habitual según la técnica quirúrgica

Técnica	ATB	Antiinflamatorios
Trabeculectomía Ex-PRESS EPNP	moxifloxacino cada 8 hs. x 1 semana	Dexametasona colirio cada 2-3 hs. 4-5 semanas y reducción gradual Dexametasona pomada cada 24 hs x 4 semanas Asociado a AINE cada 8hs x 1 mes si es combinada con facoemulsificación
DDG Ahmed	moxifloxacino cada 8 hs x 1 semana	Dexametasona colirio cada 2-3 hs 4-5 semanas y reducción gradual Dexametasona pomada cada 24 hs x 4 semanas Si es necesario, hipotensores inhibidores de producción de HA
Xen	moxifloxacino cada 8 hs x 1 semana	Dexametasona colirio cada 2-3 horas 4-5 semanas y reducción gradual Dexametasona pomada cada 24 horas x 4 semanas Asociado a AINE cada 8hs x 1 mes si es combinada con facoemulsificación

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante; DDG: Dispositivo de drenaje en glaucoma; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

3.3.2.12 *Intervenciones postoperatorias*

En el seguimiento y manejo postoperatorio de la trabeculectomía y la EPNP es posible realizar algunas intervenciones que ayudan a mantener regulada la PIO conseguida con la cirugía.

Estas intervenciones pueden regular el flujo de manera directa como el masaje de la ampolla, las suturolisis o el needling; o modulando el proceso de cicatrización con inyecciones de 5-Fluorouracilo o Mitomicina C subconjuntival.

Lisis de suturas

La lisis de suturas se utiliza durante el postoperatorio para aumentar el flujo de HA a través de los bordes del tapete escleral. Es un procedimiento fácil de realizar en la consulta pero que puede asociarse con complicaciones potencialmente graves, por este motivo, es importante considerar cuidadosamente su realización.

Está indicado realizar lisis cuando la PIO no se controla a pesar de realizar masaje ocular, cuando la PIO está por encima de objetivo y/o cuando la ampolla tiene aspecto no funcional o inadecuado (aplanada o con muy poca elevación).

Las lisis deberían evitarse durante la primera semana de postoperatorio debido al riesgo de provocar una hiperfiltración e hipotonía y deben, en general, realizarse de una en una por la misma razón. La lisis es habitualmente más efectiva cuando se realiza después la primera semana hasta el mes de postoperatorio. Sin embargo, debido a que se ha generalizado la utilización de MMC intraoperatoria, la ventana temporal para realizar lisis se ha extendido y está descrita su efectividad hasta más de 20 semanas tras la cirugía ^{155,156}.

Se utiliza una lente para aplanar y blanquear la conjuntiva, aumentar la magnificación y reducir el tamaño del haz de láser. Las más utilizadas son la de Hoskins, y Blumenthal en casos con ampolla de mayor espesor o Tenon gruesa. Los parámetros habituales para el láser son 50-100 micras, 300-400 mili watts y 100 mseg. Solo se debe cortar una

sutura por vez y habitualmente se inicia la lisis con la sutura más cercana al limbo y de allí progresar en sentido horario o anti horario según corresponda. Este es el esquema habitual cuando se ha hecho tapete triangular en la trabeculectomía (Figura 3-19). Se evita comenzar por el punto distal debido al riesgo de generar hipotonía. En el caso de tapete rectangular utilizado para el implante Ex-PRESS se comienza por la sutura central del lado posterior del tapete para favorecer el flujo en esa dirección (Figura 3-20).

Figura 3-19. Secuencia de suturolisis en trabeculectomía.

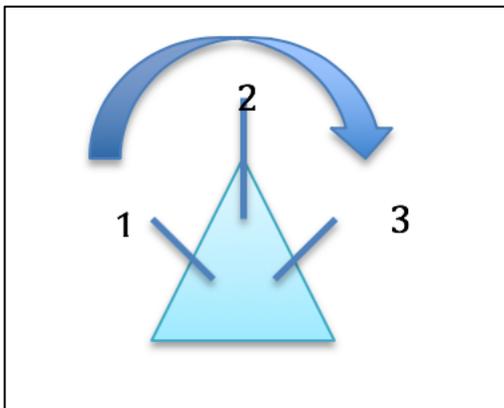
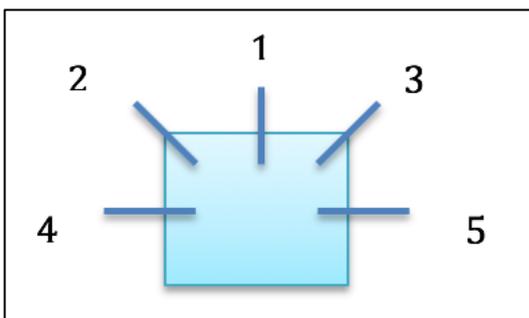


Figura 3-20. Secuencia de suturolisis en Ex-PRESS



El masaje se puede realizar antes o después de la lisis. Si se hace tras la lisis debe ser especialmente cuidadoso para evitar una hipotonía.

Si al realizar el masaje antes de la lisis se consiguen PIO muy bajas <12 mmHg o la PIO baja al menos un 20%¹⁵⁶ se puede diferir la lisis para una próxima visita. Dejar la lisis

del último punto de sutura para después de los dos meses de postoperatorio reduce el riesgo de hipotonía sin afectar la PIO final obtenida.

Complicaciones inmediatas¹⁵⁷:

- Perforación de la conjuntiva: es posible producir una perforación con el láser. Hay mayor riesgo si la sutura está cubierta por hemorragia. Si es una perforación pequeña el tratamiento es conservador, se debe evitar el masaje hasta su cierre. Si hay signo de Seidel, se recomienda utilizar un inhibidor de la producción de HA y oclusión. La reparación quirúrgica está indicada si fracasan las medidas conservadoras.
- Dehiscencia de la herida: si se realiza una manipulación excesiva, se puede traumatizar la conjuntiva subyacente. Es importante valorar el estado de la conjuntiva y evitar el desplazamiento lateral de la lente mientras está comprimida la conjuntiva. Está indicada la reparación quirúrgica inmediata.

Complicaciones precoces:

- Hipotonía: Puede ocurrir hasta en un 20% de casos, el masaje debe hacerse bajo visión directa de la ampolla y de poca intensidad tras la lisis.
- Hipotalamia: sucede con cierta frecuencia (10-18%), y suele responder a tratamiento conservador.
- Fístula conjuntival (signo de Seidel +): si bien está descrito que la incidencia tras lisis puede llegar al 9 %, en nuestra experiencia es un evento extremadamente infrecuente.
- Incarceración del iris: la descompresión y el aumento de flujo pueden provocar que el iris, especialmente en iridectomías pequeñas, se pueda incarcerar en el ostium de la esclerectomía. Se puede intentar liberarlo con láser Yag o la reparación quirúrgica.

- Glaucoma maligno: está descrita una incidencia del 2% de glaucoma maligno tras lisis. Están más predispuestos aquellos con PIO elevada y cámara anterior estrecha.
- Hifema: puede ocurrir en el 2% de los casos, habitualmente se recupera en 48-72 horas.

Como complicaciones tardías se han reportado maculopatía hipotónica⁶⁹, Catarata¹⁵⁸ y ampollas de filtración redundantes con formación de Dellen.

En resumen, la lisis es efectiva para mejorar el resultado hipotensor de la trabeculectomía. Es fácil de realizar, pero está asociada con complicaciones potencialmente importantes, la mayoría de las cuales se desarrollan en las primeras 48 horas tras la lisis. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado permite obtener buen resultado tensional con buena agudeza visual.

Inyección de antifibróticos

La cicatrización conjuntival y escleral durante el período postoperatorio sigue siendo el mayor factor limitante del éxito de la cirugía filtrante y del consiguiente control de la PIO. Esta respuesta de cicatrización excesiva se caracteriza a nivel celular por respuesta inflamatoria, proliferación de fibroblastos y producción de matriz extracelular. Desde su introducción el uso de 5-Fluorouracilo (5-FU) y la Mitomicina-C (MMC) para modelar la cicatrización se ha extendido. Si bien los antifibróticos han mejorado los resultados de la cirugía filtrante, también han aumentado las complicaciones derivadas de su uso.

Inicialmente descrito en 1984, el 5-FU fue el primer antimetabolito utilizado para mejorar el éxito de la cirugía filtrante disminuyendo la cicatrización^{82,159}.

Tras ser administrado el 5-FU es transformado enzimáticamente en dos metabolitos activos, que inhiben la síntesis de ADN al afectar la síntesis de nucleótidos de timidina. También afectan la síntesis de ARN lo que lleva a una producción de proteínas defectuosas. A nivel genético actúa antagonizando con el factor de crecimiento tumoral B (TGF-B). En consecuencia, inhibe el crecimiento y funcionamiento adecuado de los fibroblastos¹⁶⁰.

El estudio de cirugía filtrante con fluorouracilo (FFSS)¹⁶¹ y otros han mostrado el beneficio de utilizar inyecciones subconjuntivales de 5FU para reducir la respuesta de cicatrización a nivel de la ampolla de filtración. En el estudio FFSS se inyectaban 5 mg de 5-FU (10mg/ml) a nivel subconjuntival dos veces al día durante la primera semana y una vez al día durante la segunda semana de postoperatorio, con una dosis total de 105 mg. Otro estudio obtuvo buenos resultados con cinco inyecciones semanales tras cirugía combinada de catarata y glaucoma¹⁶².

Actualmente es más frecuente utilizarlo durante el postoperatorio a demanda según el aspecto de la ampolla en una tanda de tres inyecciones de 0,1 ml de 5FU 50mg/ml separadas por 24-72 horas. La localización de inyección puede ser alejada de la ampolla

en el cuadrante opuesto superior o por detrás de la ampolla, siempre evitando la conexión directa con la ampolla para prevenir la entrada del fármaco en CA debido a las potenciales complicaciones graves descritas tras la inyección intraocular inadvertida ¹⁶³. Al inhibir la mitosis y debilitar el proceso normal de cicatrización, el mayor riesgo asociado con el uso de 5-FU está directamente relacionado con su mecanismo de acción.

A nivel corneal se han descrito queratitis punctata y defectos epiteliales. Si bien el epitelio corneal habitualmente se recupera, puede producir una afectación más profunda en ojos con patología corneal previa. Al ser efectos dosis dependientes, se pueden disminuir ajustando la dosis y frecuencia de las inyecciones. Una vez que aparece un defecto epitelial es recomendable interrumpir las inyecciones, al menos hasta que este cicatrice. Deben evitarse las inyecciones en sector inferior por el mayor riesgo de provocar defectos epiteliales.

Otro riesgo es la filtración de la herida quirúrgica que según varios estudios es significativamente más frecuente en aquellos pacientes tratados con 5-FU con una incidencia variable entre el 3,5 al 25%¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

Si bien algunos estudios han descrito una incidencia significativamente mayor de blebitis y endoftalmitis asociada con el uso de 5-FU, en el estudio FFSS, solo dos pacientes del grupo tratado con 5-FU (n=105) desarrollaron endoftalmitis comparado con un paciente del grupo control (n=108)^{164,167-169}.

Si bien se observan diferencias en cuanto a la frecuencia y dosis de administración del fármaco, el uso de 5-FU durante el postoperatorio es una estrategia efectiva para mejorar el resultado de la cirugía filtrante.

El uso de Mitomicina-C (MMC) para cirugía de glaucoma fue descrito inicialmente en 1983⁸¹. Actúa inhibiendo la síntesis de ADN. A diferencia del 5-FU el efecto de la MMC no depende de la fase del ciclo celular por lo que inhibe la mitosis, la replicación de ADN, la síntesis de ARN y de proteínas. La forma de aplicación más frecuente es

durante la cirugía. Sin embargo, a pesar de las posibles complicaciones puede ser utilizada en el postoperatorio para tratar ampollas con mayor tendencia a la cicatrización durante la realización de un needling. La dosis habitual de inyección subconjuntival postoperatoria es de 0,01 ml de 0,2 mg/ml de MMC. Los mejores resultados se observan cuando el needling más MMC se realizan antes de los 4 meses de la primera intervención.

Los mayores riesgos de la aplicación de MMC durante la cirugía filtrante están directamente relacionados con su efecto biológico. Ampollas avasculares de paredes finas que se asocian frecuentemente con el uso de MMC pueden llevar a complicaciones potencialmente más graves que las observadas con el 5-FU¹⁷⁰.

Se ha documentado la toxicidad directa de la MMC en el cuerpo ciliar y en el tejido de la malla trabecular, esto puede causar hipotonía prolongada con alteración de la AV.

Needling

Inicialmente tras la cirugía lo habitual es observar una disminución significativa de la PIO debido a la filtración de HA a través de la fístula quirúrgica, y también por menor producción de HA debido a la inflamación. Sin embargo, a partir de la segunda semana tras la intervención, la PIO puede comenzar a subir debido al proceso de cicatrización alrededor de la fístula y un aumento de la resistencia al flujo de salida del HA. Durante este período es más frecuente el desarrollo de un encapsulamiento de la ampolla (quiste de Tenon).

Se denomina *Needling* al procedimiento que se utiliza para abrir el quiste de Tenon o el tejido cicatricial que se forma sobre la zona del tapete escleral en la ampolla de filtración. Se utiliza una aguja de 25 a 30 G según la preferencia del cirujano. Es importante perforar el quiste en varios sectores. El needling puede ser realizado en consulta en la lámpara de hendidura o en el quirófano, habitualmente bajo anestesia tópica. De manera usual se complementa la punción del quiste con la inyección de fármacos antifibróticos (5-FU, MMC, Corticoesteroides) antes o después del procedimiento. La localización de la inyección es variable según los autores, puede ser adyacente al quiste, a 90° o a 180°. Se recomienda realizar masaje ocular cuidadoso varios días/semanas tras el needling para mantener abiertos los orificios realizados. A pesar de ser un procedimiento relativamente seguro, se puede producir filtración de la ampolla, hifema, edema corneal, hipotonía, desprendimiento coroideo seroso o hemorrágico, y se han descrito casos de blebitis o endoftalmitis¹⁷¹⁻¹⁷³.

Goniopunción

La goniopunción con Nd: YAG se utiliza en la EPNP cuando la filtración de HA a través de la membrana trabeculo-descemética (MTD) es insuficiente y se produce un aumento de la PIO. Puede ser precoz (1 semana a 2 meses del postoperatorio) por una disección insuficiente del tejido yuxtacanalicular o más tardía debido a fibrosis de la MTD, depósito de pigmento, o ambos. Es importante el diagnóstico diferencial con una PIO elevada debido a cicatrización excesiva de la conjuntiva, en el que estaría indicado realizar inyecciones de antifibróticos en lugar de goniopunción. El láser se enfoca en la zona semitransparente de la MTD en la zona más alejada del iris. Habitualmente es suficiente con una intensidad de 4-5 mJ, 2-12 disparos. De esta manera se forman orificios en la MTD que permiten el flujo directo de HA desde CA al espacio subconjuntival.

Existe mayor riesgo de incarceration de iris si se hace muy precozmente, por lo que se desaconseja antes de las 2 semanas de postoperatorio. En pacientes fáquicos, y en cámaras poco profundas puede realizarse una iridoplastia sectorial previamente y/o una iridectomía.

La tasa de éxito de la goniopunción varía entre el 68% y 94% según los autores y la definición de éxito propuesta^{174,175}, y está condicionada en parte por el espesor de la MTD. Si bien la goniopunción convierte un procedimiento no perforante en perforante, la tasa de complicaciones de una EPNP asociada a goniopunción sigue siendo significativamente más baja que las de la trabeculectomía^{146,175}.

3.3.2.13 *Valoración ampolla de filtración*

Introducción

En los pacientes que han sido intervenidos con cirugía filtrante, es necesario evaluar la ampolla de filtración que se forma tras la cirugía. La ampolla conjuntival es la parte visible de la cirugía filtrante y su morfología es un indicador de factores que pueden determinar el resultado hipotensor de la intervención y las posibles complicaciones postoperatorias. La morfología de la ampolla cambia con el tiempo, y es necesario describir y registrar sus características y cualquier cambio que se produzca. Para facilitar su descripción sistemática se han desarrollado sistemas para valorar la ampolla. Si bien hay varios sistemas descritos en la literatura por Kronfeld (1969), Migdal y Hitchings (1983), estos sistemas tienen algunas limitaciones, ya que sólo valoraban la vascularización de manera global sin diferenciar la zona central y periférica, y fallaban a la hora de describir ampollas con características mixtas (por ejemplo, un área central quística con un área periférica difusa). Los tres sistemas que han sido diseñados con el propósito específico de valorar las características de la ampolla de filtración son la escala de Picht and Grehn¹⁷⁶, la escala de graduación de apariencia de ampollas de Indiana (IBAGS)¹⁷⁷, y el sistema de graduación de ampollas de Moorfields¹⁷⁸.

El sistema de Moorfields (Tabla 3-7) valora de manera sistemática las características de área, altura y vascularización, y permite distinguir entre la zona central, la zona periférica de la ampolla y la zona por fuera de la ampolla.

En la gran mayoría de los casos, tras los primeros meses de la intervención, la resistencia al flujo del HA y por lo tanto la PIO están determinadas no por la fístula que se supone permeable, sino por las características de la interfase entre el espacio epiescleral y subtenoniano denominado ampolla de filtración. Por este motivo, es necesario contar con un buen sistema de graduación de la ampolla de filtración debido a que hay evidencia que demuestra que el aspecto morfológico de la ampolla tiene implicaciones predictivas sobre el resultado quirúrgico.

Los aspectos de la ampolla de filtración que deben ser evaluados son:

Área de la ampolla

De manera general, una ampolla de filtración con una superficie amplia se asocia con buen control tensional y con un menor riesgo de complicaciones. Sin embargo, la morfología de la ampolla puede ser mixta, por ejemplo, un área central más elevada con un área periférica amplia poco elevada. Las descripciones tradicionales de la ampolla no permiten la posibilidad de documentar las características de la ampolla de filtración de manera adecuada, especialmente en las que tienen una configuración mixta^{179,180} (Imágenes 3-1, 3-2).

Altura

Las ampollas menos elevadas se asocian con mejores resultados a largo plazo. Una ampolla poco elevada, con una superficie amplia sin adelgazamiento focal tiene tendencia a conseguir un excelente control de la PIO. La cantidad de elevación puede o no reflejar la PIO, pero habitualmente las ampollas encapsuladas y elevadas tienen PIO más elevadas debido a la dificultad del HA para difundir a través de las paredes engrosadas de la ampolla¹⁷⁶ (Imagen 3-3).

Vascularización:

La hiperemia, especialmente en las primeras semanas tras la cirugía se ha asociado con fracaso de la intervención¹⁷⁶. La hiperemia indica presencia de mediadores inflamatorios, vasodilatación y proliferación de neovasos. Debe valorarse la vascularización en la zona central de la ampolla y el aspecto de los tejidos que rodean al área central que también pueden ser indicadores del resultado quirúrgico. La presencia de vasos en sacacorcho en las primeras semanas de postoperatorio evidencian un incremento en el riesgo de fracaso por excesiva cicatrización y este riesgo

puede ser independiente del grado de vascularización. La migración de fibroblastos produciría una contracción del tejido a nivel de la Tenon ocasionando esta forma característica de los vasos conjuntivales¹⁸¹. De la misma manera, la presencia de vasos rectificadas evidencia contracción tisular mediada por fibroblastos. Estos vasos aparecen en la periferia de la ampolla y la existencia de una línea de fibrosis por delante de los mismos disminuye el tamaño y la funcionalidad de la ampolla (Imagen 3-4).

Espesor de la pared

Determina la cantidad de flujo transconjuntival, mientras más translúcida sea, mejor será el flujo de HA. Sin embargo, no hay una relación lineal entre el espesor y los valores de PIO, y la pared de muchas ampollas tiene características mixtas. Los microquistes, son el signo más comúnmente asociado con un buen funcionamiento de la AF y reflejan la presencia de flujo de humor acuoso transconjuntival. Su presencia se asocia con un buen control de la PIO^{176,182,183}.

Presencia de sangre subconjuntival

La sangre contiene mediadores inflamatorios y provoca una reacción de inflamación y cicatrización. Si bien es habitual la presencia de sangre en el postoperatorio precoz de cirugía filtrante. Es importante documentar la presencia de un sangrado conjuntival significativo que pueda generar mayor respuesta tisular local¹⁸³.

Tabla 3-7. Sistema de graduación de ampolla de Moorfields

Parámetro	Símbolo	Rango	Representa	Notas
Área				
Área central	1a	1- 5	1 (0%) 2 (25%) 3 (50%) 4 (75%) 5(100%)	Zona central demarcación de la ampolla
Área máxima	1b	1- 5		Área total elevada
Altura				
Punto de máxima altura	2	1- 4		De baja a elevada
Vascularización			Desde Avascular a severa	2 = "normal"
Central	3a	1-5		
Periférica	3b	1-5		
Sangre subconjuntival	Scb	0-1	Si o no	

3.3.2.13.1 Fotografías de referencia valoración de ampollas de Moorfields
 (tomado de <http://www.readingcentre.org/BLEBS/index.htm>)

Imagen 3-1. Área central

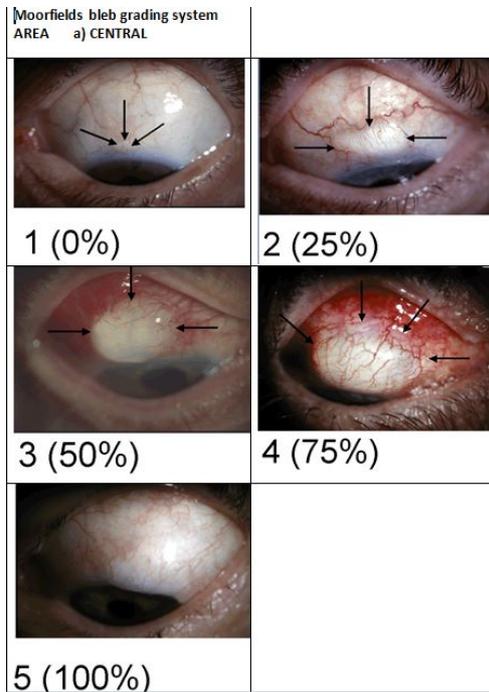


Imagen 3-2. Área máxima.

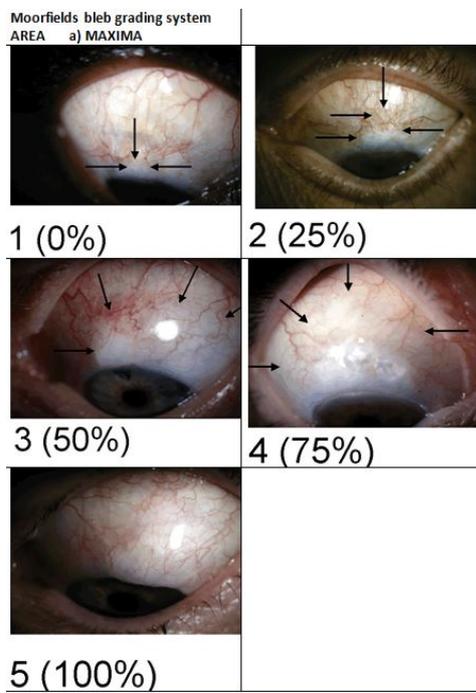


Imagen 3-3. Altura

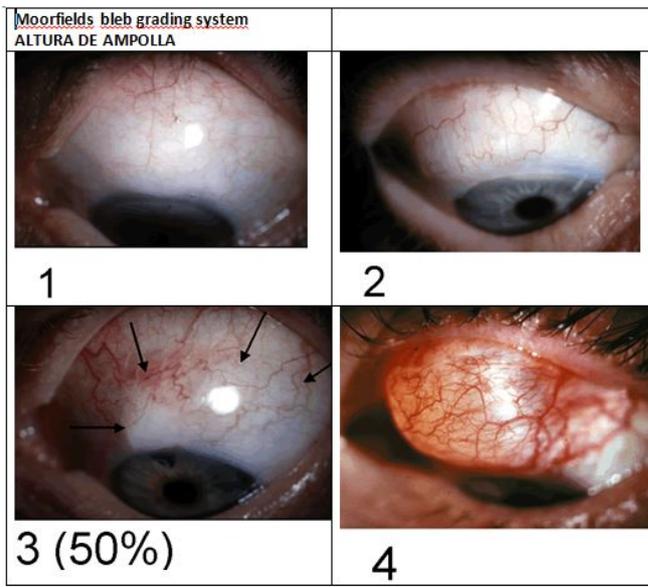
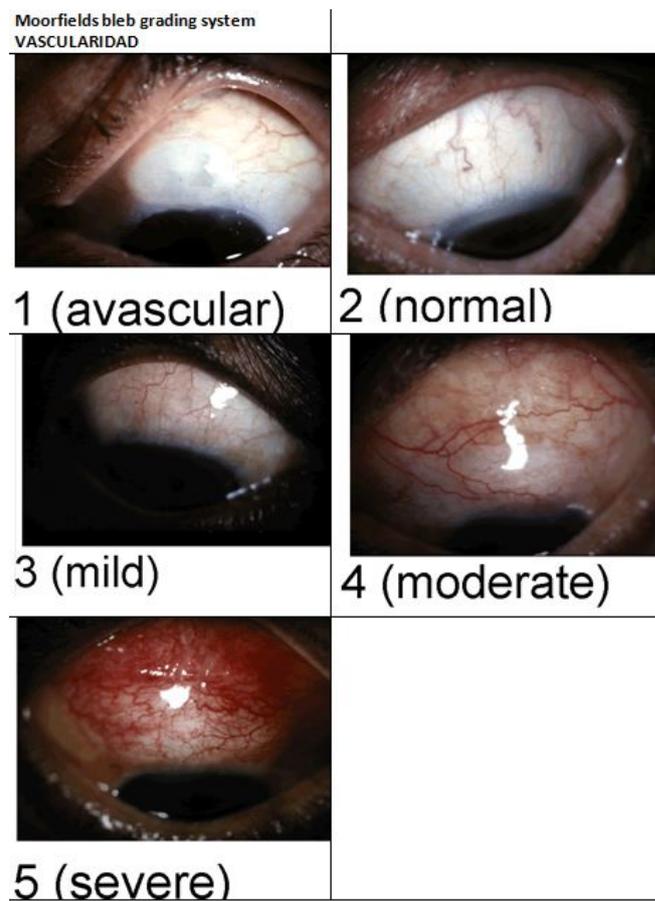


Imagen 3-4. Vascularización



3.3.2.14 *Complicaciones generales en cirugía filtrante*

Dependiendo del momento de presentación las complicaciones postoperatorias se clasifican en precoces o tardías. La descripción detallada de las complicaciones derivadas de los implantes de plato y de los dispositivos MIGS excede el propósito de esta tesis doctoral por lo que nos centraremos en las complicaciones generales que pueden presentarse tras una cirugía filtrante con ampolla de filtración y posteriormente a las complicaciones relacionadas específicamente con la cirugía no perforante y en caso de cirugía combinada de catarata y glaucoma.

Padecer diabetes, realizar anestesia subconjuntival, un cirujano no especialista, y la utilización de sutura de tracción del recto superior son factores que pueden contribuir a una mayor incidencia de complicaciones¹⁸⁴.

Complicaciones precoces:

- Inflamación.

Parte importante del tratamiento médico postoperatorio está orientado a modular la cicatrización y a disminuir la inflamación intraocular y en la zona de la ampolla de filtración. El tratamiento corticoideo y ciclopléjico se adaptará al aspecto de la zona de la intervención, el estado de la cámara anterior y el humor acuoso.

- Hifema

En general autolimitado y más frecuente en el postoperatorio inmediato. Solo requeriría drenaje quirúrgico en situaciones en las que el volumen de sangre en CA comprometa el funcionamiento de la cirugía o cuando exista riesgo de impregnación hemática de la córnea.

- Hipertensión ocular (HTO):

El primer paso es verificar que el ostium de la esclerostomía este permeable o existe una obstrucción, en cuyo caso, el tratamiento dependerá de la causa de obstrucción. Si bien en la trabeculectomía se realiza una iridectomía periférica, el iris puede

incarcerarse en el ostium cuando esta es insuficiente o no se ha realizado, la obstrucción puede deberse también a coágulo hemático, vítreo o fibrina.

Si la HTO es por suturas muy herméticas que impiden la filtración se procede a realizar masaje y lisis para ajustar el flujo de HA a través del tapete escleral.

En caso de fibrosis subconjuntival o encapsulamiento de la ampolla de filtración (quiste de Tenon) se intenta en estadios incipientes tratamiento médico ajustando la corticoterapia y agregando inhibidores de la producción de HA; el *needling* con inyección de 5FU está indicado en los casos que no responden al tratamiento médico¹⁸⁵.

- Cámara anterior estrecha (atalamia o hipotalamia)¹⁸⁶ (tabla 3-8)

Tabla 3-8: Grados de atalamia

Atalamia grado I	Aposición de la periferia del iris a la córnea
Atalamia grado II	Aposición del iris a la córnea, respetando el area pupilar
Atalamia grado III	Contacto corneocristaliniano

Existen distintas causas que en ocasiones coexisten. Si está asociada a hipotensión puede deberse a un exceso de filtración hacia el espacio subconjuntival. Inicialmente, además de ajustar la dosis de corticoides tópicos y agregar midriáticos se puede valorar inyectar viscoelástico en CA asociado a la colocación de una lente de contacto de gran diámetro para limitar el flujo de HA, si la situación no remite puede estar indicada la resolución en el quirófano.

Si existe una fuga de HA a través de la herida conjuntival se observa un signo de Seidel positivo. Inicialmente se intenta tratamiento médico usando lente de contacto de gran diámetro y oclusión compresiva, dejando la sutura como alternativa para los casos que no responden.

La hipotonía también puede producir un desprendimiento coroideo en el que se debe diferenciar si es seroso o hemorrágico, y si bien inicialmente se realiza tratamiento

médico, se valora su drenaje quirúrgico en los casos que pueden tener tendencia a cronificarse, o que tienen gran tamaño o que provocan contacto entre partes opuestas de la retina (*kissing*).

Si la hipotonía se cronifica existe riesgo de maculopatía hipotónica que cursa con metamorfosis y disminución de agudeza visual. Menos frecuente es que la hipotonía provoque edema papilar.

Si en lugar de asociarse a hipotonía, la hipo/atalamia se asocia a PIO normal o elevada, el diagnóstico diferencial más importante en una hipotalamia consiste en descartar que exista un síndrome misdireccional o glaucoma maligno en cuyo caso puede ser eficaz una capsulotomía con hialoidotomía realizada con láser Yag en ojos pseudofáquicos o una vitrectomía por pars plana para resolver el cuadro de manera definitiva¹⁸⁷. Una HTO e hipotalamia puede deberse también a un desprendimiento coroideo hemorrágico o un bloqueo pupilar por una iridectomía no permeable.

Complicaciones tardías

La blebitis o endoftalmitis son las complicaciones potencialmente más graves tras una cirugía de glaucoma con ampolla de filtración, la frecuencia de esta complicación es variable según los autores, requiere además de un diagnóstico rápido, ser tratada de manera agresiva con antibióticos tópicos reforzados asociada a cicloplejia y corticoides. Según protocolo se valora la necesidad de realizar inyecciones intravítreas de antibióticos.

Las fugas de HA tardías se producen generalmente en ampollas finas y avasculares debido al efecto de la MMC. Su resolución suele requerir reseca la zona y resuturar conjuntiva sana.

Otra complicación tardía es la disestesia que, habitualmente, se produce en ampollas elevadas o redundantes con un área que se extiende desde la zona superior hacia nasal o temporal provocando síntomas de superficie. Si bien se puede intentar tratamiento

conservador, suelen ser efectivo realizar suturas compresivas para limitar la extensión y/o altura de la ampolla¹⁸⁸.

La complicación más frecuente a largo plazo es el fracaso tardío de la filtración. Se puede sospechar al observar cambios morfológicos en la ampolla (reducción de altura y extensión, incremento de vascularización) y una elevación gradual de la PIO. Dependiendo del momento en que se produce se puede intentar needling con inyecciones de 5FU o una revisión en el quirófano para intentar aprovechar la fístula existente. En las tablas 3-9 y 3-10 se mencionan las complicaciones más frecuentes en un estudio prospectivo y aleatorizado sobre trabeculectomía⁹⁹

Tabla 3-9. Complicaciones postoperatorias precoces del grupo trabeculectomía en el estudio TVT a 5 años de seguimiento.

Complicación	Porcentaje
Efusión coroidea	13%
Hipo o atalamia	10%
Fuga de humor acuoso	11%
Hifema	8%
Glaucoma maligno	1%
Hemorragia supracoroidea	3%
Hemorragia vítrea	1%
Maculopatía por hipotonía	1%
Edema macular quístico	1%
Número total de pacientes con complicaciones precoces *	37%

*Algunos pacientes presentaron más de una complicación.

Tabla 3-10. Complicaciones postoperatorias tardías del grupo trabeculectomía en estudio TVT a 5 años.

Complicación	Porcentaje
Edema corneal persistente	9%
Disestesia	8%
Diplopía persistente	2%
Ampolla encapsulada	6%
Fuga de HA	6%
Efusión coroidea	4%
Edema macular quístico	2%
Maculopatía por hipotonía	5%
Blebitis / endoftalmitis	5%
Uveítis crónica o recurrente	1%
Desprendimiento de retina	1%
Úlcera corneal	1%
Número total de pacientes con complicaciones tardías *	36%

*Algunos pacientes presentaron más de una complicación.

3.3.2.15 *Complicaciones específicas de la EPNP*

La curva de aprendizaje de la EPNP es mas compleja y prolongada que la de la trabeculectomía, no es infrecuente que se produzcan perforaciones durante la disección de la membrana trabeculodescemética (MTD). La frecuencia varía de manera considerable desde un 30% para disminuir hasta alrededor del 3% en cirujanos expertos^{189,190}. La perforación puede suceder tanto durante la intervención como en el postoperatorio precoz o tardío, como consecuencia de diversas circunstancias (maniobra de Valsalva, traumatismo ocular, frotamiento del globo ocular, etc.).

La incarceration del iris en la zona quirúrgica puede suceder al realizar una goniopunción, especialmente si es amplia y se realiza en la zona mas posterior de la MTD, y durante las primeras cuatro semanas tras la intervención.

Se ha descrito la presencia de neovasos en la MTD, sin embargo, no está claro que su presencia tenga una influencia demostrada en la PIO del paciente.

La filtración (Seidel) en el postoperatorio precoz ocurre con una frecuencia similar a la trabeculectomía. La conducta inicial es reducir o suspender temporalmente la corticoterapia, y resuturar conjuntiva si el caso lo requiere.

El hifema es una complicación rara en la EPNP, lo más frecuente es observar un Tyndall hemático sin llegar a evidenciar un nivel hemático en CA.

De manera habitual, la inflamación postoperatoria es menor en la EPNP en comparación con la trabeculectomía debido a que no se penetra en CA y no se realiza iridectomía, con lo que se preserva de manera más efectiva la barrera hemato-acuosa a nivel ocular lo que reduce la liberación de mediadores inflamatorios¹⁵⁰. Es esperable que haya más inflamación en una EPNP en el caso de glaucomas pseudoexfoliativos, pigmentarios, asociados con uveítis o trauma, y cuando se realiza una cirugía combinada de facoemulsificación y EPNP. Sin embargo, se ha reportado una menor inflamación en cirugía combinada de catarata y EPNP comparada con catarata y trabeculectomía¹⁵².

Otras complicaciones descritas en cirugía no perforante son similares a las observadas en trabeculectomía.

Se ha descrito una menor incidencia de desprendimiento coroideo en EPNP respecto de trabeculectomía, en series con aplicación intraoperatoria de MMC en las dos técnicas, 2-5% vs 10-25%^{191,192}.

La hipotonía, que suele observarse en el postoperatorio inmediato y ser autolimitada, es habitualmente un indicador de una buena disección de la MTD.

Si bien la HTO puede obedecer a las mismas causas que en la cirugía perforante (sutura escleral muy ajustada), en el diagnóstico diferencial de una HTO precoz en EPNP hay que realizar el diagnóstico diferencial entre una disección insuficiente de la MTD, hemorragia en el lecho escleral, exceso de viscoelástico en CA, glaucoma maligno, una posible ruptura de la MTD con incarceration del iris, la presencia de sinequias anteriores periféricas en la zona de la ventana de filtración, o una respuesta de HTO asociada al uso de corticoides.

Se pueden producir Dellen debido a que inicialmente la ampolla de filtración suele ser más extensa en cirugía no perforante, pero a largo plazo se asocia con frecuencia a ampollas difusas. La blebitis es rara y posiblemente la MTD actúe como barrera a la entrada de microorganismos en CA.

La hipo o atalamia es muy poco frecuente, y puede presentarse en casos con una reducción importante de PIO respecto de la PIO basal.

Al no realizar iridectomía periférica, tener poca inflamación en CA y no usar de manera rutinaria cicloplejia en el postoperatorio, la disminución de agudeza visual suele ser leve en la EPNP.

En los casos de EPNP asociada a un implante mantenedor de espacio se puede producir la migración del implante si no está correctamente suturado, si bien su desplazamiento hacia el espacio subconjuntival puede no tener un efecto negativo directo, en los casos en que se produce una ruptura de la MTD y migración a CA del

implante es necesaria la resolución quirúrgica. Recientemente se han descrito varios casos de hemorragia supracoroidea en EPNP con implantes no reabsorbibles (Esnoper, T-Flux) posicionados en el espacio supracoroideo¹⁹³.

Las complicaciones postoperatorias tardías de la EPNP son similares en frecuencia a las observadas en cirugía perforante y se derivan especialmente de la fibrosis de la ampolla conjuntival, encapsulamiento de la ampolla de filtración y formación de catarata. Se puede producir fibrosis a diferentes niveles: en la MTD, el espacio intraescleral, a nivel del borde del tapete escleral, o en la ampolla conjuntival. Si bien está descrita una mayor fibrosis y aplanamiento de la ampolla de filtración en la EPNP comparado con trabeculectomía¹⁸⁹, estos cambios no son significativos. Los autores proponen que al existir un espacio de filtración intraescleral se reduce la necesidad de una ampolla de filtración conjuntival.

El riesgo ruptura tardía de la MTD se reduce con el paso del tiempo debido a que aumenta la resistencia al flujo de HA, sin embargo, puede producirse una ruptura tras un traumatismo ocular severo, habitualmente se observa una discoria con el iris encarcelado en la zona de perforación.

También puede producirse un desprendimiento de la membrana de Descemet. Se estima que la incidencia de esta complicación es 1 cada 250/300 ojos operados¹⁹⁴. Se explicaría por un paso de HA del espacio escleral hacia un espacio sub-descemético a través del borde anterior de la ventana disecada. Suele asociarse con un aumento de presión de HA en el interior de la ampolla de filtración y puede requerir descemetopexia cuando se prolonga en el tiempo o altera significativamente la agudeza visual.

Las sinequias anteriores periféricas pueden producirse como consecuencia de una microperforación durante la intervención, atrapamiento del iris tras goniopunción, ruptura de MTD por trauma o maniobra de Valsalva. Inicialmente se puede intentar la liberación del iris con láser YAG, y de no responder, la solución sería quirúrgica.

El efecto cataratogénico de la EPNP es menor que el de la trabeculectomía¹⁹⁵.

La hipotonía crónica, está relacionada con el uso de MMC con ampollas muy finas y avasculares. Suele requerir solución quirúrgica en caso de presentar maculopatía.

La incidencia de blebitis o endoftalmitis tardías son similares a la cirugía perforante.

Se puede producir una ectasia escleral en sujetos con escleras finas, por lo que es recomendable ajustar las dosis y tiempo de exposición a MMC en pacientes con alta miopía¹⁹⁴. En la tabla 3-11 se consigna la incidencia de complicaciones postoperatorias en cirugía no perforante según diversos estudios publicados.

Tabla 3-11. Complicaciones postoperatorias en cirugía no perforante.

Autor	Cillino 2005	El Sayyad 2000	Kobayashi 2003	Russo 2008	Yalvac 2004	Bissig 2008	Shaarawy 2001	Ambresin 2002
n total	19	39	25	43	25	105	105	20
Hifema	21%	2,6%	0	2,3%	4%	8,6%	8,5%	15%
Hipotalamia-Atalamia	5,2%	0	0	0		0	0	0
Desprendimiento coroideo	5,2%			0		7,6%	6,6%	0
Pico PIO	15,8%		12%	2,3%				
Uveítis	5,2%	0		2,3%			0	
Hipotonía	0	0	0	4,6%	4%	1,9%	0,9%	10%
Catarata inducida		0	0	4,6%	8%	0	0 ^a	0 ^c
Fuga conjuntival		2,6%		2,3%		8,6%	8,5%	5%
Incarceración iris		2,6%						
Microperforación			4%	2,3%			30% - 2,9% ^b	0
SAP ^d			16%					
Edema macular				2,3%				10%
Quiste Tenon					4%	22,8%	21%	
Dellen						5,7%	7%	5%
Glaucoma maligno						0,9%	0,9%	
Fibrosis ampolla						11,4%	12%	
Fibrosis + quiste Tenon						2,8%		
Reintervención							5,7%	

^a:21,9% progresión de catarata senil preexistente, ^b:3 casos en las primeras 10 cirugías y 3 casos en las siguientes 101 cirugías, ^c:10% de progresión de catarata previamente diagnosticadas, ^d: Sinequias anteriores periféricas.

3.3.2.16 *Complicaciones específicas de la cirugía con Ex-PRESS*

En la cirugía con implante Ex-PRESS hay complicaciones que son comunes a otras cirugías filtrantes. Puede presentarse hipotonía precoz, hipotalamia o atalamia, hifema y desprendimiento coroideo, sin embargo, debido al flujo limitado por el diámetro fijo del dispositivo (50 micras) es esperable que sean de menor magnitud. Se ha observado un menor riesgo de hipotonía precoz y de hifema que tras la trabeculectomía y un similar riesgo del resto de las complicaciones. El manejo de estas complicaciones, en general, no difiere de otros procedimientos filtrantes¹⁹⁶⁻²⁰¹.

A continuación, mencionamos las complicaciones específicas del implante Ex-PRESS y aquellas complicaciones que si bien son generales tienen alguna particularidad en relación con este implante.

La hipotalamia o atalamia puede ser más evidente e intensa en las primeras 48 horas, especialmente si no se rellenó la CA con viscoelástico al final de la intervención. Es más frecuente en pacientes fáquicos.

El hifema es poco frecuente y se suele asociar con hipotonía acentuada.

La hipertensión ocular durante el postoperatorio precoz (24-48 horas) puede deberse a restos de viscoelástico en CA, pero siempre se debe descartar la obstrucción del implante con restos hemáticos o fibrina. En ocasiones, una hemorragia escleral o subconjuntival severa puede también provocar elevación de la PIO.

El desplazamiento del implante es una complicación extremadamente rara debido a la forma del implante con un espolón de fijación que impide su salida de cámara anterior y un plato intraescleral que lo estabiliza en general. El riesgo se incrementa si está implantado muy anterior o la tunelización es demasiado amplia para el diámetro externo del implante.

También puede ocurrir el contacto del implante con iris o córnea. La malposición del implante es consecuencia de una preincisión que no es paralela al iris. Esta complicación era más frecuente con el modelo R50 de mayor longitud que el actual P50.

Si el implante indenta el iris de manera que hay riesgo de obstrucción, o si hay contacto con endotelio corneal se debe valorar su reposicionamiento quirúrgico. Para retirar el implante se debe rotar hasta que el espolón quede en posición horizontal y ampliar la preincisión con un cuchillete de 15°. Una vez retirado se procede a crear una nueva preincisión adyacente pero independiente de la original. En la tabla 3-12 se consigna la incidencia de complicaciones postoperatorias en cirugía con implante Ex-PRESS según diversos estudios publicados.

Tabla 3-12. Complicaciones cirugía filtrante con dispositivo Ex-PRESS.

Autor	Dahan 2012	DeJong 2009	Marzette 2011	Netland 2014	Maris 2007	Wagschal 2013
n total	30	78	76	120	100	64
Hipotalamia-atalamia	13%	20%	5%	6,8%	2%	
Hipotonía	7%	16%	4%		4%	
Hifema	0	0	1%	0	4%	0
Fuga conjuntival	7%	2,5%	29%	3,3% ^a	6%	
Desprendimiento coroideo		7,5%	4%	6,8%	8%	0
Membrana en tubo						3%
Express en CA						3%
Catarata				5,1%		3%
Quiste de Tenon						0
Dellen				1,7%		
Maculopatía hipotónica			3%		4%	
Endoftalmitis					2%	

^a3,3% fuga precoz, 1,7% fuga tardía.

4 JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial⁴⁵. La prevalencia estimada a nivel global (edad 40-80 años) es 3,54% de los cuales 3,05% corresponde a glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). En España, la prevalencia estimada es del 2,1 %⁴⁹. Actualmente la presión intraocular (PIO) sigue siendo el único factor de riesgo para el que se dispone de tratamiento eficaz y demostrado con evidencia científica sólida. Sin embargo, el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto está lejos de ser óptimo. La opción de tratamiento médico presenta inconvenientes derivados de los efectos secundarios que estos fármacos producen a nivel local y sistémico, la alteración de la superficie ocular debido a la cronicidad del tratamiento y la falta de cumplimiento. Éste último es considerado posiblemente como el principal inconveniente de este escalón terapéutico. Otro problema de importancia es el coste del tratamiento farmacológico crónico. El tratamiento con trabeculoplastia láser con láser argón o la trabeculoplastia láser selectiva con láser Yag son tratamientos bastante seguros, pero con una eficacia hipotensora limitada y con una duración limitada en el tiempo.

Actualmente, muchos pacientes continúan requiriendo tratamiento quirúrgico. La trabeculectomía protegida con tapete escleral con o sin antimetabolitos es aún el procedimiento quirúrgico más frecuentemente utilizado para el GPAA^{73,95-97}. Este procedimiento ha demostrado ser una de las técnicas más efectivas para reducir la PIO^{90,92-94}.

Si bien la trabeculectomía reduce la PIO de manera considerable y se han hecho progresos significativos en su perfil de seguridad, la frecuente incidencia de complicaciones, algunas de ellas potencialmente graves, han llevado a continuar investigando en la búsqueda de procedimientos más seguros con resultados hipotensores equivalentes⁹⁸⁻¹⁰⁰.

El dispositivo de filtración Ex-PRESS (Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, USA) es un implante no valvulado de acero quirúrgico que fue diseñado para reducir la PIO

estableciendo una comunicación que facilite el flujo de humor acuoso entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival. En el procedimiento quirúrgico Ex-PRESS no es necesario realizar iridectomía ni esclerectomía. Estas características hacen que se reduzca el tiempo quirúrgico y las complicaciones potenciales comparado con la trabeculectomía tradicional^{84,86,89,202}.

En EEUU, se ha evidenciado una tendencia gradual a utilizar cada vez menos la trabeculectomía tradicional, en tanto que se observa que la utilización de dispositivos de drenaje hechos a través de un abordaje externo incluyendo al Ex-PRESS aumentó un 131% desde 2009 a 2012 en beneficiarios de medicare²⁰³.

La esclerectomía profunda (EPNP) es una cirugía filtrante no perforante para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. En la EPNP se preserva la pared interna de la malla trabecular que actúa como un punto de resistencia al flujo de salida del humor acuoso, lo que produce una reducción limitada de la PIO, reduciendo los riesgos de la hipotonía en el postoperatorio precoz y eliminando la necesidad de realizar iridectomía. Como parte de la intervención es posible, y recomendable, utilizar un implante que ayude a mantener el espacio de filtración por debajo del tapete escleral superficial^{189,190,204}.

Aunque hay evidencia de que la utilización de un implante por debajo del tapete escleral en la EPNP puede mejorar los resultados tensionales, no se ha comprobado que un tipo de implante sea mejor que otro^{152,153,190}. El Esnoper V2000 (AJL, Vitoria, España) es un implante de hidroxietilmetacrilato (HEMA) diseñado para ser insertado por debajo del tapete escleral o en el espacio supracoroideo en la EPNP para mantener abierto el espacio de filtración²⁰⁵⁻²⁰⁹.

El implante Ex-PRESS y la EPNP fueron desarrollados como una alternativa a la trabeculectomía tradicional con el objetivo de reducir las complicaciones postoperatorias potencialmente graves, pero manteniendo un buen efecto reductor de la PIO.

Ambos procedimientos son cirugías filtrantes actuales que comparten ciertos aspectos de la técnica quirúrgica y fueron diseñados para mejorar la seguridad de la trabeculectomía clásica. Ambos utilizan un tapete escleral, un implante es colocado o insertado bajo este tapete escleral, y ambos producen una ampolla de filtración visible. Sin embargo, aunque tienen estas características comunes, no existen estudios previos que hayan comparado ambas técnicas en cirugía combinada de catarata y glaucoma de manera prospectiva.

5 HIPOTESIS

1. La hipótesis global de este estudio, sobre cirugía combinada de facoemulsificación y procedimiento filtrante, es que la cirugía con implante Ex-PRESS P50 es tan efectiva para reducir la PIO como la esclerectomía profunda no perforante con implante Esnoper V2000.

Se plantearon, además, las siguientes hipótesis específicas para su evaluación. En ellas nos referimos a la cirugía combinada con implante Ex-PRESS P50 como Faco Ex-PRESS y a la cirugía combinada de EPNP con implante Esnoper V2000 como Faco-EPNP.

2. La cirugía Faco-Ex-PRESS reduce la necesidad de tratamiento hipotensor de manera similar a la cirugía Faco-EPNP
3. La cirugía Faco-Ex-PRESS tiene un perfil de seguridad sin diferencias significativas con la Faco-EPNP
4. La cirugía Faco-Ex-PRESS necesita un número de intervenciones en el postoperatorio sin diferencias significativas con la cirugía Faco -EPNP
5. La cirugía Faco-Ex-PRESS produce una mejoría en la agudeza visual sin diferencias significativas con la obtenida con Faco-EPNP
6. La cirugía Faco-Ex-PRESS evidencia unos cambios funcionales que no difieren de manera significativa de los observados con Faco-EPNP
7. La cirugía Faco-Ex-PRESS muestra cambios estructurales no significativamente distintos a los observados en Faco-EPNP
8. La cirugía Faco-Ex-PRESS produce una pérdida de células endoteliales no superior a la producida por la EPNP con implante Esnoper V2000
9. La duración del tiempo de intervención es significativamente menor en Faco-Ex-PRESS que en Faco-EPNP
10. La cirugía Faco-Ex-PRESS se asocia a la formación de ampollas de filtración más prominentes que la Faco-EPNP

6 OBJETIVOS

Objetivo primario

Evaluar y comparar la eficacia hipotensora a 12 meses entre la cirugía combinada de catarata y filtrante con implante Ex-PRESS modelo P50, y la cirugía combinada de catarata y esclerectomía profunda con implante Esnoper modelo V2000.

Objetivos secundarios

- Evaluar y comparar la seguridad a 12 meses entre la cirugía combinada de catarata y filtrante con implante Ex-PRESS modelo P50, y la cirugía combinada de catarata y esclerectomía profunda con implante Esnoper modelo V2000.
- Valorar el número de fármacos hipotensores necesarios en el postoperatorio en cada grupo de estudio
- Cuantificar el tipo y número de intervenciones en el postoperatorio según la técnica utilizada
- Valorar los cambios en la agudeza visual tras la intervención en cada grupo
- Valorar los cambios en la desviación media de la campimetría observados al mes 12 de postoperatorio según la técnica empleada
- Valorar los cambios en la capa de fibras nerviosas a los 12 meses de seguimiento postoperatorio en ambos grupos de estudio.
- Comparar la pérdida de células endoteliales a los 3 y 12 meses de postoperatorio según la técnica empleada
- Comparar la duración de las intervenciones según la técnica empleada
- Evaluar la relación entre las características de la ampolla de filtración, según el método de graduación de ampollas de Moorfields al mes 1 y mes 12 de posoperatorio, con la presión intraocular y con la técnica quirúrgica utilizada.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño y aspectos generales

Estudio, multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, de asignación paralela y con enmascaramiento simple. El protocolo de investigación se encuentra registrado en <http://clinicaltrials.gov> (identificador NCT03201354) y cumple con los criterios de la declaración CONSORT 2010 (Anexo 15-4), para el reporte de ensayos clínicos aleatorizados²¹⁰.

Centro de coordinación y lectura de datos: Insitut Català de Retina – Barcelona

Participaron siete cirujanos de los siguientes centros:

1. Parc de Salut Mar - Barcelona
2. Hospital Vall d'Hebron - Barcelona
3. Hospital Gregorio Marañón - Madrid
4. Hospital Ramón y Cajal – Madrid
5. Clínica Universidad de Navarra - Pamplona
6. Hospital San Eloy - Bilbao

Consenso sobre el diseño del protocolo:

Los investigadores principales y cirujanos participantes en este estudio se reunieron en varias ocasiones para consensuar los aspectos concretos del protocolo quirúrgico y las visitas y pruebas postoperatorias. Se realizaron cuatro reuniones antes de enviar el protocolo a los comités de ética durante las cuales se definió una técnica quirúrgica de acuerdo con las especificaciones de los implantes Ex-PRESS y ESNOOPER y aprovechando la experiencia adquirida durante décadas por los siete cirujanos participantes. De la misma forma se acordaron el número de visitas y prueba a realizar en los controles pre y postoperatorio para poder cumplir todos los objetivos planteados en este estudio.

Aspectos éticos

Este estudio se ha llevado a cabo siguiendo las disposiciones señaladas por las Buenas prácticas clínicas en investigación, la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y con la Declaración de Helsinki en su revisión de octubre del año 2013 (Fortaleza, Brasil)

En todo momento se ha cumplido con la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999).

El protocolo de investigación con el formulario de consentimiento informado (Anexo 15-5) y el cuaderno de recogida de datos (Anexo 15-6) fue oportunamente evaluado y aprobado por los comités de ética para la investigación clínica de cada uno de los seis centros participantes.

Confidencialidad

Se aseguró la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio en todo momento, para lo cual se siguieron los procedimientos en cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de datos (RGPD.)

A cada sujeto participante le fue asignado una clave identificatoria alfanumérica (ICR-001 a ICR-100) para asegurar el anonimato del tratamiento de la información obtenida durante el estudio.

Consentimiento informado.

Todos los sujetos participantes y/o sus tutores legales antes de iniciar el estudio fueron informados de los beneficios y posibles riesgos del procedimiento al que serían sometidos y dieron su consentimiento por escrito. La firma de dicho consentimiento debía ser realizada en el día de la visita de inclusión, y en todo caso debía ser realizada con como mínimo 24 horas de antelación a la intervención (Anexo 15-5).

Variable principal

- Presión intraocular.

Variables secundarias:

- Tasa de éxito completo (PIO \geq que 6 mmHg y \leq 18 mmHg) sin tratamiento hipotensor.
- Tasa de éxito parcial (PIO \geq que 6 mmHg y \leq 18 mmHg) sin o con tratamiento hipotensor.
- Número de fármacos hipotensores necesarios antes y a los 12 meses de seguimiento postoperatorio
- Frecuencia y tipo de complicaciones durante el seguimiento postoperatorio
- Frecuencia y tipo de intervenciones postoperatorias
- Agudeza visual basal y a la semana, mes 1,3,6 y 12 de seguimiento postoperatorio
- Desviación media (campimetría Humphrey 24-2) basal y a los 12 meses de seguimiento
- Capa de fibras nerviosas medidas con OCT basal y al mes 12 de seguimiento postoperatorio
- Contaje endotelial basal, al mes 3 y 12 de seguimiento postoperatorio
- Duración de la cirugía
- Valoración de la ampolla de filtración con sistema de graduación de Moorfields al mes 1 y mes 12 de seguimiento postoperatorio.

Duración del estudio

El período de seguimiento de los sujetos participantes fue de 12 meses.

Análisis intermedio

Se realizó un análisis intermedio con los datos correspondientes a los 6 meses de seguimiento para comprobar que el tamaño muestral inicialmente calculado era correcto y que la eficacia y seguridad del grupo de estudio era éticamente aceptable para los participantes.

7.1.1 Criterios de inclusión:

- 1- Diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto: glaucoma primario o pseudoexfoliativo o pigmentario.

Para el diagnóstico de glaucoma se requería:

- a. Campo visual glaucomatoso con desviación media de hasta -20dB
Definido como glaucomatoso el campo visual que presentara al menos una de las siguientes características repetidas en al menos 2 campimetrías fiables:
 1. Un grupo de ≥ 3 puntos $p < 5\%$ en el mapa de desviación del patrón
 2. Uno de ellos con $p < 1\%$ en el mapa de desviación del patrón
- b. Nervio óptico glaucomatoso
Definido como glaucomatoso el nervio que presente en exploración realizada por experto en glaucoma al menos una las siguientes características:
 1. Adelgazamiento del anillo neuroretiniano (alteración de la regla ISNT)
 2. Presencia de una muesca
 3. Presencia de hemorragia en astilla en papila
 4. Presencia de un defecto de la capa de fibras nerviosas
 5. Asimetría en el índice E/P > 0.3 que no pueda explicarse por asimetría en el tamaño de la papila
 6. E/P > 0.7 que no se pueda explicar por un tamaño papilar grande
- c. Angulo III o IV en la clasificación de Shaffer determinado por gonioscopia.

- 2- Mal control de la enfermedad con tratamiento médico o láser

A criterio del investigador, pero debían cumplirse alguna de las siguientes:

1. Progresión significativa objetivada por campimetría
 2. Presión superior a objetivo
 3. Mal cumplimiento del tratamiento médico
- 3- Catarata con agudeza visual entre 0,1 y 0,8 (escala decimal)
 - 4- OCT patológico que debía cumplir el siguiente criterio:
Dos sectores de 30 grados fuera de límites normales en polos superior o inferior, o un cuadrante fuera de límites normales superior o inferior.
A los fines del estudio se considera polo superior e inferior 5 sectores de 30 grados centrados en hora 12 y 6
 - 5- Hombre o mujer mayor de 18 años

7.1.2 Criterios de exclusión:

1. Glaucoma inflamatorio, neovascular, secundario a corticoides, de ángulo cerrado, de tensión normal, o daño funcional avanzado (Desviación media < -20 dB) y Excavación vertical \geq a 0,9
2. Cirugía previa de glaucoma
3. Historia de cirugía ocular previa en los últimos 12 meses
4. Historia previa de trabeculoplastia Laser (TLA o SLT) en los últimos 12 meses
5. Miopía \geq de 6 Dioptrías, Hipermetropía \geq de 5 dioptrías
6. Papilas con lateroversión
7. Iris en meseta
8. Alergia, intolerancia o hipersensibilidad demostrada a la medicación utilizada durante el estudio
9. Enfermedad sistémica no controlada
10. El sujeto no está dispuesto o no puede dar su consentimiento, no está dispuesto a aceptar la aleatorización, o no puede regresar para las visitas programadas del protocolo
11. Cualquier condición que impida al paciente cumplir con los requisitos del estudio (incluida la finalización del estudio)
12. Pacientes que tienen una condición o se encuentran en una situación que, en opinión del investigador, puede poner al paciente en un riesgo significativo, puede confundir los resultados del estudio o puede interferir significativamente con la participación del paciente en el estudio
13. Historia o evidencia clínicamente relevante de trauma ocular previo
14. Cualquier patología corneal u otra condición oftalmológica que imposibilite realizar mediciones precisas de PIO con tonometría de aplanación, paquimetría ultrasónica, microscopía especular

15. Enfermedad ocular activa o recurrente (por ejemplo: uveítis, DMAE con membrana neovascular, retinopatía diabética con edema macular). Pacientes con enfermedad lentamente progresiva como DMAE seca pueden ser reclutados a criterio del investigador.
16. Historia previa de neoplasia maligna intra o extraocular o neoplasia intra o extraocular benigna que en opinión del investigador resulte en morbilidad ocular clínicamente significativa
17. Mujeres embarazadas o con riesgo de embarazo o en período de lactancia.

Criterios de retirada precoz del estudio

- Complicación intraoperatoria que pudiera influir en el resultado:
 - desinserción zonular con vitreorragia,
 - rotura capsular de cualquier tipo,
 - hemorragia expulsiva,
 - rotura completa o macroperforación de membrana trabeculo descemética.
- Complicación postoperatoria que pueda influir en el resultado: endoftalmitis o fracaso precoz en el control tensional que requiriera intervención quirúrgica.
- Deseo expreso del paciente.
- Ausencia a más de una visita del seguimiento postoperatorio.

7.2 Desarrollo del estudio

7.2.1 Justificación del Tamaño Muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó teniendo en cuenta un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en una prueba t de Student de dos colas.

Se calculó que eran necesarios 46 sujetos en el grupo Ex-PRESS y 46 sujetos en el grupo EPNP para detectar una diferencia estadísticamente significativa igual o mayor a 3 mmHg en la PIO postoperatoria entre los grupos de estudio. Basados en estudios prospectivos previos^{152,175,200,201}, se asumió una desviación estándar de 5 mmHg y una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%. El análisis intermedio de los datos, cuando la mitad de los pacientes completaron los 6 meses de seguimiento, confirmó que el cálculo muestral era adecuado.

En caso de que la tasa de abandono del estudio fuera mayor del contemplado en el cálculo muestral se aplicarían las siguientes medidas:

- a. Durante el período en el que el reclutamiento estaba abierto, se incluiría otro paciente para reemplazar el sujeto que hubiese abandonado el estudio.
- b. Una vez concluido el período de reclutamiento se valoraría si era necesario incluir otro para mantener el poder estadístico del estudio.

7.2.2 Análisis estadístico

La normalidad de las variables se evaluó con la prueba Shapiro-Wilk. Las variables de distribución normal fueron descritas con media y desviación estándar, y su comparación entre grupos independientes se realizó con la t de Student. Las variables sin distribución normal se describieron con la mediana y los cuartiles, y su comparación entre grupos independientes se realizó con la prueba de Mann-Whitney (U). Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistics versión 21.0.

Los datos fueron recogidos en la historia clínica del paciente y aquellos necesarios para el estudio fueron copiados a un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado específicamente para el mismo. Dicho CRD constaba de original y 2 copias autocopiativas.

Se realizaron monitorizaciones en los centros participantes para auditar la introducción de los datos en el CRD y el cumplimiento del protocolo a cargo de María Josep Serrano especialista en monitorización de ensayos clínicos.

Una vez acabado el seguimiento de todos los sujetos se procedió a enviar el CRD original al centro coordinación y lectura de datos, quedando copia de este en cada centro participante según lo establecido por el Real decreto 1090/2016.

Adicionalmente se envió una notificación de final de estudio a los comités de ética de investigación clínica (CEIC) de los centros participantes.

7.2.3 Visita de inclusión.

A aquellos pacientes con catarata y glaucoma primario de ángulo abierto con necesidad de PIO más baja se les propuso participar del estudio.

En la visita preoperatoria o de inclusión se completaba el CRD consignando:

- Fecha de nacimiento, sexo, grupo étnico (asiático, blanco, negro, otra).
- Tipo de glaucoma
(Primario de ángulo abierto, secundario de ángulo abierto, pseudoexfoliativo, de ángulo estrecho o congénito).
- Duración del tratamiento médico del glaucoma
(hasta 6 meses, hasta 1 año, hasta 2 años, más de 2 años).
- Cirugía previa de glaucoma
(iridoplastia con láser argón, Iridotomía periférica con láser, láser TSL / TLA, trabeculectomía, otros procedimientos).
- Antecedentes patológicos oculares
(uveítis, degeneración macular, otros).
- Medicación actual para el glaucoma
(análogos de prostaglandinas o prostamidas, Betabloqueantes, Alfa agonistas, inhibidores de anhidrasa carbónica, Otros).
- Número de medicaciones utilizadas para glaucoma.
- Medicación sistémica no oftalmológica con un apartado especial para aquella medicación relacionada con el síndrome IFIS (Anexo 15-8, Tabla 15-1).
- Diagnóstico de diabetes y de ser positivo el tipo de diabetes.

Se midió la agudeza visual en escala decimal, la refracción, la presión intraocular con tonómetro de aplanación de Goldmann. Se realizaron dos mediciones y en caso de una diferencia \geq a 2 mmHg entre la medición 1 y la medición 2 se realizó una tercera medición. Un investigador era el encargado de aplicar el tonómetro sobre el ojo del

paciente y otro apuntaba la medida obtenida²¹¹. En el examen con lámpara de hendidura se consignó la presencia de catarata, afaquia o pseudofaquia y otros hallazgos biomicroscópicos adicionales. Se valoró la gonioscopía clasificando el ángulo camerular según la escala de Shaffer y la excavación papilar se clasificó según el Índice Excavación /papila vertical. Se examinó fondo de ojos con dilatación y se realizó un campo visual (CV) Humphrey (SITA estándar 24-2) consignando fecha de realización, desviación media, desviación estándar del patrón y VFI (índice de campo visual). Se requirieron dos CV similares, fiables³ (no más del 20% de falsos positivos, y falsos negativos y pérdidas de fijación por debajo del 30%) y contiguos para confirmar los criterios de inclusión.

Se realizó contaje endotelial, paquimetría ultrasónica y tomografía de coherencia óptica (OCT) Cirrus (2 imágenes) consignando el espesor promedio como valor normal, límite o fuera de límites normales. También se valoró el índice de excavación papila vertical por OCT consignando la presencia de dos cuadrantes patológicos. Las pruebas eran obligatorias en el ojo asignado a participar del estudio, si se realizaban en el ojo contralateral eran consignadas en la historia clínica o en el documento fuente. En esta visita inicial si el sujeto aceptaba participar del protocolo se firmaba el consentimiento informado.

Tratamiento preoperatorio

Los análogos de prostaglandinas o prostamidas fueron suspendidos una semana antes de la cirugía, el resto de los fármacos hipotensores se mantuvieron hasta el día previo a la intervención.

7.2.4 Aleatorización

Inicialmente se realizaban las visitas de inclusión, si el paciente cumplía los criterios de inclusión se le daban las explicaciones sobre ambas técnicas, sus posibles complicaciones y efectos adversos, y si estaba de acuerdo en participar se firmaba el consentimiento informado.

A cada sujeto participante le fue asignado una clave alfanumérica con un número de tres dígitos de ICR-001 a ICR-100. Se utilizó un sistema generador de números aleatorios por ordenador para realizar la asignación al grupo Faco-Ex-PRESS P-50 o Faco-EPNP con Esnoper modelo V2000.

El mismo día de la intervención el coordinador del estudio informaba al cirujano acerca de la asignación de grupo del sujeto.

Enmascaramiento simple: los sujetos intervenidos no sabían a qué procedimiento fueron sometidos.

7.2.5 Muestra

Se realizaron 117 visitas de inclusión. De los sujetos inicialmente candidatos para participar, 17 no cumplieron con los criterios de inclusión. Se aleatorizaron 100 sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto y catarata con edades entre 54 y 89 años de manera consecutiva para participar en el estudio distribuidos en los dos grupos de tratamiento comparados.

De los 100 pacientes aleatorizados, 2 denegaron su consentimiento cuando ya habían sido aleatorizados estando en el quirófano, por lo que finalmente 98 pacientes fueron intervenidos, 50 con dispositivo Ex-PRESS y 48 con EPNP.

La inclusión de pacientes en el estudio fue competitiva.

7.2.6 Cirugía

- Técnica quirúrgica de la cirugía combinada

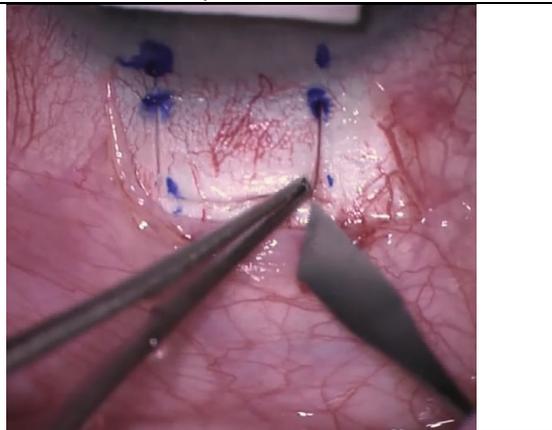
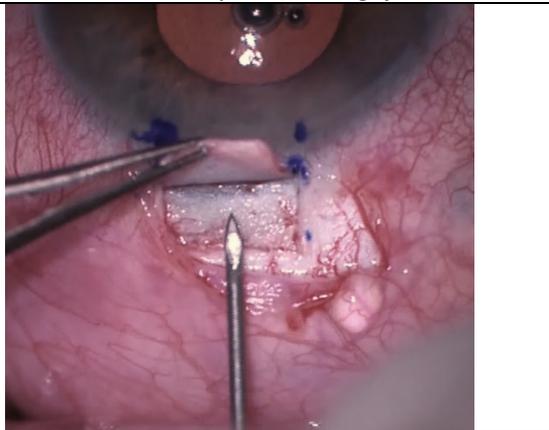
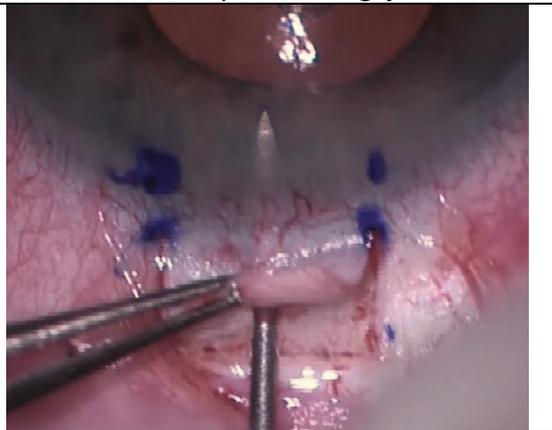
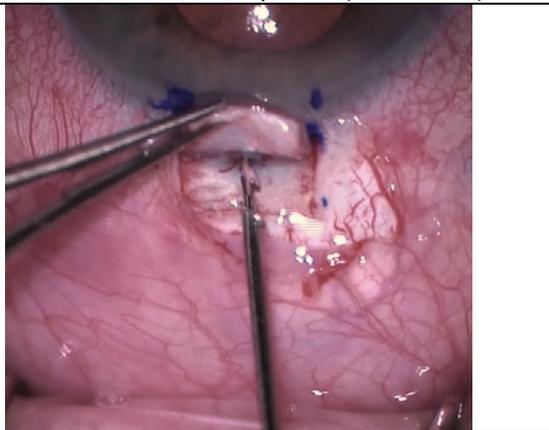
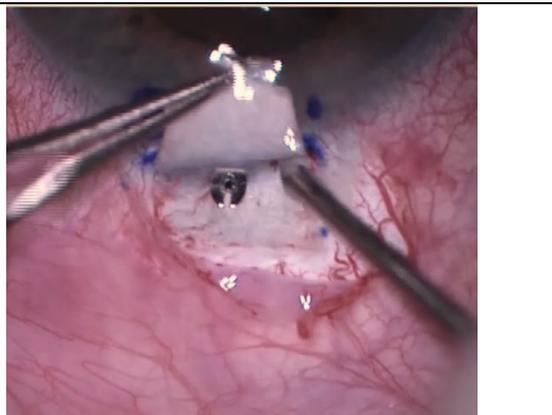
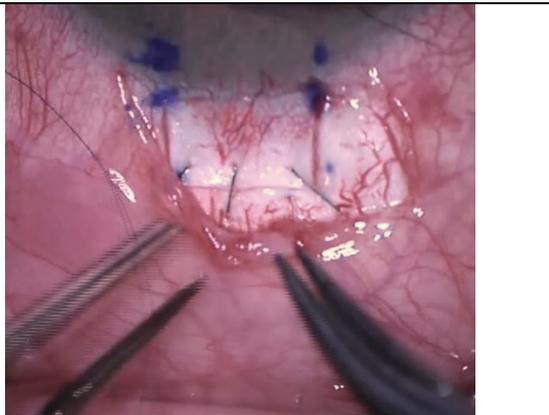
Bajo anestesia retro/peribulbar o subtenoniana, se realizó cirugía de catarata con técnica estándar, incisión corneal $\leq 3,00$ mm, paracentesis de servicio, capsulorrexis circular continua, facoemulsificación y colocación de lente intraocular en saco capsular, aspiración exhaustiva del viscoelástico, sutura de la incisión principal con nylon 10/0, acetilcolina intracamerular. Sutura/s de tracción corneal, colgajo conjuntival base fornix de 6,0 mm, aplicación de mitomicina 0,2 mg/ml durante 2 minutos una sola esponja de espongotan de 10 x 5 mm, lavado profuso con suero fisiológico 60ml y cauterización suficiente pero no excesiva.

A continuación, se procedía a realizar la técnica filtrante según la aleatorización correspondiente:

- Técnica aplicada en los casos asignados al grupo Ex-PRESS P-50:

(Imagen 7-1) Tapete escleral de 4x4 mm y $\frac{1}{2}$ a $\frac{2}{3}$ de espesor escleral. Creación del trayecto del implante con una aguja de 25G. A la altura de la malla trabecular (zona de cambio de color escleral) y con un trayecto paralelo al iris. Introducción del implante con el espolón en posición horizontal y una vez en cámara anterior, girando 90 grados posicionando el espolón hacia el iris. Sutura del tapete escleral con 5 puntos de Nylon 10/0 ajustando el flujo de salida, sutura conjuntival hermética. No se utilizó viscoelástico para rellenar cámara anterior.

Imagen 7-1. Pasos quirúrgicos mas destacados de la cirugía con Ex-PRESS (gentileza Dr. Antón)

1.Creación de tapete escleral	2.Creación del trayecto con Aguja 25 G
 Detailed description: This image shows the initial surgical step where a scleral flap is being created. A pair of forceps is used to hold the sclera, while a scalpel makes a partial-thickness incision. The flap is being lifted and reflected to create a pocket for the implant.	
 Detailed description: This image shows the creation of a full-thickness tract through the sclera. A 25-gauge needle is used to pierce the sclera, creating a channel for the implant. The needle is held steady by forceps.	
3.Creación del trayecto con Aguja 25 G	4.Introducción del implante (Horizontal)
 Detailed description: This image shows the 25-gauge needle being used to create a tract through the sclera. The needle is positioned horizontally, and the tract is being carefully formed.	
 Detailed description: This image shows the horizontal introduction of the Ex-PRESS implant into the tract. The implant is being pushed through the sclera by a pair of forceps.	
5.Giro de 90 grados posicionando el espolón hacia el iris.	6.Sutura del tapete escleral
 Detailed description: This image shows the implant being rotated 90 degrees. The forceps are used to grip the implant and rotate it so that its beak points towards the iris.	
 Detailed description: This image shows the final step of suturing the scleral flap. The flap is being closed over the implant, and the incision is being secured with sutures.	

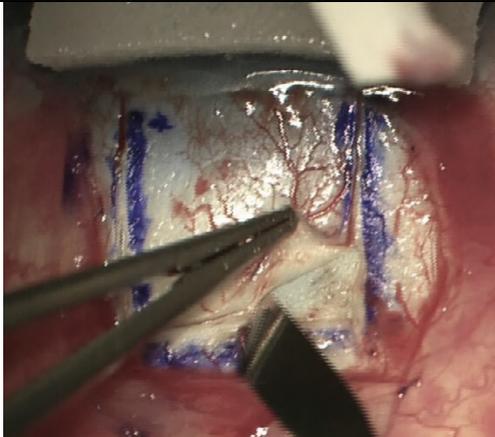
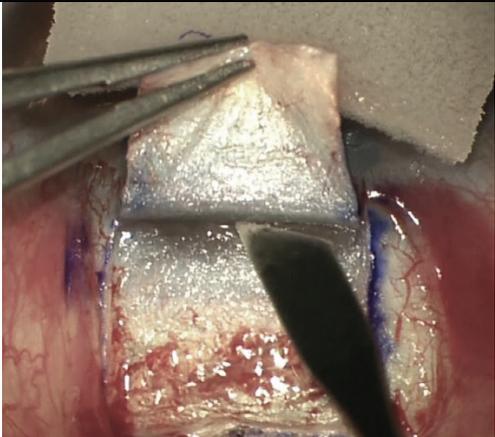
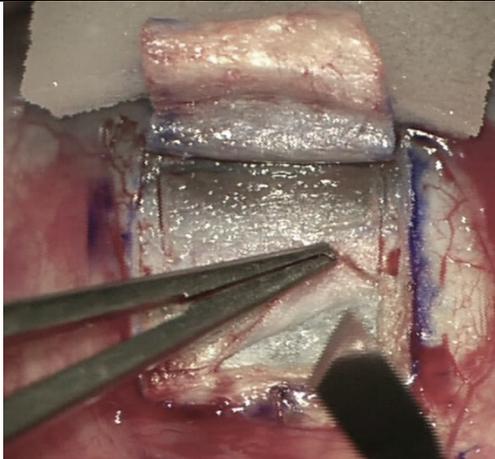
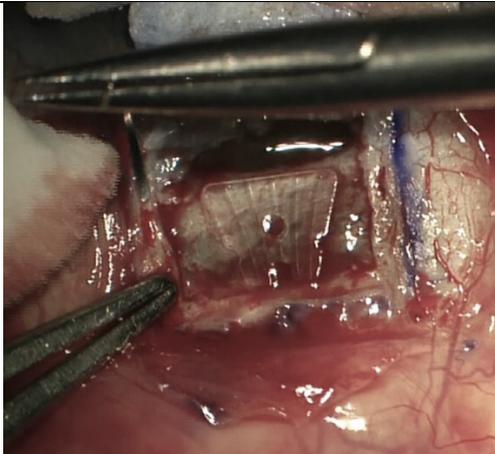
- Técnica aplicada en los casos asignados al grupo Esclerectomía profunda con Esnoper V2000.

(Imagen 7-2) Tapete escleral de 5x5 mm y 1/3 de espesor escleral. Disección del tapete profundo (4mm) y la membrana trabéculo-descemética. Posicionamiento y sutura del implante Esnoper con un punto de nylon 10/0 por debajo del tapete escleral sin incisión ni túnel supracoroideo. Sutura del tapete escleral con 2 puntos de Nylon 10/0, sutura conjuntival hermética.

En ambos grupos se inyectó Cefuroxima intracamerular al finalizar la cirugía y vancomicina si existía antecedente de alergia a beta lactámicos.

Durante la intervención, en ambos procedimientos, se registró la presencia de cualquier incidencia y/o acontecimiento adverso, así como el tiempo empleado.

Imagen 7-2. Pasos quirúrgicos mas destacados de la cirugía EPNP (gentileza Dr. Antón)

1.Creación de tapete escleral superficial 1	2.Creación de tapete superficial 2
	
3.Disección del tapete profundo	4. Disección de la MTD (flechas blancas)
	
5.Posicionamiento de implante Esnoper	6. Sutura Esnoper
	

Tratamiento postoperatorio

Al final de la cirugía se realizaba oclusión con pomada de cloranfenicol y Dexametasona que se mantenía hasta el control a las 24 horas.

Se pautaron los siguientes medicamentos tópicos:

1. Moxifloxacino hidrocloreto (Vigamox) colirio cada 8 horas (3 veces al día) durante 2 semanas. Comenzando a las 24 horas de la intervención.

2. Dexametasona (Maxidex o dexafree) colirio según el siguiente esquema comenzando a las 24 horas de la intervención:

Cada 3 horas	5 veces al día	2 semanas
Cada 6 horas	4 veces al día	2 semanas
Cada 8 horas	3 veces al día	2 semanas
Cada 12 horas	2 veces al día	1 semana
Cada 24 horas	1 vez al día	1 semana

Se realizaron las manipulaciones necesarias para mantener la PIO controlada a juicio del investigador:

1. Lisis de suturas con láser utilizando Lente de Hoskins o similar indicadas a criterio del investigador a partir de la segunda semana de la intervención.
2. Se realizaron inyecciones de 5FU, mitomicina-C (MMC) o needling de la ampolla de filtración a criterio del investigador a partir de la segunda semana de la intervención.
3. En los casos que requirieron goniopunción, se realizó a partir de la segunda semana de la intervención, se aplicó Pilocarpina colirio pre y post tratamiento, se mantuvo tratamiento de Pilocarpina cada 12 horas durante 1 semana y Dexametasona colirio cada 8 horas durante 1 semana

Cualquiera de los procedimientos descritos realizado fue registrado en el cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo 15-6).

7.2.7 Visitas de seguimiento postoperatorio

Se realizaron visitas de seguimiento postoperatorio de la siguiente manera: día 1, semana 1, semana 2, semana 3, mes 1, mes 2, mes 3, mes 6 y mes 12 (Tabla 7-1).

- Visita día 1: se controlará presencia de complicaciones, registro de la medicación tópica, medición de la presión intraocular, examen en lámpara de hendidura, fondo de ojo sin dilatación.
- Visita semana 1: Control de presencia de complicaciones, registro de la medicación tópica, medición de la presión intraocular, examen en lámpara de hendidura, fondo de ojo sin dilatación, medición de agudeza visual.
- Visitas semana 2 y 3: Se consignan los mismos datos que en visita día 1
- Visita mes 1: se consignan los mismos datos que en semana 1 y valoración de la ampolla de filtración con el método Moorfields Bleb grading system utilizando las fotografías de referencia en el protocolo.

- Visita mes 3: Control de presencia de complicaciones, registro de la medicación tópica, medición de la presión intraocular, examen en lámpara de hendidura, medición de agudeza visual, refracción, fondo de ojos con dilatación pupilar y recuento endotelial.
- Visita mes 6: se consignan los mismos datos que en visita día 1
- Visita mes 12: Control de presencia de complicaciones, registro de la medicación tópica, medición de la presión intraocular, examen en lámpara de hendidura, medición de agudeza visual, refracción, fondo de ojos con dilatación pupilar, campo visual Humphrey (tolerancia +/- 3 meses de la visita de seguimiento del mes 12), contaje endotelial, gonioscopía, OCT cirrus, valoración de la ampolla de filtración con el método Moorfields Bleb grading system según lo indicado en el mes 1.

Siempre que se realizara una intervención postoperatoria (needling, inyección de 5FU, Inyección de MMC, suturolisis, etc.) se consignaba en el CRD.

Tabla 7-1. Plan de pruebas, exploraciones y visitas

	Visita basal	Cirugía	Día 1	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Firma consentimiento informado	X									
Historia clínica Alergias	X									
Check list de criterios de inclusión/exclusión	X									
Check list de complicaciones y efectos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de la medicación tópica	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Aleatorización		X								
Cirugía		X								
Agudeza visual	X			X			X	X		X
Refracción	X							X		X
PIO	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Exámen en de lámpara hendidura	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Fondo de ojo sin dilatación			X	X	X	X	X		X	
Fondo de ojo dilatado. Exámen detallado de Nervio Óptico	X							X		X
Campo visual (dentro de los 3 meses de la visita)	X									X
Recuento endotelial	X							X		X
Gonioscopia	X									X
OCT Cirrus (1)	X									X
Paquimetría ultrasónica	X									

1: Obtener 2 imágenes

7.2.8 Acontecimientos adversos

En todas las visitas postoperatorias se valoró y reportó la presencia de complicaciones, utilizando un listado definido y debiendo marcar cada acontecimiento como presente o ausente. Se valoraron:

- Hifema, especificando el tamaño en mm
- Inflamación de ≥ 1 mes de duración (Tyndall con haz de 1 mm de grosor en LH y se clasificó numéricamente según la siguiente escala)
 - 0: no visible
 - 1+ discreto (sólo visible si el fondo es negro)
 - 2+ moderado: detalles claros del iris y del cristalino
 - 3+ severo: detalles borrosos del iris y del cristalino
 - 4+ muy severo: HA estático con fibrina
- PIO elevada ≥ 10 mmHg que la PIO preoperatoria durante ≥ 1 mes
- Presencia de atalamia y gradación de esta (1 a 3)
- Cámara anterior estrecha
- Edema corneal significativo (Objetivado en el examen en LH según la siguiente escala)
 - 0
 - 1+ leve:
 - ligero edema localizado o difuso
 - Epitelio ligeramente turbio, sin brillo
 - Opacidad corneal central incipiente con márgenes sólo delimitables con el fondo negro de la pupila
 - Microquistes <15
 - Estrías 5-15
 - 2+ moderado:

- Marcado edema localizado o difuso
- Opacidad corneal central con márgenes claramente delimitables
- Microquistes 15-50
- Estrías múltiples con 1-5 pliegues en Descemet (líneas negras)
- 3+severo:
 - Edema localizado o difuso avanzado
- Sensación de cuerpo extraño
- Dolor ocular crónico ≥ 3 meses
- Pérdida de AVcc 2 líneas o más
- Cambios en excavación papilar $\geq 0,3$ unidades
- Complicaciones retinianas (EMC, Desgarro)
- Seidel (fístula) por dehiscencia de la incisión o Seidel en otra localización
- Hemorragia o efusión coroidea
- Desprendimiento coroideo
- Endoftalmitis
- Hipotonía (PIO < 6 mmHg) transitoria
- Hipotonía (PIO < 6 mmHg) de ≥ 1 mes de duración
- Maculopatía hipotónica.

En relación con el implante Express:

- Rotación del implante
- Contacto del implante con la córnea
- Migración del implante

Se indicó a los investigadores que hicieran una descripción de cualquier evento adverso que no estuviera contemplado en el CRD en el apartado de observaciones.

Como parte del CRD se incluyó una hoja de toma de datos para el caso de visitas adicionales fuera de aquellas establecidas en el cronograma, y otra visita denominada

retirada precoz del estudio, para el caso de que el sujeto abandonase el estudio. Se debía consignar el motivo de la salida precoz del estudio:

1-Reintervención quirúrgica filtrante (especificando la causa por la que se decide reintervenir y el tipo de cirugía realizada)

2-Evento adverso (se especifica)

3- Pérdida de seguimiento

4-Decisión del sujeto

5-Decisión del investigador

6-Muerte del sujeto

7-Otra causa (se especifica)

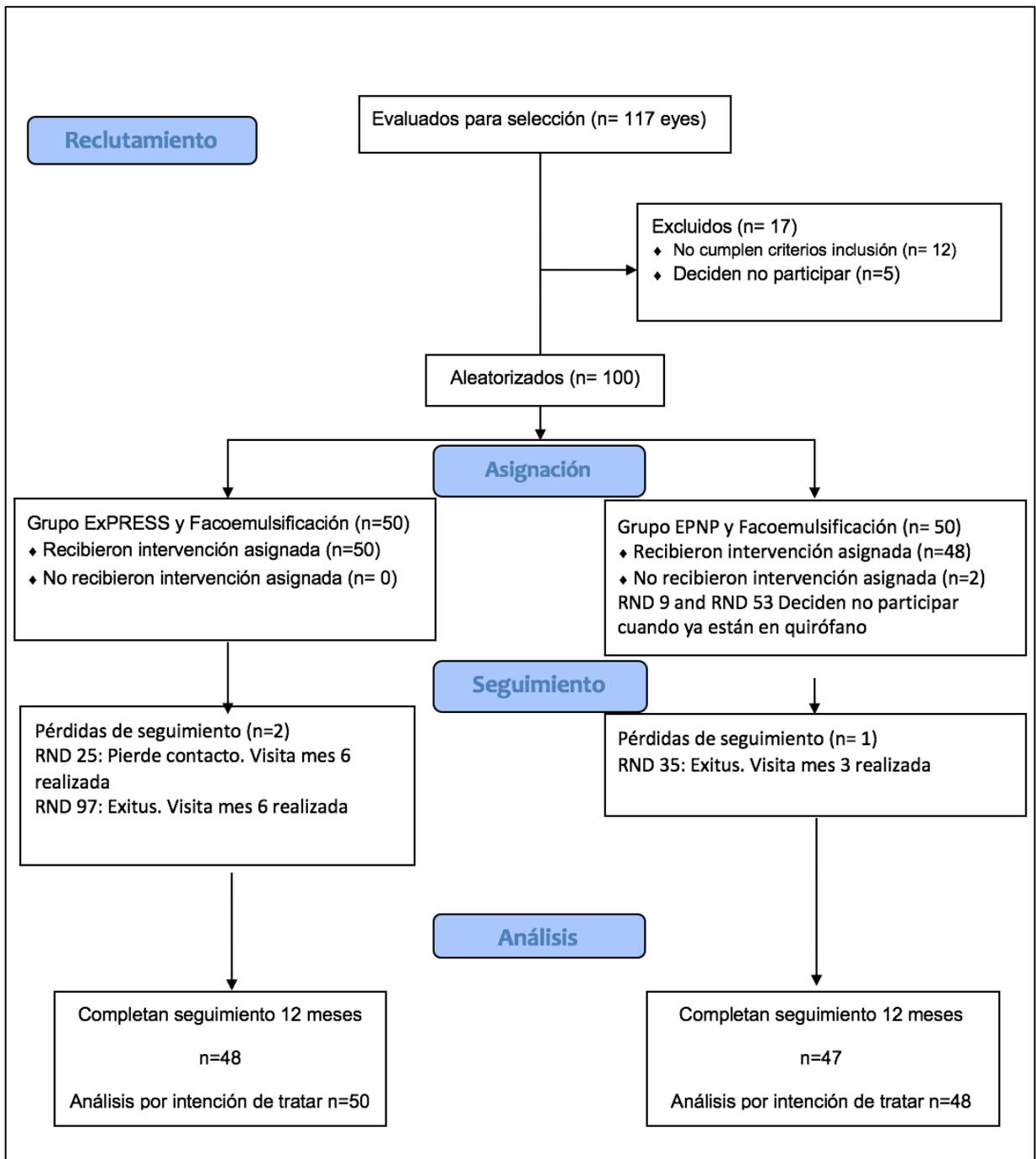
8 RESULTADOS

8.1 Descripción de la muestra

Entre junio de 2012 y junio de 2015, se incluyeron 98 pacientes en el estudio, 50 fueron asignados al grupo de cirugía combinada de catarata más dispositivo Ex-PRESS y 50 al grupo de cirugía de catarata más EPNP. Noventa y cinco pacientes completaron los 12 meses de seguimiento. En el grupo de EPNP, 2 sujetos decidieron no participar cuando ya habían sido aleatorizados en el quirófano, por eso finalmente el número de sujetos intervenidos en el grupo EPNP fue 48, y un sujeto falleció durante el seguimiento (visita mes 3 realizada). En el grupo Ex-PRESS, un paciente no completó el seguimiento (visita del mes 6 realizada), y un sujeto falleció (visita del mes 3 realizada). Se realizó un análisis de los datos por intención de tratar, por lo que toda la información disponible de los sujetos que interrumpieron el seguimiento ha sido incluida en el análisis estadístico.

La figura 8-1 muestra el diagrama de flujo del reclutamiento, aleatorización, y seguimiento de los sujetos incluidos siguiendo las pautas del grupo CONSORT ^{210,212,213}.

Figura 8-1. Diagrama de flujo del reclutamiento, aleatorización, y seguimiento.



No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las características basales, incluyendo edad, sexo, grupo étnico (todos los pacientes caucásicos), tipo de glaucoma, agudeza visual, PIO preoperatoria, defecto de campo visual (Desviación media), OCT (espesor promedio), o el número de medicaciones hipotensoras. Los datos específicos se reflejan en la tabla 8-1.

La PIO media (\pm DE) preoperatoria basal, sin lavado de medicación hipotensora, fue de 18,9 mmHg (\pm 4,3) en el grupo Ex-PRESS y 19,0 mmHg (\pm 4,3) en el grupo EPNP ($p=0,97$).

Tabla 8-1. Características basales de los sujetos por grupo de estudio.

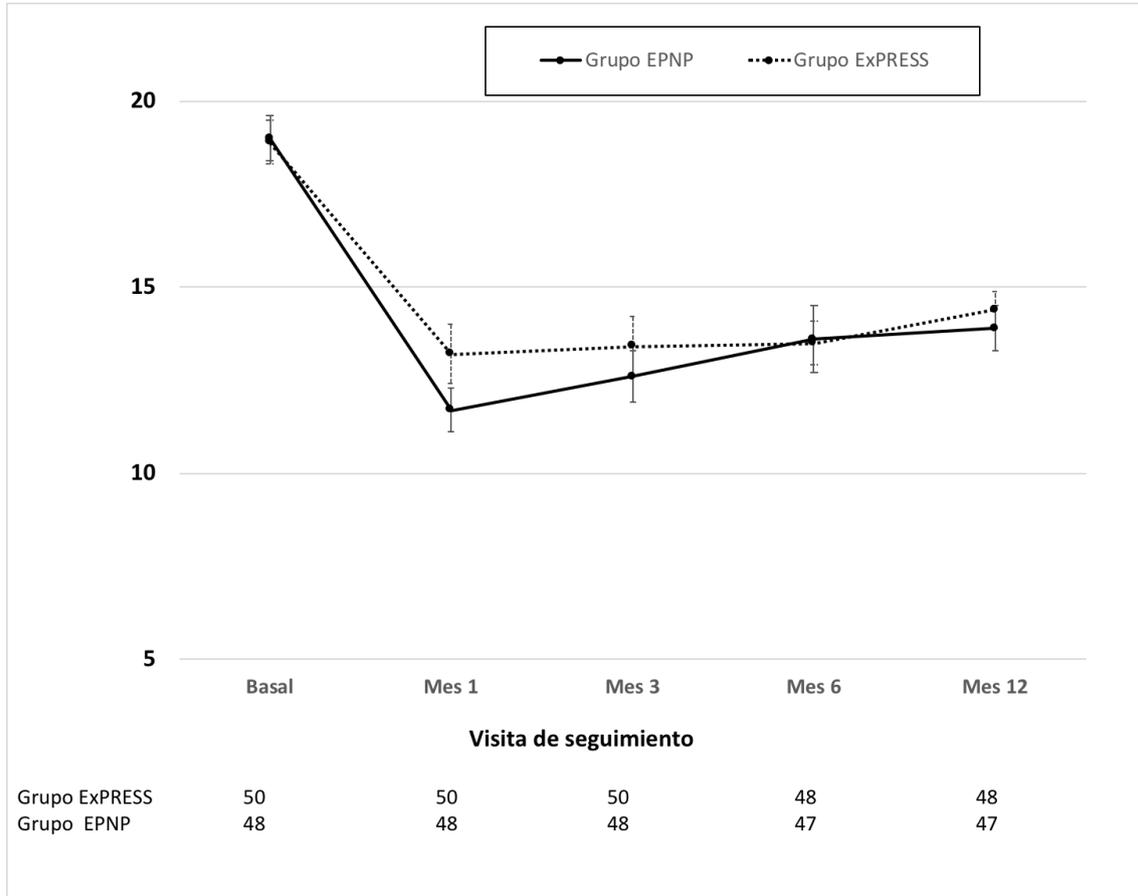
	Ex-PRESS n = 50	EPNP n = 48	p
Edad en años. Promedio (DE)	75,1 (7,34)	73,1 (8,13)	0,201
Sexo [n (%)]			
Femenino	25 (50)	25 (52,1)	0,837
Masculino	25 (50)	23 (47,9)	
Raza			
Caucásico n (%)	50 (51)	48 (49)	
Ojo, derecho/izquierdo, n (%)	20 (40) /30 (60)	21 (44) /27 (56)	0,707
Tipo de glaucoma			
GPAA. n (%)	39 (78)	42 (87,5)	0,294 ^a
PSX, n (%)	10 (20)	6 (12,5)	
Pigmentario, n (%)	1 (2)	0	
Agudeza visual (log MAR). Media (DE)	0,21 (0,71)	0,25 (0,75)	0,14
PIO basal (mmHg). Promedio (DE)	18,9 (4,3)	19,0 (4,3)	0,97
Número de fármacos hipotensores. Promedio (DE)	2,39 (1,06)	2,55 (0,99)	0,505
Paquimetría. Promedio (DE)	529 (33)	530 (40)	0,498
Contaje endotelial, Promedio (DE)	2345 (544)	2232 (592)	0,361
Duración del tratamiento médico ^b			
< 6 meses, n (%)	4 (8,3)	3 (6,3)	0,271
< 12 meses, n (%)	4 (8,3)	4 (8,3)	
< 24 meses, n (%)	5 (10,4)	1 (2,1)	
> 24 meses, n (%)	35 (72,9)	40 (83,3)	
Campo visual. Desviación media (DE)	-10,6 (6,4)	-11,2 (6,2)	0,601
OCT (Espesor promedio), Promedio (DE)	65,4 (13,3)	61,4 (9)	0,237
Diabetes, n (%)	5 (10)	8 (16,7)	0,331

EPNP= esclerectomía profunda no perforante, GPAA= Glaucoma primario de ángulo abierto
PSX= glaucoma pseudoexfoliativo. a: Caso de glaucoma pigmentario no incluido en el cálculo, b: 2 sujetos sin datos.

8.2 Presión intraocular

La PIO se redujo de manera significativa en ambos grupos en todas las visitas de seguimiento ($p < 0,05$) (Figura 8-2). PIO media (\pm DE) 13,3 (\pm 6,1) vs. 12,2 (\pm 4,4) mmHg en el mes 3 en los grupos Ex-PRESS vs EPNP respectivamente, 12,9 (\pm 3,8) mmHg vs. 12,7 (\pm 3,9) mmHg en el mes 6, y 13,9 (\pm 3,3) mmHg vs. 13,3 (\pm 3,6) mmHg en el mes 12. La tabla 8-2 muestra los valores de PIO en los sujetos con éxito total, y la tabla 8-3 muestra los valores de PIO en los sujetos con éxito parcial.

Figura 8-2. Distribución de la presión intraocular en grupo Ex-PRESS y EPNP en cirugía combinada.



Nota: Los datos se presentan como PIO media en mmHg \pm error estándar de la media. En la parte inferior se consigna el número de sujetos de cada grupo que completaron el seguimiento en cada punto de corte.

La reducción observada de la PIO respecto del preoperatorio en el grupo Ex-PRESS y EPNP fue respectivamente del 30,1% y 38,4% al mes 29,6% vs. 35,7% al mes 3, 31,7% vs 33,1% al mes 6, y 26,4% vs. 30% al mes 12 de seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ningún momento del seguimiento (Figuras 8-3 y 8-4)

Figura 8-3. Reducción de PIO postoperatoria en porcentaje % en pacientes sin tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito total) ($p>0,05$)

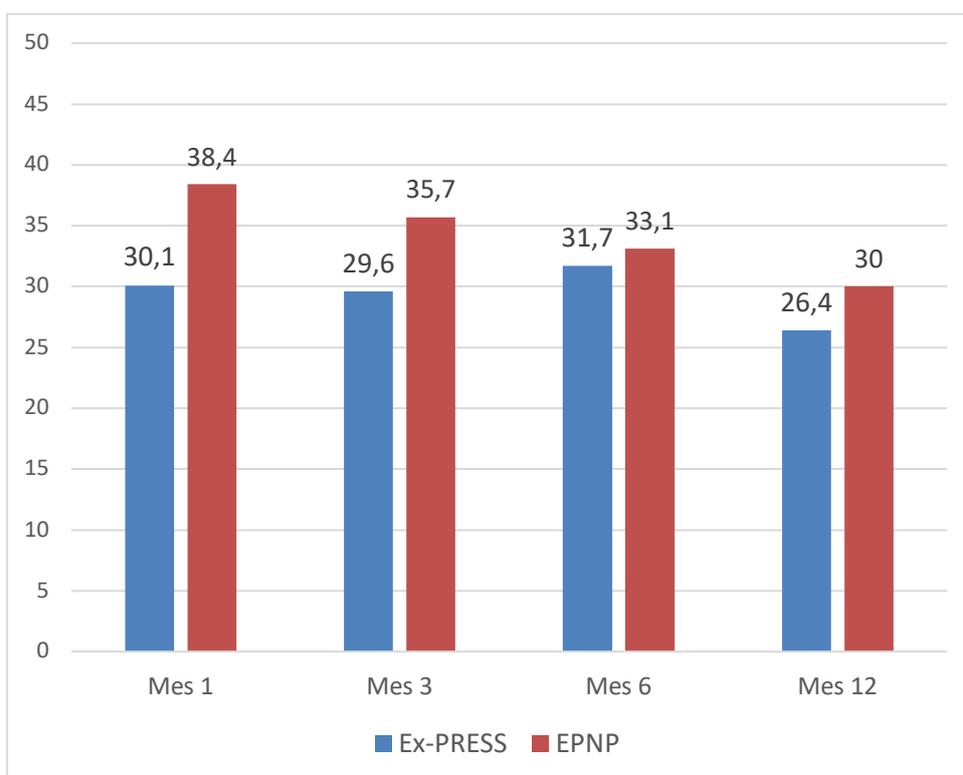


Figura 8-4. Reducción de PIO postoperatoria en porcentaje % en pacientes sin o con tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito parcial) ($p>0,05$)

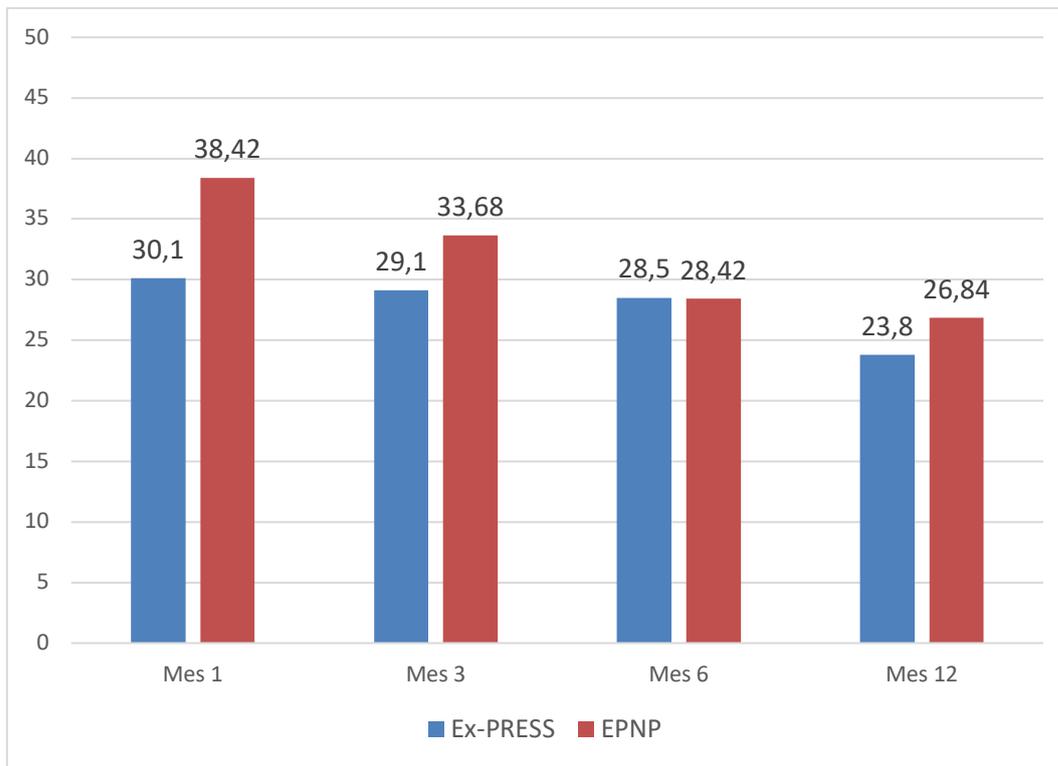


Tabla 8-2. Presión intraocular (PIO) en pacientes sin tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito total)

	Ex-PRESS n = 50		EPNP n = 48		
	Promedio	DE	Promedio	DE	p
Pre	18,9	(4,3)	19	(4,3)	0,969
Mes 1	13,2	(5,5)	11,7	(4)	0,148
Mes 3	13,3	(6,1)	12,2	(4,4)	0,33
Mes 6	12,9	(3,8)	12,7	(3,9)	0,986
Mes 12	13,9	(3,3)	13,3	(3,6)	0,378

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante

Tabla 8-3. Presión intraocular (PIO) en pacientes sin o con tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito parcial).

	Ex-PRESS n = 50		EPNP n = 48		
	Promedio	DE	Promedio	DE	p
Pre	18,9	(4,3)	19	(4,3)	0,969
Mes 1	13,2	(5,5)	11,7	(4)	0,148
Mes 3	13,4	(5,9)	12,6	(4,6)	0,47
Mes 6	13,5	(4,1)	13,6	(6)	0,948
Mes 12	14,4	(3,7)	13,9	(3,8)	0,44

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante

A los 12 meses de postoperatorio, al analizar la curva de supervivencia de Kaplan-Meier se observó una tasa de éxito total (PIO ≥ 6 y ≤ 18 mmHg sin medicación) del 75% y 80% en el grupo Ex-PRESS y EPNP respectivamente ($p=0,215$). La tasa de éxito parcial (PIO ≥ 6 y ≤ 18 mmHg sin o con medicación) fue del 83% y 89% en el grupo Ex-PRESS y EPNP respectivamente, sin que existieran diferencias significativas ($p=0,144$) entre los grupos (Figuras 8-5 y 8-6). Adicionalmente se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier obtenidas para $<$ de 15 mmHg en la que se observa una tasa de supervivencia del 55,3% y del 52,2% a los 12 meses de seguimiento ($p=0,819$) (Figuras 8-7 y 8-8).

Figura 8-5. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para PIO ≥ 6 y ≤ 18 mmHg sin medicación $p=0,215$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS

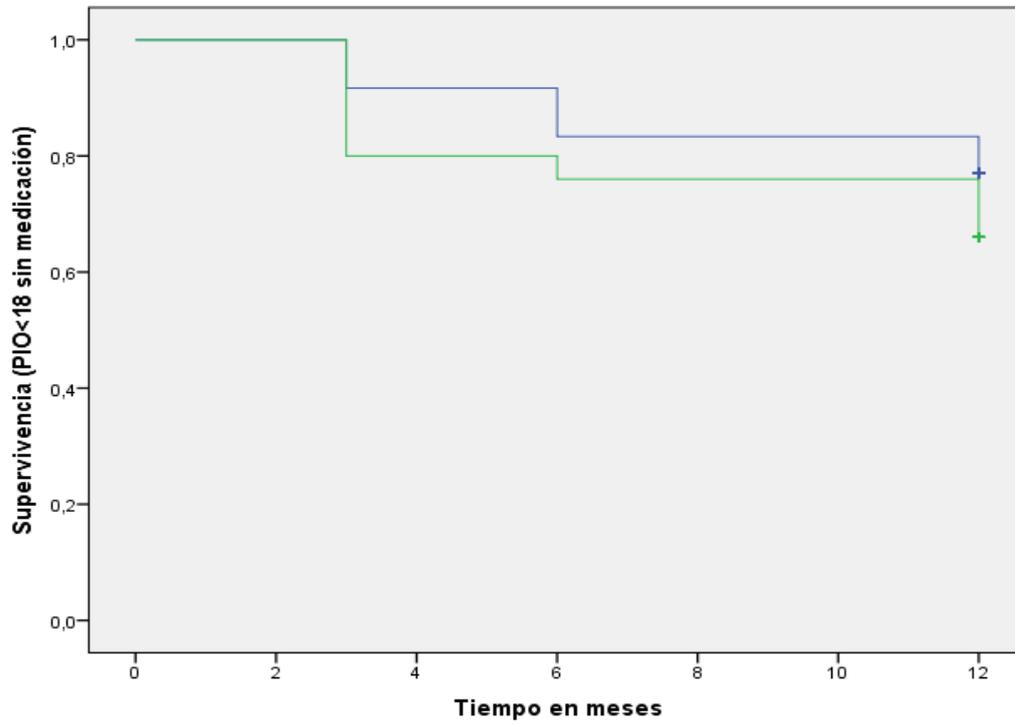


Figura 8-6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para PIO ≥ 6 y ≤ 18 mmHg sin o con medicación $p=0,144$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS

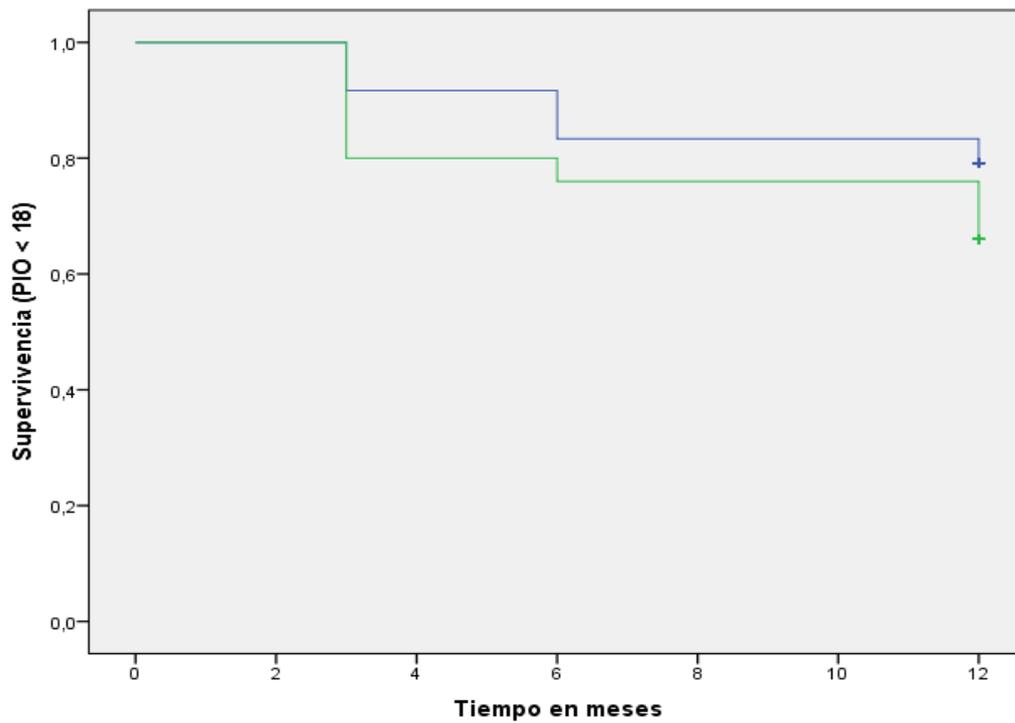


Figura 8-7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para PIO < de 15 mmHg sin medicación $p=0,819$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS

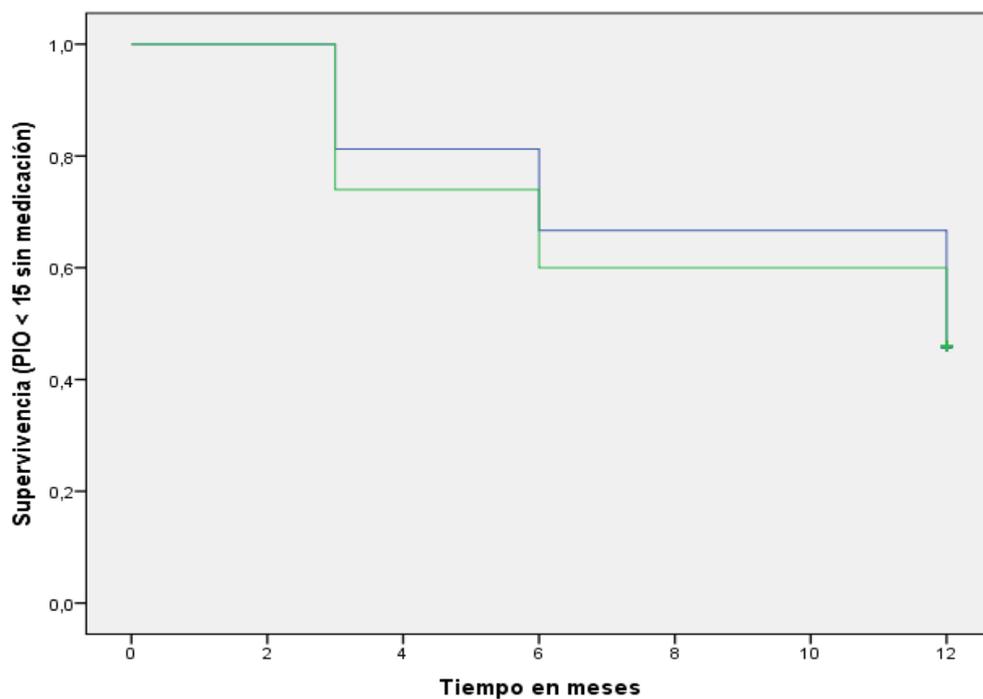
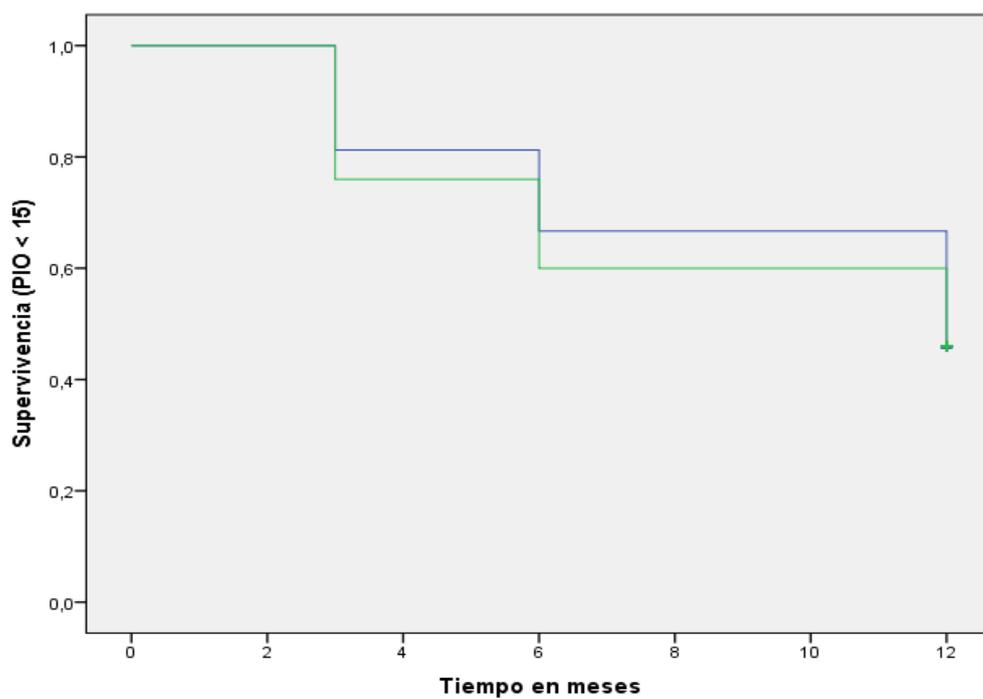


Figura 8-8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para PIO < de 15 mmHg sin o con medicación $p=0,838$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS



8.3 Número de fármacos

Se observó una disminución significativa en el número de fármacos hipotensores necesarios tras la intervención comparado con la visita basal en ambos grupos ($p < 0,001$), y no se observaron diferencias significativas entre los grupos en ningún momento del seguimiento (Tabla 8-4). En la visita preoperatoria, el número medio de fármacos (\pm DE) fue de 2,39 (\pm 1,06) en el grupo Ex-PRESS y 2,55 (\pm 0,99) en el grupo EPNP ($p = 0,505$). A los 12 meses de seguimiento, en el grupo Ex-PRESS fue necesario un promedio de 0,2 (\pm 0,55) fármacos, comparado con 0,17 (\pm 0,44) fármacos para el grupo EPNP ($p = 1,00$). En términos porcentuales la reducción de medicación fue del 91,6 y 92,1 % en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente.

Tabla 8-4. Número de fármacos hipotensores en el preoperatorio y al mes 12 de seguimiento.

	Ex-PRESS n=50		EPNP n=48		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	
Basal	2,39	(\pm 1,06)	2,55	(\pm 0,99)	0,505 ^a
Mes 12	0,2	(\pm 0,44)	0,2	(\pm 0,55)	1 ^a
p	<0,001 ^b		<0,001 ^b		

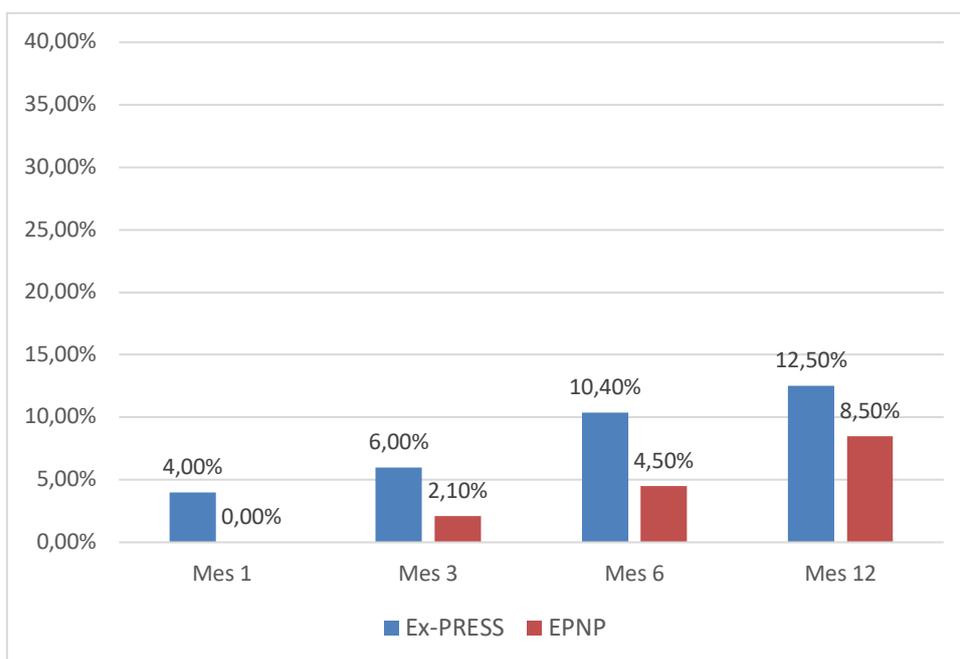
a: Test Mann Whitney, b: Test de Wilcoxon

A los 12 meses de seguimiento el 12,5% (6 sujetos) del grupo Ex-PRESS y el 8,5% (4 sujetos) del grupo EPNP estaban con tratamiento hipotensor. En la tabla 8-5 y en la figura 8-9 se observan los pacientes con medicación a lo largo del seguimiento postoperatorio. No se encontraron diferencias significativas a los 12 meses de seguimiento entre ambos grupos ($p=0,52$).

Tabla 8-5. Número de pacientes con mediación hipotensora durante el seguimiento por grupos

	Ex-PRESS	EPNP
Mes 1	2	0
Mes 3	3	1
Mes 6	5	1
Mes 12	6	4

Figura 8-9. Porcentaje de pacientes con medicación hipotensora por grupos



8.4 Complicaciones

La tabla 8-6 muestra las complicaciones postoperatorias observadas durante el seguimiento en todas las visitas tras la intervención. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones entre ambos grupos, excepto para la filtración (Seidel) conjuntival precoz autolimitada que fue más frecuente en el grupo Ex-PRESS, 9 casos (18%), mientras que no se observó ningún caso en el grupo EPNP ($p=0,002$). Ocho de los nueve casos se produjeron en los primeros siete días de seguimiento y solo uno en la segunda semana. Se realizó inicialmente tratamiento conservador a criterio del investigador (reducción temporal de la frecuencia de instilación del corticoide y/o prolongación del tratamiento antibiótico tópico y/u oclusión compresiva). Observándose una resolución del Seidel en ocho sujetos y sólo un caso necesitó re-sutura de la conjuntiva para resolver la fuga precoz.

Un evento muy frecuente, pero sin diferencias significativas en ambos grupos fue la sensación de cuerpo extraño. Veintidós sujetos (44%) en el grupo Ex-PRESS y 20 sujetos (42%) en el grupo EPNP ($p=0,82$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el número total de complicaciones entre grupos, 66 en 35 sujetos vs 39 en 23 sujetos en Ex-PRESS y EPNP respectivamente ($p=0,02$). No hubo diferencias significativas entre grupos al comparar sujetos con una complicación, 22 vs 14 en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente ($p=0,12$), ni al comparar sujetos con más de una complicación, 13 vs 9 en lo grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente ($p=0,38$)

Tabla 8-6. Complicaciones postoperatorias en grupos Ex-PRESS y EPNP en cirugía combinada, riesgo relativo y comparación estadística.

Complicaciones	Ex-PRESS (n=50)		EPNP (n=48)		RR	95% CI	P
	n	%	n	%			
Ampolla avascular	1	2	0	0	---	---	1
Agujero macular	1	2	0	0	---	---	1
AV Pérdida de >2 líneas ^a	10	20	6	12,5	1,6	(0,63 - 4,06)	0,315
Cámara anterior estrecha	6	12	2	4,2	2,88	(0,61 - 13,58)	0,269
Corectopia	0	0	3	6,25	0	---	0,114
Desprendimiento coroideo	1	2	1	2,1	0,96	(0,06 - 14,92)	1
Edema corneal	5	10	6	12,5	0,8	(0,26 - 2,45)	0,699
Edema macular quístico	2	4	1	2,1	1,92	(0,18 - 20,49)	1
Erosión corneal	0	0	1	2,1	0	----	0,49
Fibrosis de la ampolla	2	4	0	0	---	---	0,495
Hemorragia subconjuntival	1	2	1	2,1	---	---	1
Hipotonía > 1 mes	1	2	0	0	---	---	1
Hipotonía transitoria	17	34	12	25	1,36	(0,73 - 2,54)	0,33
Incarceración del iris	0	0	1	2,1	0	----	0,49
LIO con fibrina	0	0	1	2,1	0	----	0,49
Maculopatía hipotónica	1	2	0	0	---	---	1
Membrana epirretiniana	1	2	0	0	---	---	1
Obstrucción del implante	1	2	0	0	---	---	1
Opacificación cápsula posterior	1	2	0	0	---	---	1
Pliegues Descemet	2	4	1	2,1	1,92	(0,18 - 20,49)	1
Quiste de Tenon	2	4	1	2,1	1,92	(0,18 - 20,49)	1
Fuga conjuntival (Seidel)	9	18	0	0	---	---	0,002
Sinequias iris	0	0	1	2,1	0	----	0,49
Tyndall hemático	1	2	0	0	---	---	1
Uveítis postoperatoria	1	2	0	0	---	----	1
Vítreo en cámara anterior	0	0	1	2,1	0	----	0,49
Sujetos con una complicación (%)	22	(44)	14	(29,2)			0,12
Sujetos > 1 complicación (%)	13	(26)	9	(18,8)			0,38
Número total de complicaciones	66	35 sujetos	39	23 sujetos			0,02

EPNP= Esclerectomía profunda no perforante, a: medición de AV de Snellen

8.5 Intervenciones en el postoperatorio

En ambos grupos se indicaron tratamientos y manipulaciones durante el período de seguimiento según fue necesario, a criterio del investigador (Tabla 8-7).

Según lo esperado, hubo diferencias significativas en la goniopunción $n=0$ vs. $n=17$ (31,2%) en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente ($p<0,01$), y en las suturo lisis con láser, que se realizó en $n=19$ (38%) vs. $n=2$ (4,17%) en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente ($p<0,01$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la aplicación de 5 Fluorouracilo, Mitomicina C, ni en la frecuencia de realización de needling.

Tabla 8-7. Intervenciones postoperatorias en grupos Ex-PRESS ($n=50$) y EPNP ($n=48$) en cirugía combinada durante 1 año de seguimiento

	Ex-PRESS			EPNP			P ^c	RR	95% CI
	Número interv. ^a	Número Sujetos ^b	%	Número interv. ^a	Número Sujetos ^b	%			
5 Fluorouracilo	15	8	(16,0)	3	3	(6,25)	0,20	2,56	(0,72-9,08)
Goniopunción	0	0	(0,0)	17	15	(31,2)	<0,001		
Mitomicina C	1	1	(2,0)	0	0	(0,0)	1		
Needling	12	9	(18,0)	4	4	(8,33)	0,16	2,16	(0,71-6,54)
Suturo lisis	31	19	(38,0)	2	2	(4,17)	<0,001	9,12	(2,24-37,06)
Número total de intervenciones	59	37	(74)	26	24	(50)	0,01		
Pacientes con una intervención	5			10			0,13		
Pacientes con mas de una intervención	11			7			0,34		

EPNP= Esclerectomía profunda no perforante. a: Número de intervenciones, b: número de sujetos que tuvieron la intervención, c: Test Chi cuadrado

8.6 Agudeza visual

Las tablas 8-8 y 8-9 muestran la agudeza visual pre y postoperatoria en log MAR y Snellen en ambos grupos. La agudeza visual fue similar en los grupos Ex-PRESS y EPNP (\pm DE), siendo 0,21 (\pm 0,71) y 0,25 (\pm 0,75) en el preoperatorio ($p=0,14$), y 0,08 (\pm 0,75) y 0,121 (\pm 0,67) a los 12 meses tras la intervención ($p=0,134$) respectivamente. Comparado con la visita basal, la agudeza visual disminuyó, sin diferencias significativas, en la semana 1 del postoperatorio en ambos grupos ($p= >0,05$), y mejoró en ambos grupos al mes 3 y 12 del seguimiento ($p=<0,01$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en ningún punto del período de seguimiento.

Tabla 8-8. Agudeza visual en logMAR y desviación estándar (\pm DE) en grupo Ex-PRESS y EPNP. Comparación entre grupos test de Mann-Whitney.

	Ex-PRESS		EPNP		Comparación
	logMAR	DS	logMAR	DS	p
Pre	0,213	0,710	0,259	0,752	0,140
Semana 1	0,292	0,607	0,303	0,635	0,911
Mes 1	0,174	0,662	0,167	0,658	0,536
Mes 3	0,100	0,735	0,125	0,654	0,400
Mes 12	0,080	0,757	0,121	0,674	0,134

Tabla 8-9. Agudeza visual en Snellen y desviación estándar (\pm DE) en grupo Ex-PRESS y EPNP. Comparación entre grupos test de Mann-Whitney.

	Ex-PRESS		EPNP		p
	Media	DS	Media	DS	
Pre	0,61	0,20	0,55	0,18	0,140
Semana 1	0,51	0,25	0,50	0,23	0,911
Mes 1	0,67	0,22	0,68	0,22	0,536
Mes 3	0,79	0,18	0,75	0,22	0,400
Mes 12	0,83	0,17	0,76	0,21	0,134

8.7 Campo visual

Se utilizó la escala funcional definida por Hodapp-Parrish-Anderson para definir la gravedad del glaucoma⁶⁷. Los sujetos con una desviación media en decibelios dB (DM) menor de -6 dB fueron definidos como glaucoma leve, DM entre -6dB y -12 dB glaucoma moderado, y aquellos con mas de -12 dB de DM como afectación severa del campo visual.

Fue posible obtener campos visuales fiables en 84 pacientes en la visita basal y al mes 12 del seguimiento; 41 y 43 sujetos en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente. La DM (\pm DE) observada en los grupos Ex-PRESS y EPNP fue de -10,6 (\pm 6,4) dB y -11,2 (\pm 6,2) dB respectivamente en la visita preoperatoria, y -10,2 (\pm 6,2) dB y -10,6 (\pm 5,9) dB en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente al mes 12 de seguimiento (Tablas 8-10 y 8-11).

En el control preoperatorio, el grado de afectación campimétrica (Tabla 8-12 y figura 8-10) fue leve en n=12 (29,3%), moderado en n=14 (34,1%) y severo n=15 (36,6%) en el grupo Ex-PRESS, y leve en n=8 (18,6%), moderado n=15 (34,9%) y severo en n=20 (46,5%) del grupo EPNP. A los 12 meses de seguimiento la afectación campimétrica fue leve n=16 (39%), moderada en n=10 (24,4%) y severa en n=15 (36,6%) en el grupo Ex-PRESS, y leve n=11 (25,6%), moderada n=14 (32,6%) y severa en n=18 (41,9%). Se observó que algunos sujetos n=18 (43%) y n=19 (44%) de los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente, mejoraron su DM en al menos 1 dB al mes 12 de seguimiento comparado con el campo visual basal, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mejoría promedio del DM (\pm DE) fue de 0,42 (\pm 2,59) dB y 0,61 (\pm 2,62) en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente. Al comparar el DM entre ambos grupos en la visita basal y al mes 12 de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Al final del seguimiento se observó que el 80,5 y 76,4% de los sujetos se mantuvieron estables (cambio de MD menos de $\pm 1,5$ dB) o mejoraron (MD mejoró al menos 1,5dB tras cirugía) el MD en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente, y un 19,5% y un 23,2% de los pacientes evidenciaron un empeoramiento (MD empeoró al menos 1,5dB tras la cirugía) del MD respecto del CV basal en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente. No observaron diferencias significativas entre grupos ($p=0,67$).

Tabla 8-10. Campimetría en ambos grupos, desviación media en dB con desviación estándar (\pm DE).

	Ex-PRESS		EPNP	
	DM	DE	DM	DE
Pre	-10,6	6,4	-11,2	6,2
Mes 12	-10,2	6,2	-10,6	5,9

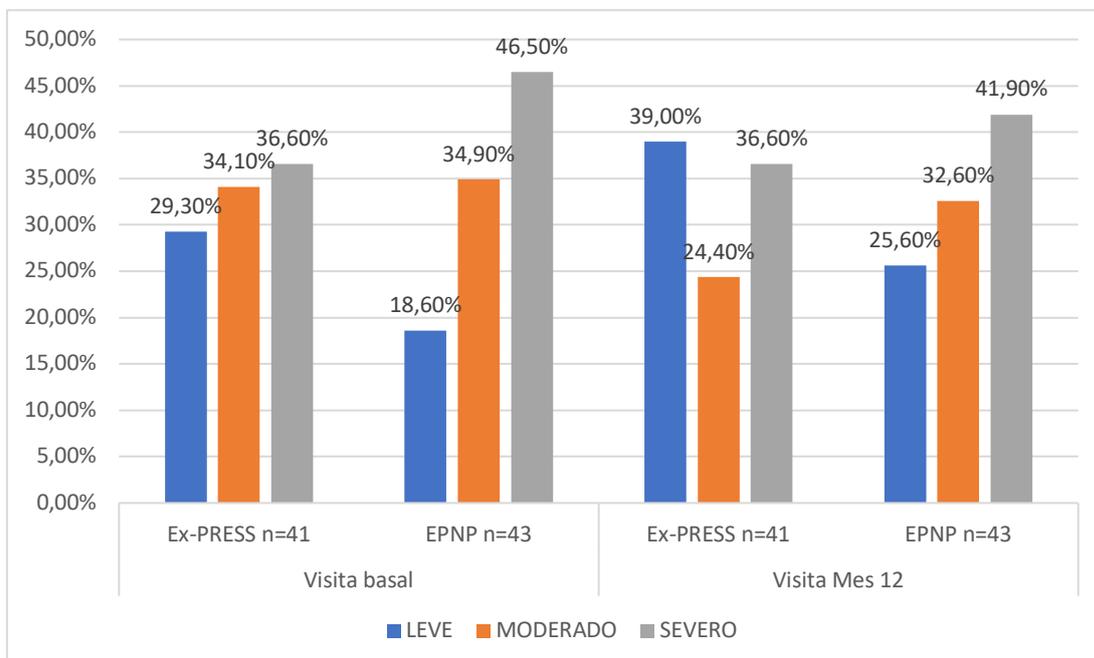
Tabla 8-11. Análisis de diferencias en valores de desviación media de campimetría, mes 12 vs mes 1 por grupos y entre grupos.

Comparación	p	Test
EPNP (12 vs PRE)	0,185	Wilcoxon
EXPRESS (12 vs PRE)	0,164	Wilcoxon
PRE (EXPRESS VS EPNP)	0,601	Mann-Whitney
M12 (EXPRESS vs PNP)	0,561	Mann-Whitney

Tabla 8-12. Número y porcentaje de pacientes clasificados según criterios Hodapp-Harris en visita basal y al mes 12 de seguimiento.

Visita basal						
	LEVE		MODERADO		SEVERO	
Ex-PRESS n=41	12	29,30%	14	34,10%	15	36,60%
EPNP n=43	8	18,60%	15	34,90%	20	46,50%
Visita mes 12						
	LEVE		MODERADO		SEVERO	
Ex-PRESS n=41	16	39,00%	10	24,40%	15	36,60%
EPNP n=43	11	25,60%	14	32,60%	18	41,90%

Figura 8-10. Distribución de sujetos según campimetría (Hodapp) en visita basal y al mes 12 de seguimiento.



8.8 OCT

El espesor medio de la capa de fibras nerviosas (\pm DE) con OCT fue 65,4 (\pm 13,3) y 61,4 (\pm 9) micras en la visita basal, y 65,6 (\pm 10,9) y 61,6 (\pm 8,6) micras al mes 12 de seguimiento para los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en el mismo grupo en las medidas realizadas antes de la intervención y al mes 12 del seguimiento (Tablas 8-13 y 8-14).

Tabla 8-13. Capa de fibras nerviosas promedio en micras por grupos con desviación estándar (\pm DE).

OCT	Ex-PRESS		EPNP	
	micras (media)	DE	micras (media)	DE
Pre	65,4	13,3	61,4	9
Mes 12	65,6	10,9	61,6	8,6

Tabla 8-14. Análisis de diferencias en valores de desviación media de capa de fibras nerviosas (RNFL) OCT, mes 12 vs mes 1 por grupos y entre grupos.

Comparación	p	Test
EPNP (12 vs PRE)	0,62	Wilcoxon
Ex-PRESS (12 vs PRE)	0,845	Wilcoxon
PRE (Ex-PRESS VS EPNP)	0,237	Mann-Whitney
M12 (Ex-PRESS vs EPNP)	0,12	Mann-Whitney

8.9 Paquimetría y conteo endotelial

Los valores de paquimetría promedio observados en la visita basal fue muy similar en ambos grupos, 529 vs 530 micras en Ex-PRESS y EPNP, respectivamente.

La tabla 8-15 muestra los conteos endoteliales en la visita basal, al mes 3 y al mes 12 de seguimiento. Se observó una reducción significativa del número de células endoteliales en ambos grupos, 12,5% y 10,2% de pérdida de células endoteliales en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente al mes 12 del seguimiento. La reducción fue significativa comparada con la medición basal intragrupo ($p=0,001$ y $p=0,003$ respectivamente), pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos estudiados en ningún momento del período de seguimiento (Tabla 8-16).

Tabla 8-15. Contaje endotelial, media y desviación estándar (\pm DE), en grupo Ex-PRESS y EPNP en visita basal, al mes 3 y mes 12 de seguimiento.

	Ex-PRESS n = 50		EPNP n = 48			p ^a
	Media	DE	Media	DE	95% CI	
Preoperatorio	2345	544	2232	592	(80,09-145,91)	0,36
Mes 3 (cel. x mm ²)	2148	586	2049	529	(66,68-131,32)	0,47
(% of pérdida)	(8,4%)		(8,19%)			
Mes 12 (cel. x mm ²)	2051	524	2004	442	(18,94-75,06)	0,68
(% of pérdida)	(12,5%)		(10,2%)			

EPNP= Esclerectomía profunda no perforante, a: Test de Student

Tabla 8-16. Comparación estadística de contaje endotelial entre grupos Ex-PRESS y EPNP con intervalo de confianza del 95% (IC).

		Ex-PRESS	EPNP
Comparación Mes 3 vs Pre	p-valor	0,092	0,003
t-Student	IC (dif.)	(-220,0 - 17,6)	(-395,5 - -91,6)
Comparación Mes 12 vs Pre	p-valor	0,001	0,107
t-Student	IC (dif.)	(-318,5 - 87,7)	(-260,1 - 26,7)
Comparación Mes 12 vs Mes 3	p-valor	0,378	0,395
t-Student	IC (dif.)	(-225,1 - 88,5)	(-55,6 - 136,0)

8.10 Duración de la cirugía

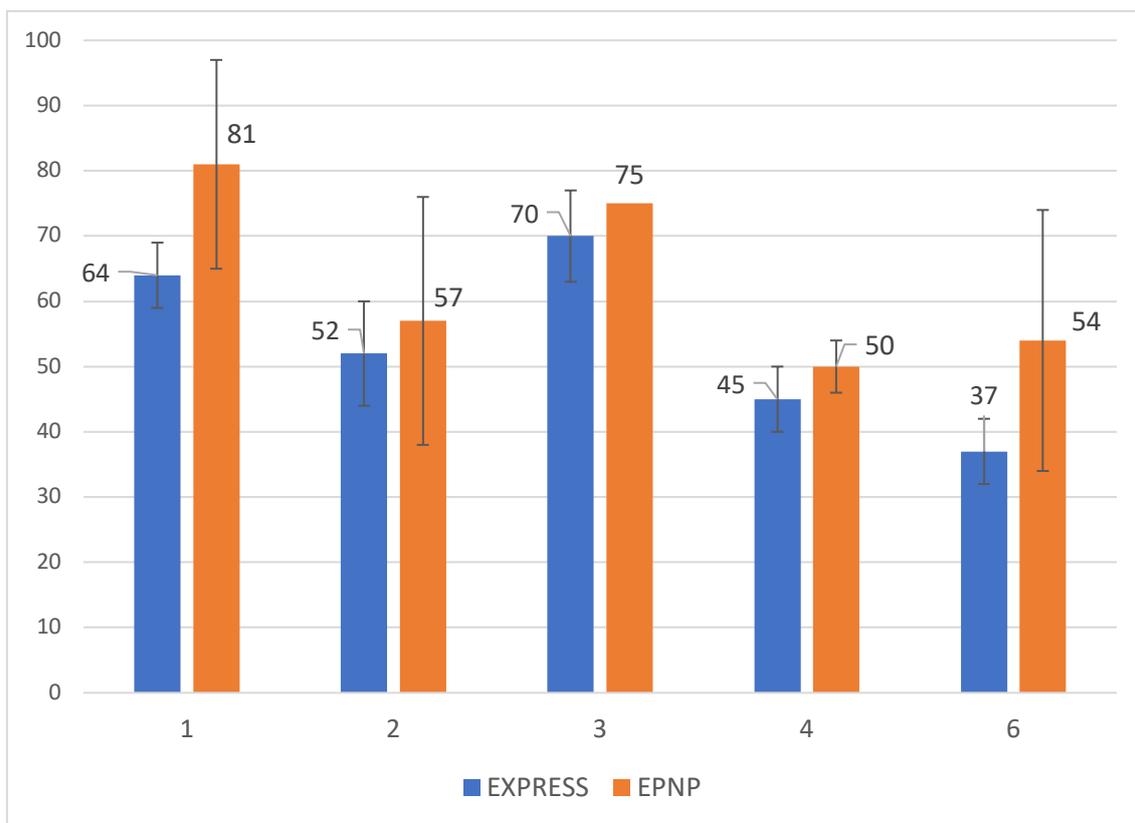
Se obtuvieron los tiempos de cirugía en cinco de los seis centros participantes. Se observaron diferencias significativas en el tiempo medio de cirugía (\pm DE) que fue de 52,6 (\pm 13,6) minutos en el grupo Ex-PRESS y de 63,3 (\pm 19,4) en el grupo EPNP ($p=0,01$). El rango de tiempo fue de 30 a 75 minutos en Ex-PRESS y de 31 a 109 minutos en el grupo EPNP.

En la Tabla 8-17 y en la figura 8-11 se observan los tiempos quirúrgicos en cada centro según la técnica realizada.

Tabla 8-17. Duración de la cirugía por centro investigador y según técnica.

Centro	Duración de la intervención en minutos					
	EXPRESS minutos	Rango	casos	EPNP minutos	Rango	casos
1	64	(58-70)	7	81	(56-109)	15
2	52	(40-65)	8	57	(40-90)	9
3	70	(60-75)	8	75		1
4	45	(35-50)	9	50	(42-55)	14
6	37	(30-43)	6	54	(31-70)	2

Figura 8-11. Tiempo medio de cirugía en minutos con desvío estándar por centro y técnica.



Centro 3: grupo EPNP sin Desvío estándar. Un solo caso incluido.

8.11 Valoración de la ampolla de filtración

Las tablas 8-18 y 8-19 muestran los parámetros de la ampolla de filtración evaluados al mes 1 y mes 12 de seguimiento postoperatorio siguiendo el protocolo de valoración de ampolla de Moorfields en cada grupo de estudio.

En las figuras 8-12 y 8-13 se comparan los parámetros valorados entre grupos al mes 1 y mes 12 de seguimiento en cada grupo.

En la tabla 8-20 se observa la comparación entre grupos y en cada grupo (valores de p) entre el mes 1 y el mes 12 de seguimiento.

En la figura 8-14 se comparan los cambios en los parámetros valorados entre el mes 1 y el mes 12 de seguimiento en términos porcentuales

Tabla 8-18. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 1 y mes 12 de seguimiento en grupo Ex-PRESS.

Ex-PRESS	Mes 1		Mes 12		p*
	Media	DE	Media	DE	
Área central (1-5)	2,95	1,0	2,42	0,9	0,014
Área máxima (1-5)	3,16	0,9	3,09	1,1	0,735
Altura (1-4)	2,3	0,7	1,88	0,9	0,034
Vascularización central (1-5)	2,16	1,0	1,56	0,5	0,005
Vascularización máxima (1-5)	2,35	0,9	1,84	0,4	0,005
Vascularización no ampolla (1-5)	1,86	1,0	1,6	0,6	0,128

DE (Desviación estándar), * Test estadístico

Tabla 8-19. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 1 y mes 12 de seguimiento en grupo EPNP.

EPNP	Mes 1		Mes 12		p*
	Media	DE	Media	DE	
Área central (1-5)	2,84	0,9	2,77	0,9	0,612
Área máxima (1-5)	3,52	0,8	3,55	1,1	0,859
Altura (1-4)	2,19	0,5	2,03	0,9	0,251
Vascularización central (1-5)	1,81	0,7	1,39	0,5	0,02
Vascularización periférica (1-5)	2,1	0,8	1,81	0,7	0,109
Vascularización no ampolla (1-5)	1,52	0,7	1,5	0,6	0,763

DE (Desviación estándar), * Test estadístico

Figura 8-12. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 1 comparando grupos.

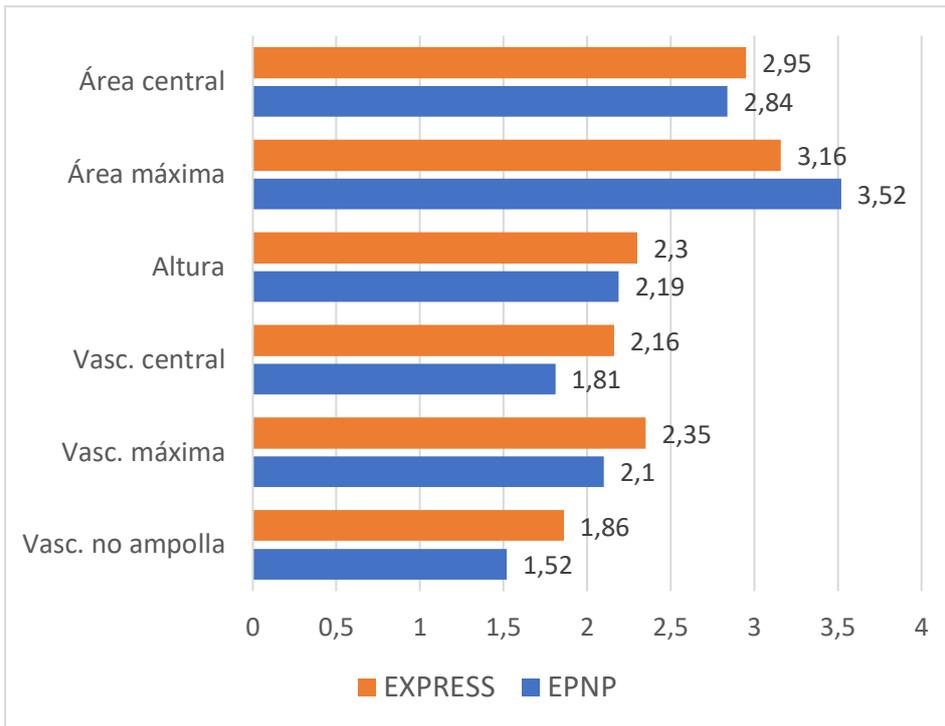


Figura 8-13. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 12 comparando grupos.

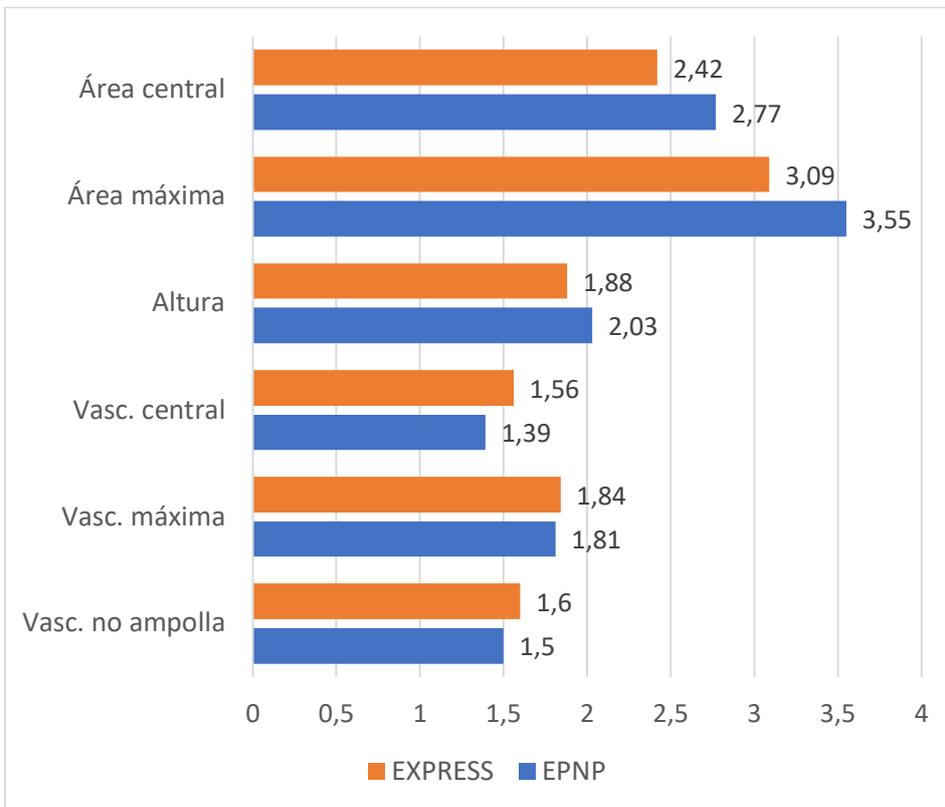
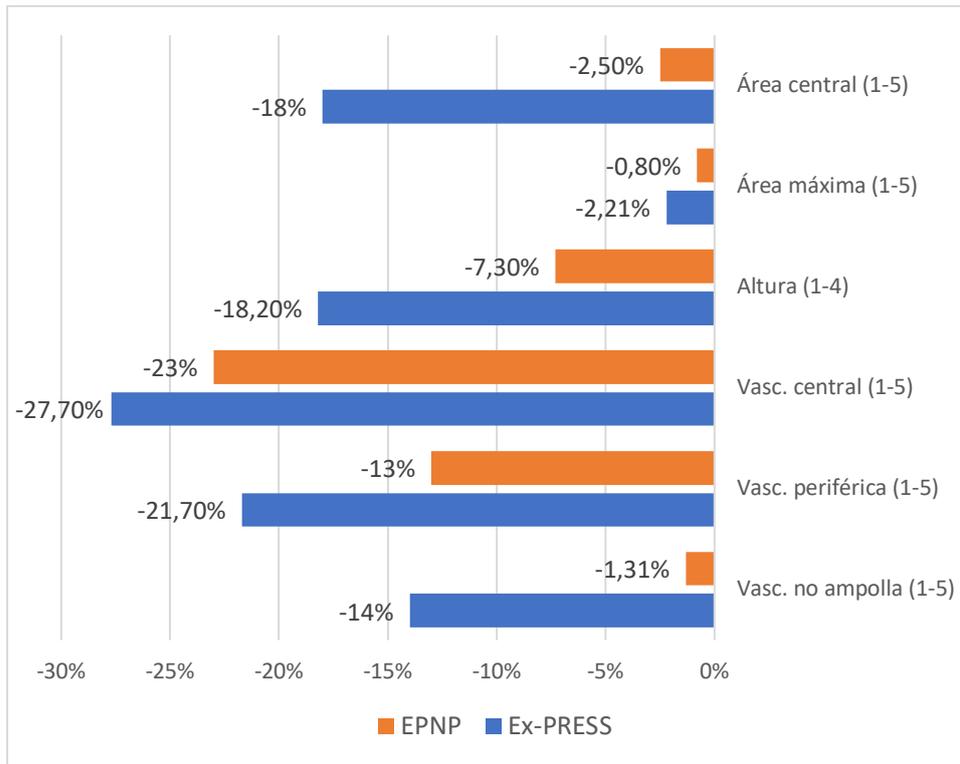


Tabla 8-20. Comparación entre grupos y en cada grupo (valores de p) entre el mes 1 y el mes 12 de seguimiento.

	Ex-PRESS vs EPNP (p)	Ex-PRESS vs EPNP (p)	Ex-PRESS (p)	EPNP (p)
	Mes 1	Mes 12	Mes 1 vs Mes 12	Mes 1 vs Mes 12
Área central	0,567	0,311	0,014	0,612
Área máxima	0,164	0,153	0,735	0,859
Altura	0,523	0,335	0,034	0,251
Vascularización central	0,15	0,19	0,005	0,02
Vascularización periférica	0,271	0,553	0,005	0,109
Vascularización no ampolla	0,188	0,435	0,128	0,763
Test	Mann-Whitney	Mann-Whitney	Wilcoxon	Wilcoxon

Figura 8-14. Cambio de parámetros ampolla de filtración por grupos, Mes 1 vs Mes 12 en porcentajes.



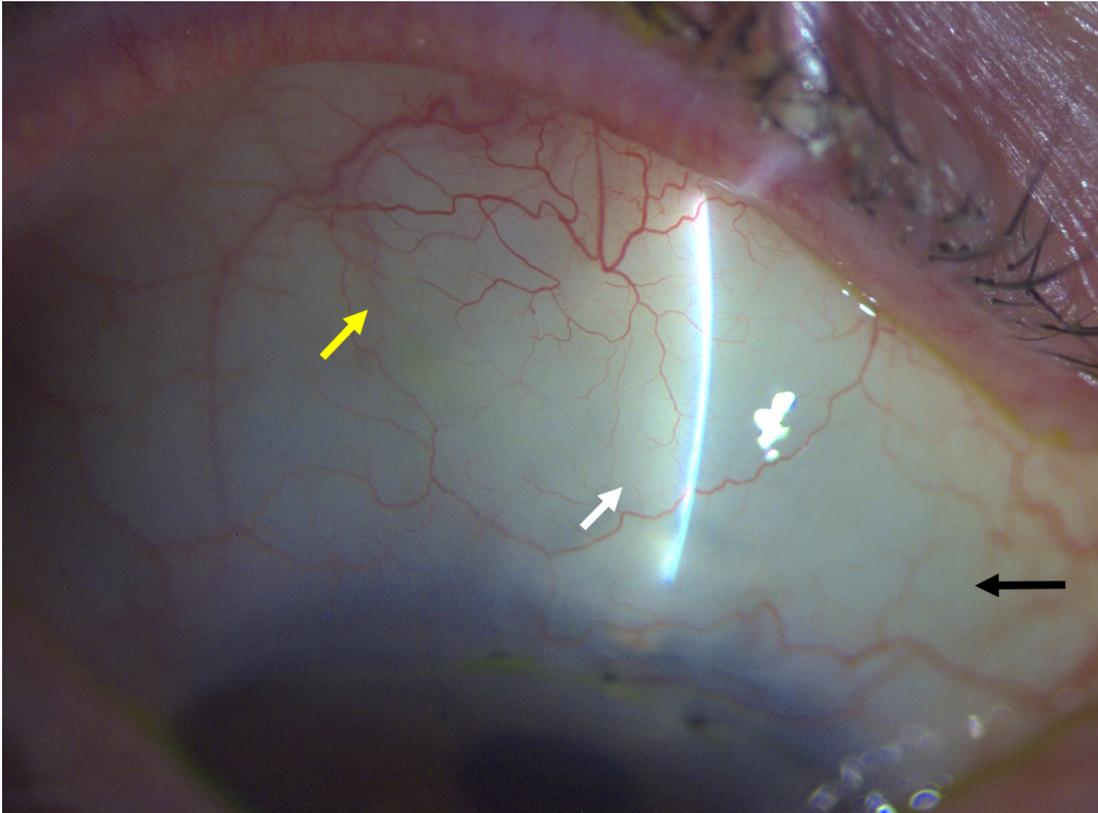
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre los grupos Ex-PRESS y EPNP en ninguno de los parámetros valorados al mes 1 y 12 de seguimiento postoperatorio. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en el aspecto de las ampollas a lo largo del estudio:

- La vascularización del área central en el grupo EPNP disminuyó de manera significativa de $1,8 (\pm 0,7)$ en el mes 1 de seguimiento a $1,3 (\pm 0,5)$ en el mes 12 ($p=0,02$).
- El área central en el grupo Ex-PRESS disminuyó significativamente de $2,9 (\pm 1,1)$ en el mes 1 de seguimiento a $2,4 (\pm 0,9)$ al mes 12 ($p=0,014$).
- La altura de la ampolla en el grupo Ex-PRESS se redujo de manera significativa de $2,3 (\pm 0,7)$ al mes 1 de seguimiento a $1,8 (\pm 0,9)$ al mes 12 ($p=0,034$).
- La vascularización de la ampolla en el grupo Ex-PRESS disminuyó de manera significativa tanto en el área central como en el área máxima al comparar el mes 1 con el mes 12 de seguimiento ($p=0,005$).

- El área máxima de la ampolla se correlacionó de manera inversa ($r = -0,39$; $p = 0,03$) con la presión intraocular en el grupo EPNP al mes 1 de seguimiento. Es decir, a mayor área menor es la PIO y viceversa.
- Se observó una relación directa entre la vascularización del área central observada al mes 1 en el grupo Ex-PRESS con valores elevados de PIO al mes 1 ($r = 0,39$; $p = 0,01$). Es decir, a mayor hiperemia mayor es la PIO.
- Se observó una relación directa entre la vascularización del área central ($r = 0,56$; $p < 0,001$) y de la vascularización máxima de la ampolla ($r = 0,378$; $p = 0,012$) al mes 1 de seguimiento, con PIO más elevada al mes 12 de seguimiento en el grupo Ex-PRESS.

En resumen, el aspecto de la ampolla no fue significativamente diferente entre ambos grupos en la valoración al mes 12 de postoperatorio, sin embargo, se observaron cambios en la apariencia de la ampolla de filtración durante el seguimiento, cambios que fueron más evidentes en las ampollas del grupo de Ex-PRESS. Se observó una relación directa entre el grado de vascularización al mes 1 y la PIO al mes 12 en el grupo Ex-PRESS. Las imágenes 8-1 y 8-2 muestran dos ejemplos de ampollas de filtración con su graduación.

Imagen 8-1. Ampolla de buen pronóstico



Área central: 3

Área máxima: 3

Altura: 2

Vascularización central: 2

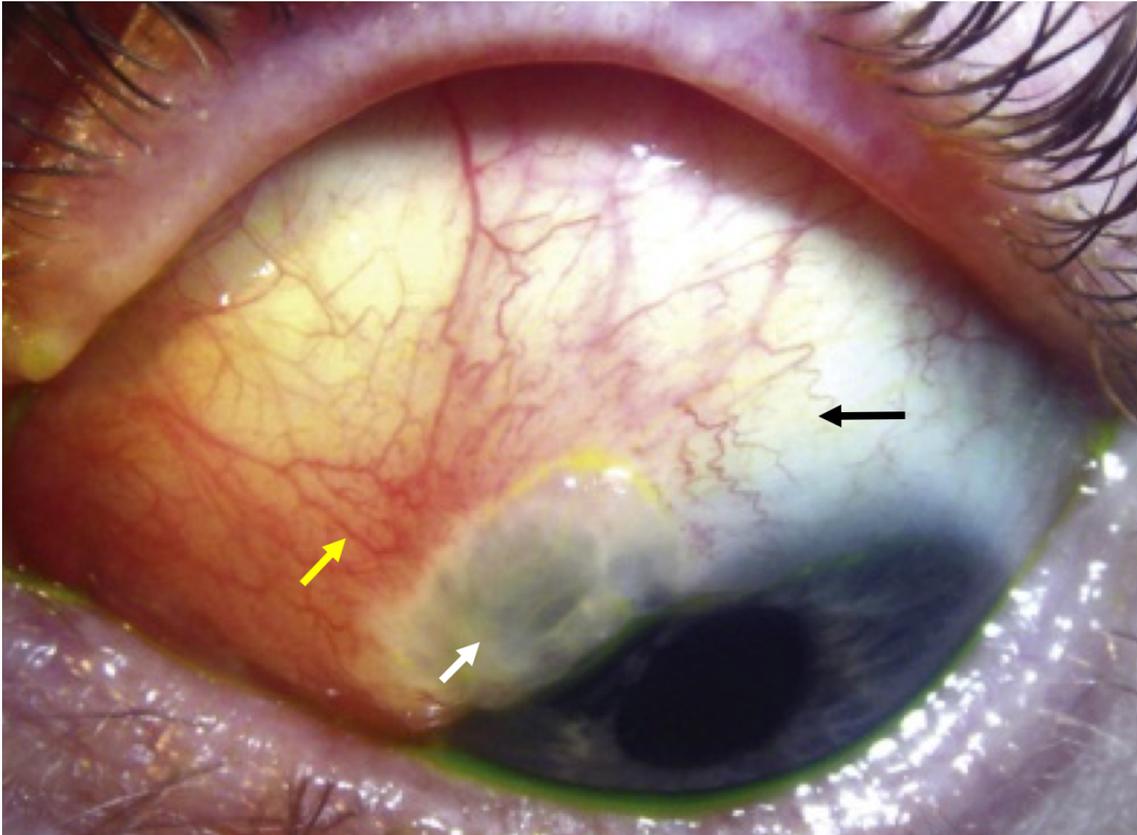
Vascularización máxima: 2

Vascularización fuera de ampolla: 2

1a (3), 1b (3), 2 (2), 3 a, b (2) 3c 2

Flecha blanca: zona de valoración de área y vascularización central, Flecha amarilla: zona valoración de área y vascularización máxima, flecha negra: zona de valoración de vascularización de zona no ampolla.

Imagen 8-2. Ampolla con mal pronóstico



Área central: 2
Área máxima: 2
Altura: 1

Vascularización central: 0
Vascularización máxima: 5

Vascularización fuera de ampolla: 2
1a (2), 1b (2), 2 (1), 3 a (0) 3b (5) 3c 2

Flecha blanca: zona de valoración de área y vascularización central, Flecha amarilla: zona valoración de área y vascularización máxima, flecha negra: zona de valoración de vascularización de zona no ampolla.

8.12 Resultados de la monitorización

Se realizaron monitorizaciones en los centros participantes, de inicio, de seguimiento y de cierre. Durante las mismas se identificaron errores no significativos en la cumplimentación de los CRD que generaron un número variable de consultas por monitorización que fueron resueltas por los investigadores principales. Ninguna de ellas se estima que hayan podido influir en los resultados del estudio.

En dos casos se observó una desviación de protocolo en las que los pacientes aleatorizados ICR009 e ICR053 decidieron no participar del estudio cuando ya se encontraban en el quirófano. Esto no afectó la significación del estudio en tanto que se cumplieron los requisitos estadísticos de número de sujetos incluidos. Ver también diagrama de flujo según recomendaciones grupo CONSORT (Figura 8-1, página 157).

No se observó ninguna desviación de protocolo relacionada con la aplicación del tratamiento quirúrgico o médico.

La tabla 8-21 resume los datos del reporte de visita de cierre de monitorización por centro participante. El estudio se planteó como competitivo por lo que el número de sujetos reclutados varía de un centro a otro.

Tabla 8-21. Resumen datos visita monitorización de cierre por centro participante

CENTRO	Numero de sujetos						
	Planeados	Visita inclusión	Fallos de inclusión	Incluidos	Intervenidos	Pérdidas durante el seguimiento	Completan seguimiento
1. Parc de Salut Mar	20	28	4	23	22	0	23
2. Hosp. Vall d'Hebrón	16	26	9	17	16	1	14
3. Hosp. San Eloy	16	8	0	8	8	1	7
4. Hosp. Gregorio Marañón	16	23	0	23	23	1	22
5. Clínica Universidad de Navarra	16	19	1	18	18	0	18
6. Hosp. Ramón y Cajal	16	13	2	11	11	0	11

9 DISCUSIÓN

9.1 Introducción

La discusión se ha dividido en cuatro partes y se ha estructurado de la siguiente manera. Primero se hacen consideraciones sobre el diseño y la metodología del estudio. En segundo lugar, se analizan los resultados y su relación con estudios previos sobre el tema y, en tercer lugar, se comentan las fortalezas y limitaciones del trabajo, y por último se hacen unas observaciones sobre la aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos.

El interés por comparar las cirugías filtrantes con implante Ex-PRESS y la EPNP con implante Esnoper asociadas a cirugía de catarata se deriva de que son dos procedimientos actuales, que se utilizan en la práctica habitual, que tienen teóricamente muchos aspectos comunes, que han mostrado una menor incidencia de complicaciones que la trabeculectomía en los estudios previos publicados, y que no han sido directamente comparados, hasta ahora, de manera prospectiva.

Los aspectos comunes a ambos procedimientos son:

- Se utiliza un implante
- En ambos se realiza un tapete escleral
- Ambos tienen una ampolla de filtración peri límbica
- Tienen filtración de HA subconjuntival
- Se pueden utilizar en cirugía combinada de catarata y glaucoma
- No necesitan iridectomía

A su vez difieren en otros aspectos:

- El sitio de colocación del implante
 - Debajo del tapete escleral en la EPNP
 - Insertado en CA en el Ex-PRESS
- Material del implante
 - HEMA (2-hidroxietilmetacrilato) en EPNP

- Acero en Ex-PRESS
- Limitación al flujo del HA
 - En EPNP la membrana de Descemet y el tapete escleral
 - En Ex-PRESS el diámetro del implante y el tapete escleral
- Area de salida del HA
 - En EPNP es dependiente del tamaño de la ventana en la Descemet
 - En Ex-PRESS es el diámetro interno del implante
- Facilidad de la técnica
 - EPNP es difícil con una curva de aprendizaje larga
 - Ex-PRESS más fácil con una curva de aprendizaje corta
- Duración de la cirugía
 - EPNP más larga
 - Ex-PRESS más corta
- Extirpación de la malla trabecular
 - En EPNP solo la porción externa
 - En Ex-PRESS no se realiza

Otro aspecto a comentar es que se ha elegido como título de la tesis la expresión de cirugía filtrante con implante Ex-PRESS dejando de lado el termino trabeculectomía Ex-PRESS pues consideramos que no es estrictamente correcto, en tanto que no se realiza una extirpación de una porción del trabeculum, siendo posiblemente más adecuada la denominación de esclerostomía protegida con implante Ex-PRESS tal como sugieren Abreu y cols²¹⁴.

9.2 Discusión del método

Un problema al analizar estudios de cirugía filtrante es la falta de estandarización del procedimiento. Tamaño y/o forma del tapete escleral, aplicación de mitomicina C (tiempo y concentración), número de suturas o los cuidados postoperatorios varían de forma muy importante entre estudios. Para este estudio, basándonos en protocolos previamente descritos en la literatura^{86,153,124}, se decidió aplicar de manera homogénea el mismo procedimiento y las intervenciones fueron realizadas por cirujanos experimentados en glaucoma y catarata en todos los centros participantes. En la práctica habitual, cada cirujano adapta y modifica la técnica de la cirugía filtrante según sus preferencias, habilidades y resultados. En distintos estudios publicados se observan variaciones en cuanto a la realización del tapete escleral, uso o no, y concentración, de antimetabolitos, tipo y número de suturas, tratamiento postoperatorio, criterios para realizar manipulaciones en el postoperatorio, etc. Por este motivo, el protocolo fue diseñado por consenso entre los cirujanos participantes y de manera prospectiva con el objetivo de intentar aportar evidencia de nivel A y aportar datos que faciliten la estandarización de las técnicas quirúrgicas que se realizan en la clínica diaria.

Al inicio de la cirugía con implante Ex-PRESS, hace unas décadas, se posicionaba directamente bajo la conjuntiva. Tras evidenciar una alta tasa de complicaciones²¹⁵, se describió su implantación bajo diferentes tipos de tapetes esclerales^{86,89,202}. Para nuestro estudio, tras discutir las ventajas e inconvenientes todos los investigadores participantes, se consensó realizar un tapete cuadrado de 4 x 4 mm de un 50% del espesor escleral. Se decidió por consenso que la forma cuadrada era más adecuada para estandarizar la técnica de manera que todos los cirujanos pudieran replicarla de forma reproducible. Cuatro mm es un tamaño adecuado para cubrir el implante, colocar de forma homogénea cinco puntos de sutura o los que sean necesarios para regular el flujo intraoperatoriamente, y en el postoperatorio mediante suturolisis. Un tapete de 4x4

mm, relativamente largo en sentido anteroposterior, permite además facilitar el flujo de humor acuoso hacia la región posterior. Un tapete de forma triangular, utilizado por algunas escuelas quirúrgicas en EE. UU., suele ser ligeramente más pequeño, tiene menos distancia entre el implante y el borde del tapete, ofrece menor resistencia al flujo y, por lo tanto, una mayor posibilidad de presentar un flujo de humor acuoso excesivo.

En la EPNP el mecanismo de filtración consiste en la salida de humor acuoso a través de la membrana trabeculodescemética. Una vez alcanzado este punto, el HA forma un lago intraescleral a partir del cual puede haber una filtración subconjuntival, supracoroidea, o escleral. Está descrito que existe una relación inversa entre el volumen del lago intraescleral y la PIO postoperatoria²¹⁶. Por lo tanto, se considera de gran importancia la creación y mantenimiento de este espacio intraescleral.

La utilización sistemática de implantes mantenedores de espacio en cirugía no perforante es tema de debate. Un estudio cuestiona la necesidad de utilizar implantes al demostrar la existencia de lago intraescleral en el postoperatorio tardío de EPNP con MMC sin implante²¹⁷. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que los implantes actuarían reduciendo la cicatrización intraescleral ayudando a mantener este lago intraescleral, especialmente durante los primeros meses de postoperatorio que es el período de mayor actividad inflamatoria y de cicatrización²¹⁸. Shaarawy et al.¹²⁴, reporta que la EPNP con implante de colágeno obtiene una mayor tasa de éxito completo (<21 mmHg sin medicación) que la EPNP sin implante (63,4% vs 34,6% respectivamente; p=0,003). En otro estudio de Sánchez et al.²¹⁹, también se observó un mayor porcentaje de éxito en el grupo con implante de colágeno. Más recientemente en un extenso metaanálisis Cheng et al.²²⁰ tras analizar 29 ensayos clínicos aleatorizados, (ocho grupos de EPNP sin implante, diez de EPNP con implante, diez de EPNP con MMC, 10 grupos de viscocanalostomía, 1 de viscocanalostomía con implante, 12 grupos de trabeculectomía; y 5 de trabeculectomía con MMC) con un total de 1455 pacientes

analizados, concluyen que la utilización de MMC e implantes aumentan el efecto hipotensor de la EPNP, con reducciones de PIO a 24 meses de 41,1% y 41,7% respectivamente. Las tasas de éxito completo (< 21 mmHg sin medicación) a 4 años de seguimiento en EPNP con implante o MMC son del 64,6% y del 52,1% respectivamente, y del 35,4% de la EPNP sin implante ni MMC. Actualmente, no hay evidencia de que un tipo de implante sea superior a otro en cuanto a eficacia hipotensora.

La EPNP puede realizarse utilizando diversos implantes que posicionados debajo del tapete escleral actúan como mantenedores de espacio. Algunos frecuentemente utilizados son el implante de colágeno porcino, ácido hialurónico reticulado y polimetil metacrilato (PMMA). Para este estudio se eligió el implante Esnoper V 2000 de hidroxietilmetacrilato (HEMA) debido a que es un implante frecuentemente utilizado en el sur de Europa y con el que todos los cirujanos participantes tenían experiencia^{205,207-209}. El implante se colocó de manera sistemática en posición intraescleral sin realizar incisión hacia el espacio supracoroideo.

Ausencia de período de lavado.

La PIO preoperatoria media fue de 18,9 mmHg y 19 mmHg en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente. Estos valores de PIO parecen más bajos que los obtenidos por otros estudios. Esto es posiblemente debido al hecho de que se reclutaron pacientes con GPAA y catarata que requerían PIOs objetivos más bajas, pero no se realizó período de lavado sin medicación hipotensora. La mayoría de los pacientes se instilaban varias gotas de colirios hipotensores al momento de ser incluidos en el estudio. Si bien se postula que el período de lavado es lo ideal para medir la eficacia hipotensora de las técnicas quirúrgicas tomando como referencia la PIO basal sin medicación, es difícil de implementar clínicamente debido a que lo que motiva la indicación de la cirugía es la progresión de la enfermedad o la PIO elevada a pesar de estar el paciente con

tratamiento hipotensor. Es decir, que los pacientes estaban progresando o en riesgo de hacerlo por mantener PIO más elevada de lo que su nervio óptico podía soportar. En esta circunstancia parece poco ético retirar la medicación y mantener al paciente con PIOs aún más elevadas durante 1 mes.

9.3 Discusión de los resultados

9.3.1 Introducción

La cirugía combinada simultánea de glaucoma y catarata es un abordaje actual, útil y frecuente para el tratamiento de pacientes con GPAA. El implante Ex-PRESS y la EPNP, en teoría con una menor tasa de complicaciones, han sido propuestas como alternativa a la trabeculectomía tradicional y ambas se pueden realizar en combinación con facoemulsificación.

El presente estudio ofrece la primera valoración prospectiva y comparativa del implante Ex-PRESS P-50 y la EPNP con implante ESNOPER V-2000 en cirugía combinada de catarata y glaucoma, en un estudio aleatorizado y multicéntrico. Los beneficios de una comparativa directa tienen gran utilidad clínica:

- Se valora un protocolo específico y estándar para todos los cirujanos participantes.
- Se puede obtener evidencia sólida sobre su superioridad o inferioridad en eficacia o seguridad.
- Las comparaciones de resultados obtenidas en estudios independientes no comparativos están siempre sujetas a sesgos importantes que pueden influir significativamente en los resultados.

A continuación, se analizan los resultados obtenidos en relación con estudios previos, y se hacen consideraciones sobre algunas diferencias que merecen ser destacadas y que pueden mejorar el cuidado de los pacientes con glaucoma.

9.3.2 Características de la muestra

Los pacientes incluidos en el estudio procedían de la consulta del departamento de glaucoma de los centros participantes. Las características demográficas de los pacientes incluidos corresponden a la población habitual en seguimiento por GPAA en estos centros con una edad media de 74 años, sin predominio de ninguno de los dos géneros.

La mayoría de los pacientes incluidos sufrían GPAA, concretamente un 78% vs 87,5 % en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente. Se observó una cierta diferencia, aunque no significativa entre los sujetos con glaucoma pseudoexfoliativo, 20% en Ex-PRESS vs 12,5% en EPNP. Solo se incluyó un caso de glaucoma pigmentario en el grupo Ex-PRESS.

Durante el seguimiento se perdieron 2 pacientes del grupo Ex-PRESS y uno del grupo EPNP. De estas pérdidas de seguimiento hubo dos fallecimientos (uno en cada grupo) por patología de base no relacionada con las intervenciones. Se observó una tasa de pérdida del 5% al año de seguimiento.

Al revisar la literatura se encontraron 16 trabajos^{86,118,152,197,200–202,204,221–228} que estudian Ex-PRESS o la EPNP que fueran comparables, es decir, prospectivos y aleatorizados con un seguimiento equivalente a nuestro protocolo. Ninguno de ellos compara estas dos técnicas directamente en cirugía combinada.

En los nueve estudios en los que se menciona, la tasa de pérdida durante el seguimiento oscila entre el 0% y el 6,2% al año de postoperatorio. Alrededor del 50% de los estudios prospectivos no mencionan la tasa de pérdida durante el seguimiento, lo cual puede ser una fuente de sesgo en la interpretación de los resultados.

9.3.3 Presión intraocular

En nuestro estudio la PIO se redujo de manera significativa en ambos grupos en todas las visitas de seguimiento ($p < 0,05$) y no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Todos nuestros pacientes de ambos grupos fueron tratados con dosis iguales de MMC intraoperatoria lo que, probablemente ha tenido un efecto significativo en la disminución de PIO, sin embargo, es razonable asumir que este efecto ha sido similar en ambos grupos.

9.3.3.1 Ex-PRESS

El implante Ex-PRESS ha sido estudiado de manera extensiva en la literatura. En febrero de 2019, haciendo una búsqueda sistemática en Pubmed con los términos “Ex-PRESS” y “Glaucoma”, figuran publicados 175 artículos. Sin embargo, hay pocos trabajos sobre cirugía combinada de catarata y Ex-PRESS implantado bajo tapete escleral en GPAA^{229,223,227,201,224,225,89,196,230} y en ninguno de ellos se ha comparado con la EPNP de manera prospectiva. Solo se ha publicado un estudio retrospectivo²³¹ en 2017 en el que se comparan 23 sujetos con Ex-PRESS con 39 EPNP, sin embargo, en la EPNP describen la utilización de dos implantes diferentes (Esnoper y T-flux) sin aportar el número de casos con cada implante, y describen cirugía combinada en 12 sujetos Faco-Ex-PRESS y 20 sujetos con Faco-EPNP, en el resto de sujetos incluidos ya tenían realizada la cirugía de catarata previamente.

En las Tabla 9-1 y 9-2 se describen las características y la PIO, basal y a 12 meses de seguimiento, de estudios sobre Faco-Ex-PRESS y se puede observar que, salvo una publicación²⁰¹, todos son estudios retrospectivos o prospectivos no aleatorizados. En el estudio de Maris de 2007⁸⁹, de los 50 pacientes implantados con Ex-PRESS sólo 15 eran cirugía combinada. Lo mismo sucede en los trabajos de Marzette en 2011¹⁹⁶, de

76 casos de Ex-PRESS un subgrupo de 19 casos eran combinada con facoemulsificación. En el trabajo de Seider en 2011²³⁰, de 36 asignados a Ex-PRESS sólo 12 casos fueron cirugía combinada.

Tabla 9-1. Características de los estudios de cirugía combinada de facoemulsificación e implante Ex-PRESS.

Autor	n	N Centros	RND	Tipo	Duración (meses)
Kanner 2009	114	2	No	R	21,9 ± 12,5
Maris 2007	15	1	No	R	10,8 ± 3,1
Konopinska 2015	46	1	Si	P	12,9 ± 0,4
Gallego-Pinazo 2009	20	1	No	P	9,7 Rango 4,5-15
Gindroz 2011	24	1	No	P	40,1 ± 10,8
Huerta 2016	40	1	No	P	12
Marzette 2011	19	1	No	R	9,1 ± 3,5
Traverso 2005 ^a	26	3	No	P	23,9 ± 10,4
Seider 2011	12	2	No	R	12
Muñoz et al 2019	50	6	Si	P	12

Notas: RND: aleatorización, Tipo R: retrospectivo, P: prospectivo a: implante subconjuntival

Tabla 9-2. Descenso tensional de los estudios de cirugía combinada de facoemulsificación e implante Ex-PRESS.

Autor	PIO basal	PIO a 12 meses	Descenso PIO (mmHg)	Descenso PIO (%)
Kanner 2009	20,9 ± 7,4	15,1 ± 8,6	5,8	27,70
Maris 2007	20,7 ± 5,8	14,8 ± 7,3	5,9	28,50
Konopinska 2015	26,4 ± 9,3	17,1 ± 5	9,3	35
Gallego-Pinazo 2009	28,2 ± 7,2	NC	NC	NC
Gindroz 2011	18,1 ± 5,3	13,5 ± 2,5 ^a	4,6	25,40
Huerta 2016	23,5 ± 6,5	16,1 ± 4,6	7,4	31,4
Marzette 2011	20,3 ± 7,6	11,6 ± 3,9 ^b	8,7	
Traverso 2005 ^a	21 ± 4	15,3 ± 3,1	5,7	27,14
Seider 2011	16,1 ± 7 ^c	12,7 ^d	3,4	21
Muñoz et al 2019	18,9 ± 4,3	13,9 ± 3,3	5	26,45

Notas: RND: randomización, Tipo R: retrospectivo, P: prospectivo, a: PIO es a 24 meses (n:22), b: visita mas reciente (no menciona cuantos meses de seguimiento), c: 20,1 ± 7 mmHg en el global del grupo Ex-PRESS, d: extrapolado de la figura 1 del artículo, no está mencionado en el texto, a: implante subconjuntival

De los nueve estudios analizados, cuatro son retrospectivos, cinco prospectivos y de éstos sólo, 1 excluyendo el nuestro, ha seguido un protocolo de aleatorización. Seis fueron realizados por un solo cirujano, y nuestro trabajo es el único de los cinco que a la vez es multicéntrico y diseñado de manera prospectiva, aleatorizada y con enmascaramiento simple.

Postulamos que, en parte, las diferencias observadas en los resultados de estos estudios previos comparados con el nuestro pueden ser consecuencia de sesgos derivados de su diseño metodológico, por ser realizados en un sólo centro (versus multicéntrico) o tratarse de estudios de casos-contróles (versus prospectivo). También es importante destacar que, con la excepción del trabajo retrospectivo de Kanner (n=114), nuestro estudio es el que tiene la mayor muestra (n=50 en cada grupo).

En el único estudio prospectivo y aleatorizado, Konopinska 2015²⁰¹, se compara la Faco-Ex-PRESS con Faco-Trabeculectomía y reporta una tasa de éxito completo (PIO \leq 18 mmHg sin medicación) y parcial (PIO \leq 18 mmHg sin o con medicación) del 46% y 65% respectivamente en el grupo de Faco-Ex-PRESS a los 12 meses de la intervención, claramente inferior a la observada en nuestro estudio. La importante reducción de la PIO descrita en este estudio se debe probablemente a la presencia de casos con PIO muy elevada en el preoperatorio (PIO media $26,4 \pm 9,3$ con una mediana de 25, y un rango de 12 a 50 mmHg).

En la tabla 9-3 se describen los diferentes estudios de cirugía combinada de Ex-PRESS y Facoemulsificación con su definición de éxito y la tasa de éxito completo y parcial.

Tabla 9-3. Definición y tasas de éxito en estudios de cirugía combinada Faco-Ex-PRESS.

Autor	Definición Éxito completo (mmHg)	Definición Éxito parcial (mmHg)	Éxito total (%)	Éxito parcial (%)
Kanner 2009	$> 5 < 21^a$	NC	95,6 ^b	NC
Maris 2007	$\geq 5 \leq 21^a$	NC	85,6 ^{b,c}	NC
Konopinska 2015	≤ 18	≤ 18 mmHg ^d	46	65
Gallego-Pinazo 2009	$> 5 < 21^e$	NC	90	
Gindroz 2011	A: ≤ 18 B: ≤ 15	A: ≤ 18 B: ≤ 15	A:45,6 B: 38,9 ^f	A:85,2 B: 66 ^f
Huerva 2016	$\geq 5 \leq 21^g$	NC	92,5 ^h	
Marzette 2011	$\geq 5 \leq 21^i$	NC	82	
Traverso 2005 ^j	≤ 18	≤ 18	61,1 ^k	88,9
Seider 2011	$\geq 6 \leq 21$	$\geq 6 \leq 21$	48	91
Muñoz et al 2019	$\geq 6 \leq 18$	$\geq 6 \leq 18$	75	80

Notas: a: solo esta definición de éxito, b: incluyen sujetos con medicación c: 15 meses de seguimiento, d: sin o con medicación con un máximo de 2 fármacos, e: sin medicación y sin re intervenciones durante el seguimiento, f: tasa de éxito a 48 meses, g: solo esta definición de éxito, h: incluyen sujetos con medicación, i: incluyen sujetos con medicación, j: Traverso et al: el implante se coloca subconjuntival, k: para 21 mmHg 66,7% éxito total y 94,4% éxito parcial.

Trabajos previos que estudian solo cirugía filtrante con implante Ex-PRESS informan un rango de éxito completo que va desde 69 al 84,6%, y un rango de éxito parcial de 84 a 97,4% a un año de seguimiento en estudios prospectivos^{202,232,226,197,200}. En nuestro trabajo observamos un 75 y 80% de éxito completo y parcial respectivamente a 1 año de cirugía combinada de catarata con Ex-PRESS. Nuestra tasa de éxito en el rango bajo del éxito parcial reportado por dichos estudios podría explicarse por tratarse de cirugías combinadas, por el carácter prospectivo y aleatorio de nuestro estudio, o por la diferencia en la definición de éxito aplicada.

Nuestro trabajo es comparable metodológicamente con el de Konopinska en cuanto a número de sujetos, definición de éxito y protocolo quirúrgico. Sin embargo, se observa una diferencia significativa en las tasas de éxito. Postulamos que estas diferencias podrían deberse a varios factores. En primer lugar, ellos incluyeron mayor número de casos de glaucoma pseudoexfoliativo (32% en el grupo Faco-Ex-PRESS) respecto de nuestro estudio (20% en el grupo Faco-Ex-PRESS). En segundo lugar, utilizaron 5-FU 50 mg/ml durante 3,5 min durante la intervención para tratar el lecho escleral y nosotros MMC al 0,2% durante 2 minutos, medicación antifibrótica reconocidamente más eficaz que el 5-FU. Finalmente, aunque Konopinska no especifica la pauta de tratamiento en el postoperatorio en el método, la experiencia de los cirujanos, los cuidados postoperatorios en nuestro estudio fueron adaptados a la evolución de cada caso y todos los cirujanos participantes tienen una larga experiencia como cirujanos de glaucoma.

9.3.3.2 EPNP

Trabajos previos sobre cirugía filtrante aislada con técnica de EPNP reportan un rango de éxito completo entre 40 y 79%, y un rango de éxito parcial entre 84 y 100% a 1 año de seguimiento^{189,146,147,153,124}. En trabajos que estudian cirugía combinada de catarata y EPNP el rango de éxito completo va desde 59 a 94%^{152,233}. Las tablas 9-4, 9-5 y 9-6 muestran las características de los estudios de Facio-EPNP, el descenso tensional y sus definiciones y porcentajes de éxito a 12 meses de seguimiento.

Tabla 9-4. Características estudios de cirugía combinada Facoemulsificación y EPNP.

Autor	n	Centros	RND	Tipo	Seguimiento (meses)	MMC	Implante
Gianoli 1999	30	1	Si	P	12,5 ± 6,5	NC	Colágeno
Di Staso 2000	15	NC	NC	P	12	No	NC
Muñoz-Negrete 2003	39	1	No	R	12	NC	SK-gel
Cillino 2004	15	1	Si	P	22 ± 2,5	No	No
Funnell 2005	59	1	No	R	16 ± 9	Si	No
Moreno-Lopez 2006	15	1	No	R	12 ± 1 ^a	No	No
D'Eliseo 2003	21	1	Si	P	12	No	SK-gel
Muñoz et al 2019	48	6	Si	P	12	Si	Esnoper

Notas: RND: aleatorización, MMC: mitomicina C, a: rango de seguimiento de 1 a 30 meses

Tabla 9-5. Descenso tensional en estudios cirugía combinada facoemulsificación y EPNP.

Autor	PIO basal	PIO a 12 meses	Descenso medio de PIO (mmHg)	Descenso medio de PIO (%)
Gianoli 1999	24,8 ± 5,9	13,9 ± 4,7	10,9	44%
Di Staso 2000	25,5 ± 4,5	14,8 ± 3,7	10,7	41%
Muñoz-Negrete 2003	23,1 ± 8,8 ^a	15,6 ± 4	6,8	27,7%
Cillino 2004	26,8 ± 2,2	15,8 ± 1,4	11	41%
Funnell 2005	20,8 ^b	15	5,8	27,80%
Moreno-Lopez 2006	21,8 ± 5,1	14,4 ± 2,5	7,4	33,9%
D'Eliseo 2003	22,76 ± 3,2	13,1 ± 3,2	9,6	42%
Muñoz et al 2019	19,0 ± 4,3	13,3 ± 3,6	5,7	30%

Notas: a: PIO basal Rango (14-60 mmHg), b: Extrapolado de figura 1

Tabla 9-6. Definición y tasas de éxito en estudios de cirugía combinada Faco-EPNP.

Autor	Definición Éxito completo (mmHg)	Definición Éxito parcial (mmHg)	% Éxito total	% Éxito parcial
Gianoli 1999	< 21 mmHg	< 21 mmHg	59%	88%
Di Staso 2000	NC	NC	73,3% ^a	
Muñoz-Negrete 2003	≤ 21 mmHg	≤ 21 mmHg	67,60%	94,10%
Cillino 2004	≤ 21 mmHg ^b	≤ 21 mmHg	46,60%	93,30%
Funnell 2005	NC	NC	NC	NC
Moreno-Lopez 2006	< 17 mmHg	< 17 mmHg	86,60%	80%
D'Eliseo 2003	≤ 20 mmHg	≤ 20 mmHg	90%	NC
Muñoz et al 2019	≥ 6 y ≤ 18 mmHg	≥ 6 y ≤ 18 mmHg	80%	89%

Notas: a: el éxito no está definido, b: también publican éxito completo y parcial para ≤ 17 mmHg 33% y 66% respectivamente

De los ocho estudios Faco-EPNP, solo cuatro son aleatorizados, seis fueron realizados por un solo cirujano y nuestro trabajo es el único multicéntrico. También observamos que a excepción del trabajo retrospectivo de Funnell (n=59), nuestro estudio tiene el mayor número de sujetos incluidos (n=48).

De la misma manera que se comentó en lo referente a los estudios previos de Faco-Ex-PRESS, las características de los otros estudios existentes de Faco-EPNP pueden haber inducido sesgos con las consiguientes consecuencias en los resultados obtenidos.

En nuestro estudio se observó un 80 y 89% de éxito completo y parcial, respectivamente, a los 12 meses de seguimiento en cirugía combinada de catarata y EPNP con implante Esnoper V2000.

Una observación que se hace evidente al analizar los estudios previos es la variabilidad en los criterios para definir lo que se considera éxito total y parcial del procedimiento analizado. En varios de los trabajos citados, tanto en estudios de Ex-PRESS como de EPNP definen éxito completo y parcial cuando la PIO es ≤ 21 mmHg sin medicación o con o sin medicación respectivamente; incluso algunos definen éxito sin diferenciar entre total y parcial cuando la PIO es ≤ 21 mmHg con o sin medicación.

Este nivel de PIO tan frecuentemente utilizado en la literatura, 21 mmHg, es probable que no sea suficiente para controlar la progresión en ojos con glaucoma moderado o avanzado en los que la PIO objetivo suele situarse entre los 12 y los 18 mmHg. En nuestro trabajo se definió éxito completo con $PIO \geq 6$ y ≤ 18 mmHg sin medicación, y éxito parcial con $PIO \geq 6$ y ≤ 18 mmHg con o sin medicación y sin otra cirugía filtrante realizada durante el período de seguimiento. Nuestro punto de corte fue establecido basado en un valor de PIO más relevante desde el punto de vista clínico, orientado a pacientes con glaucomas leves y moderados. Sin embargo, en glaucomas avanzados puede ser más adecuado establecer PIOs objetivos por debajo de 15 mmHg²².

Esta falta de uniformidad en la literatura en relación con las definiciones de éxito y en la manera de analizar y describir las complicaciones postoperatorias y las medidas de eficacia, representa un inconveniente significativo al intentar comparar los resultados entre diferentes estudios.

Otro punto por considerar es que al haber incluido en nuestro estudio pacientes con glaucoma leve y moderado, la PIO objetivo osciló entre 14 y 18 mmHg, por lo que el tratamiento o la exigencia de manipulaciones postoperatorias estuvo condicionado a la obtención de esos valores de PIO. Posiblemente, si hubiéramos incluido pacientes con GPAA más avanzado los investigadores hubieran sido más agresivos en la aplicación de tratamiento y manipulaciones postoperatorias y posiblemente las PIOs alcanzadas hubieran sido inferiores.

En nuestro estudio, de manera global, las técnicas Faco-Ex-PRESS y Faco-EPNP no mostraron diferencias significativas en la reducción de PIO o el porcentaje de éxito a los 12 meses de seguimiento.

9.3.4 Número de fármacos

Otro de los parámetros principales para evaluar la eficacia de una técnica quirúrgica es el número de fármacos hipotensores necesarios para tener al paciente dentro de PIO objetivo.

La tabla 9-7 muestra el número de fármacos utilizados en el pre y postoperatorio de estudios de cirugía combinada Faco-Ex-PRESS.

Tabla 9-7. Número de hipotensores pre y postoperatorios en estudios de Faco-Ex-PRESS.

Autor	Nº de casos	N Gotas basal	N Gotas post	Reducción %
Kanner 2009	114	3,2	0,8 ^a	75
Maris 2007	15	3,5 ± 1	1,2 ± 1,7	65
Konopinska 2015	46	2,9 ± 0,9	1,25 ± 1,65	56
Gallego-Pinazo 2009	20	2,65 ± 0,5	NC	
Gindroz 2011	24	2,3 ± 1,2	0,6 ± 0,9	73
Huerva 2016	40	NC	NC	
Marzette 2011	19	3 ± 1,2	0,4 ± 0,9	85
Seider 2011	12	3,3 ± 1,2	1 ± 1,3	69
Muñoz et al 2019	50	2,39 ± 1,1	0,2 ± 0,4	91,6

Nota: 12 meses de seguimiento

En la tabla 9-8 se muestra el número de fármacos pre y postoperatorio en estudios de cirugía combinada Faco-EPNP

Tabla 9-8. Número de hipotensores pre y postoperatorios en estudios de Faco-EPNP

Autor	n	N Gotas Pre	N Gotas Post	Reducción %
Gianoli 1999	30	2 ± 0,8	0,6 ± 0,8	70
Di Staso 2000	15	NC	NC	
Muñoz-Negrete 2003	39	1,76 ± 0,8	0,34 ± 0,8	80
Cillino 2004	15	2,3 ± 0,12	0,8 ± 0,2	65
Funnell 2005	59	2	1,16	42
Moreno-Lopez 2006	15	1,9 ± 0,7	0,13 ± 0,35	93
D'Eliseo 2003	21	NC	NC	
Muñoz et al 2019	48	2,5 ± 0,55	0,2 ± 0,55	92

En nuestro trabajo se observó una reducción de la medicación media necesaria del 91,6% y 92 % en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente al año de seguimiento. En estudios previos (tablas 9-7 y 9-8) esta disminución oscila entre el 56 y el 85% en Faco-Ex-PRESS y entre 42 y 93% en Faco-EPNP. Las causas de una reducción tan llamativa en el número de fármacos necesarios podría ser consecuencia de que los cuidados postoperatorios en nuestro estudio fueron adaptados a la evolución de cada caso, de que todos los cirujanos participantes gozan de una larga experiencia como cirujanos de glaucoma y en la definición de éxito establecida.

El número de fármacos está directamente relacionado con la reducción de la PIO obtenida con el procedimiento quirúrgico, sin embargo, es importante aclarar que, habiendo diferencias significativas en la definición de éxito entre los diferentes estudios, es esperable también que la PIO límite definida sea el punto de corte elegido para reinstaurar tratamiento hipotensor. En nuestro caso el punto de corte fue 18 mmHg. Moreno-Lopez²³⁴ en un estudio retrospectivo sin implante y sin MMC intraoperatoria (n=15) informan de un porcentaje de reducción en la medicación hipotensora de un 93%.

Sin embargo, el autor aclara en la discusión que esos datos eran solo parciales pues no están incluidos todos los sujetos en el análisis de estos datos. El rango de reducción en los otros estudios de EPNP aislada oscila entre el 42 y el 80%, comparado con el 92% de nuestro trabajo. Aunque no hubo diferencias significativas en el número de pacientes con tratamiento hipotensor a los 12 meses de seguimiento 6 (12,5%) versus 4 (8,5%) en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente, si se observó que los sujetos del grupo Ex-PRESS necesitaron tratamiento hipotensor más precozmente para conseguir una PIO adecuada.

9.3.5 Complicaciones

En estudios previos, la EPNP ha demostrado ser la cirugía filtrante con una menor tasa de complicaciones postoperatorias comparada con la trabeculectomía.

Gianoli et al.¹⁵² reporta una menor incidencia de inflamación de la cámara anterior ($p=0,0012$) e hifema ($p=0,01$) en el grupo Faco-EPNP comparado con el grupo Faco-Trabeculectomía durante la primera semana del postoperatorio. Sin embargo, las complicaciones tardías fueron similares en ambos grupos.

Cillino et al.²⁰⁴ observa que la inflamación, el hifema y la hipotonía fueron más frecuentes en los grupos de trabeculectomía (con o sin facoemulsificación) comparado con los grupos de EPNP. También reportan una mayor incidencia de cámara anterior estrecha en el grupo trabeculectomía comparado con EPNP, pero solo en los grupos sin cirugía de catarata asociada.

Funnell et al.²³⁵ reportan una mayor tasa de fuga tardía de HA significativamente más elevada en el grupo de facotrabeculectomía (18,4%) comparado con el grupo Faco-EPNP (0%), ($p=0,004$). Sin embargo, en este estudio, hubo una incidencia baja de complicaciones precoces en ambos grupos y tuvieron una incidencia elevada de perforación intraoperatoria de la membrana trabeculodescemética. El mismo autor aclara que la significación de estos resultados está condicionada al ser un estudio retrospectivo, y por lo tanto, no aleatorizado.

En un metaanálisis, Cheng et al.²³⁶, reportan que la EPNP comparada con la trabeculectomía se asoció a un menor riesgo de desarrollo de hifema (7 ECA; 513 pacientes; RR 0,89; IC95% de 0,80 a 0,98), una reducción significativa de la frecuencia de hipotonía (6 ECA; 544 ojos; diferencia de riesgo RR 0,91; IC95% de 0,84 a 0,99), a una reducción significativa del desarrollo de desprendimiento coroideo (4 ECA; 355 ojos; diferencia de riesgo RR 0,84; IC95% de 0,75 a 0,93), y a una reducción significativa del riesgo de catarata (4 ECA; 302 ojos, diferencia de riesgo RR 0,77; IC95% de 0,50 a 0,96). Adicionalmente, en otro estudio de Cheng et al.²³⁷ en el que se evalúa la eficacia

y tolerabilidad de la cirugía de glaucoma no perforante con mitomicina C (MMC) comparada con trabeculectomía más MMC (8 ECA; 4 aleatorizados), se observa que la EPNP tiene un menor riesgo de desarrollar cámara anterior estrecha (6 estudios; RR 0,31; IC 95% de 0,16 a 0,60), menor riesgo de hipotonía (6 estudios; RR 0,47; IC 95% de 0,16 a 1,38), un menor riesgo de hifema (5 estudios; RR 0,55; IC 95% de 0,27 a 1,11), un menor riesgo de desarrollar desprendimiento coroideo (3 estudios; RR 0,59; IC 95% de 0,19 a 1,82) y menor riesgo de aparición de catarata (3 estudios; RR 0,23; IC 95% de 0,11 a 0,47) comparado con la trabeculectomía con MMC.

Recientemente Eldaly et al.²³⁸ en 2014, publican una revisión sistemática en la que comparan EPNP y trabeculectomía, (311 ojos de 247 sujetos) en la que reportan menos complicaciones en la cirugía no perforante comparado con trabeculectomía (26 complicaciones (17%) vs 104 complicaciones (65%) respectivamente). En los estudios de trabeculectomía fue más frecuente la hipotonía y la incidencia de catarata, y en los estudios de EPNP y viscocanalostomía fue más frecuente la incidencia de picos hipertensivos en el postoperatorio.

En la misma línea, algunos estudios han sugerido que la cirugía con implante Ex-PRESS podría ser más segura al compararla con la trabeculectomía tradicional, con una eficacia hipotensora similar. En el estudio de Maris et al⁸⁹ (retrospectivo, n:100) la incidencia de hipotonía precoz postoperatoria fue significativamente más baja en el grupo Ex-PRESS (4% vs 32%) $p < 0,001$, también reporta una menor incidencia de desprendimiento coroideo (8% vs 38%) comparado con el grupo de trabeculectomía. Good y Kahook²³⁹ (retrospectivo, n:70) refieren de manera global, una menor tasa de complicaciones en el grupo Ex-PRESS comparado con trabeculectomía con menos casos de hipotonía precoz postoperatoria, pero sin significación estadística ($p=0,356$). Marzette et al¹⁹⁶ (retrospectivo, n:153) observan menos frecuencia de hipotonía en Ex-PRESS comparado con trabeculectomía (4% vs 16%) ($p=0,023$), sin diferencias en el resto de

las complicaciones reportadas (fuga de HA, desprendimiento coroideo, maculopatía hipotónica, hifema, hipotalamia).

Dahan¹⁹⁷ (ECA, n:30) reporta una menor tasa de ojos con una o más complicaciones en el grupo Ex-PRESS (20% vs 33% p=0,05). Una menor tasa de hipotalamia (13% vs 20%), hipotonía (7% vs 33%), HTO (0% vs 20%), hifema (0% vs 7%), y una mayor tasa de fuga de HA en la herida quirúrgica (7% vs 0%) en el grupo Ex-PRESS comparado con trabeculectomía.

Netland²⁰⁰ (ECA, n: 120) describe un número total de complicaciones menor en el grupo Ex-PRESS (p=0,013), y el número de pacientes con al menos una complicación fue 17% vs 36,1% (p=0,031) Ex-PRESS vs Trabeculectomía respectivamente. Sin embargo, aunque menos frecuentes en Ex-PRESS, la incidencia de hifema, hipotalamia y catarata no mostró diferencias estadísticamente significativas comparada con el grupo de trabeculectomía.

En una revisión sistemática Wang¹⁹⁸ reporta que Ex-PRESS se asoció con una menor tasa de hipotonía e hifema comparado con trabeculectomía con un valor de OR agrupado de 0,29 (0,13-0,65) y 0,36 (0,13-0,97) respectivamente. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas al analizar la incidencia de desprendimiento coroideo, hipotalamia, maculopatía hipotónica, fuga de HA a través de la herida conjuntival y endoftalmitis.

A continuación, se discuten las complicaciones observadas en nuestro trabajo que consideramos relevantes por su frecuencia, por su potencial gravedad o por alguna característica distintiva. Aunque ambos grupos tuvieron una proporción semejante de complicaciones, se objetivó una diferencia significativa en el número total de eventos, 66 en 35 sujetos vs 39 en 23 sujetos en Ex-PRESS y EPNP respectivamente ($p=0,02$).

Fístula conjuntival (Seidel)

En nuestro estudio, como se comenta previamente, ambos grupos tuvieron una proporción semejante de complicaciones excepto en lo referido a la presencia de fístula o fuga de HA a través de la incisión conjuntival (Seidel) que fue en general transitoria, autolimitada al postoperatorio precoz y, significativamente, más frecuente en el grupo Ex-PRESS. Ocho de los nueve casos se produjeron en los primeros siete días de seguimiento y uno en la segunda semana.

Una posible explicación es que, como parte del protocolo, no se utilizó viscoelástico al final de la cirugía para rellenar cámara anterior, lo que podría haber resultado en una mayor tasa de flujo de HA en el período postoperatorio inmediato. El flujo elevado en el postoperatorio inmediato de la cirugía Ex-PRESS se debe probablemente al flujo peritubular hasta que el orificio escleral, inicialmente muy distendido por el paso forzado del arpón, se contraiga y se adapte mejor al perímetro externo del implante. Este detalle observado durante el estudio ha permitido mejorar el procedimiento quirúrgico mediante el empleo de viscoelástico de manera habitual para el relleno de cámara anterior antes de la implantación y/o al final de la intervención Ex-PRESS para regular la PIO en el postoperatorio inmediato. Probablemente, esta técnica sería más adecuada que la utilización de suturas más ajustadas porque el flujo de alto volumen del Ex-PRESS parece durar sólo unas 24-48 horas que es aproximadamente el tiempo que dura el viscoelástico en CA.

Pérdida de AV >2 líneas

Observamos una pérdida de AV >2 líneas en el 20% versus 12,5% en Ex-PRESS versus EPNP respectivamente ($p=0,315$). En ningún otro estudio de cirugía combinada reportan esta complicación, pero en otros estudios sobre cirugía Ex-PRESS no asociada a facoemulsificación^{89,202} se menciona con una incidencia similar (ver también discusión sobre agudeza visual sección 9.3.7)

Cámara anterior estrecha

En nuestro estudio observamos cámara anterior estrecha en ambos grupos, 12% versus 4,2% en Ex-PRESS y EPNP respectivamente, que estuvo asociada a hipotensión transitoria por hiperfiltración durante las primeras semanas de seguimiento, no hubo diferencias entre grupos ($p=0,33$), y se resolvió sin consecuencias. Otros estudios de cirugía combinada la reportan con una incidencia variable del 2% al 8,3% en estudios sobre Ex-PRESS^{89,196,201,223,224,227,229,230} y entre el 6,7% al 10% en estudios de EPNP^{152,204,221,222,234,235,240}.

Edema corneal

Se observó edema corneal transitorio en el 10% versus 12,5% en Ex-PRESS y EPNP respectivamente. No hubo diferencias entre grupos ($p=0,699$), en todos los casos se reportó esta complicación en los primeros 7 días después de la intervención y se resolvió de manera espontánea con el tratamiento postoperatorio habitual. La agudeza visual media preoperatoria en este subgrupo de pacientes fue de (logMAR) 0,3 comparado 0,21 y 0,25 de los grupos Ex-PRESS y EPNP lo que podría significar que eran pacientes con cataratas algo más densas que requirieron más tiempo de facoemulsificación. Lamentablemente, no contamos con los datos de ultrasonido que podrían aportar más información sobre la densidad de las cataratas de este subgrupo de pacientes.

En la bibliografía consultada sobre Ex-PRESS^{89,196,197,200,201,223,224,227,229,230,241,242} no se comenta la incidencia de edema corneal. En estudios sobre EPNP, Muñoz-Negrete²⁴⁰ reporta un 2,8% de edema corneal transitorio (solo un caso) y Gianoli¹⁵² que compara Faco trabeculectomía con Faco EPNP encuentra un 26,7% de edema corneal con igual número de casos (n=8) en ambos grupos.

Hipotonía

En nuestro estudio la incidencia de hipotonía transitoria fue de 34% y 25% en Ex-PRESS y EPNP, respectivamente, sin diferencias entre grupos (p=0,70). En el estudio de Dahan⁸⁶ sobre Ex-PRESS fue la complicación más frecuente (21%, 5 sobre 24 sujetos) y se resolvió espontáneamente. Kanner²²⁹ reporta un 15,6% de casos con hipotonía transitoria (definida como PIO<5mmHg en las primeras dos semanas de seguimiento) en grupo de solo cirugía Ex-PRESS y un 7,9% en los casos de cirugía combinada Faco-Ex-PRESS. Huerva²²⁴ menciona un 5% de hipotonías transitorias. Seider²³⁰, que compara cirugía Ex-PRESS con trabeculectomía, reporta un 47,2% en el total de pacientes en ambos grupos de hipotonía transitoria, que definen como PIO < 6 mmHg en el día 1 o semana 1 de postoperatorio, sin diferencias entre grupos (p=0,92). Adicionalmente comentan que en aquellos pacientes intervenidos solo de cirugía filtrante Ex-PRESS, la incidencia fue del 58% comparados con aquellos sometidos a cirugía combinada Faco- Ex-PRESS (25%) resultado similar al nuestro.

La incidencia de hipotonía prolongada (> 1 mes) varía entre el 2 y el 13,9%^{89,196,201,223,224,227,229,230} en estudios comparables de Ex-PRESS. En nuestro estudio se observó solo un caso (2,1%). En los estudios sobre EPNP la incidencia de hipotonía es variable, se describe en 2 sujetos (3,9%) tras goniopunción en el estudio de Funnell²³⁵, Muñoz-Negrete reporta un 2,8% y en otros estudios se reporta como hipotonía de más de un mes de evolución; D'Eliseo²²² reporta un 20% y Gianoli¹⁵² observa un 13,3% comparado con un 30% en el grupo de trabeculectomía de su estudio.

Un interesante estudio de Shaarawy²⁴³ describe que una PIO ≤ 5 mmHg a las 24 horas de la intervención se asocia con una mayor supervivencia de la cirugía (24 meses) comparado con aquellos con PIO > 5 mmHg a las 24 horas de postoperatorio (Test log Rank $p=0,0122$). En nuestro estudio, 6 pacientes (12,5%) tuvieron PIO ≤ 5 mmHg a las 24 horas de la intervención. Este subgrupo de pacientes tuvo una PIO media de 9,8mmHg a los 12 meses de seguimiento comparado con 13,3 mmHg del grupo general de EPNP, la incidencia de goniopunción en este subgrupo fue del 16,6% (1 caso) comparado con el 31,2% (15 casos) del grupo general y ninguno de estos casos necesitó medicación hipotensora al final del seguimiento con una tasa de éxito total del 100%. Shaarawy plantea la hipótesis de que la PIO a las 24 horas de la intervención podría ser un indicador de una adecuada profundidad de disección, hecho que debiera ser demostrado con un análisis histopatológico. Concluye que la PIO a las 24 horas podría ser utilizado como factor pronóstico en la EPNP. Aunque el número de casos es reducido, y el seguimiento de nuestra serie es de menos tiempo, nuestros resultados se asemejan a lo reportado por Shaarawy.

Obstrucción del implante Ex-PRESS

En nuestro estudio solo hubo un caso de obstrucción del implante Ex-PRESS (2%) que es similar a lo reportado por Gindroz (4,2%) y Kanner (2,6%). De manera similar a estos autores, nuestro caso se resolvió utilizando láser Yag para desobstruir la boca del implante del iris que lo ocluía.

Incarceración del iris tras goniopunción

En nuestro estudio se observó un 2,1% (1 caso) de incarceration del iris tras realizar goniopunción, al mes 12 de seguimiento, este paciente tuvo 19,5 mmHg de PIO con tratamiento hipotensor (timolol y dorzolamida).

Otros autores^{152,209,235,240} describen esta complicación con una incidencia variable. En un estudio de Loscos²⁰⁹ que valora la implantación supra ciliar de Esnoper en cirugía combinada de catarata y EPNP, encuentran solo un caso (2,08%) de incarceration de iris a pesar de realizar goniopunción de manera más frecuente (62,5% de los casos). Funnell²³⁵ reporta un 7,8% de casos habiendo realizado goniopunción en el 51,7% de los casos. Muñoz-Negrete²⁴⁰ reporta un 2,8% (1 caso) y Gianoli¹⁵² observa 2 casos (6,7%) pero producidos por trauma ocular y no tras goniopunción. El Sayad¹⁴⁷ también reporta una incidencia de 2 casos (5,1%) pero no aclara si se produjeron tras goniopunción.

Es tema de debate si la goniopunción debiera hacerse de manera sistemática, transformando una cirugía no perforante en perforante, o solamente en casos en los que la filtración a través de la MTD parece insuficiente. En nuestro trabajo se decidió realizar goniopunción en los casos en los que el control de PIO no era el adecuado intentando mantener el procedimiento como no perforante.

Corectopia

En nuestro estudio observamos 3 casos de corectopia (6,25%) y todos los casos pertenecían al grupo de EPNP. No se identificó su asociación con otras complicaciones adicionales, dos de los tres casos estaban con tratamiento hipotensor al año de seguimiento para conseguir PIO objetivo. No ha sido posible objetivar una causa posible común para esta complicación.

Una de las grandes ventajas de los estudios prospectivos que siguen los criterios de realización de los ensayos clínicos es el registro sistemático y metódico de las complicaciones. En el presente estudio, se interrogó a los pacientes participantes sobre todas las complicaciones consignadas en el CRD de manera sistemática en cada visita, incluyendo sensación de cuerpo extraño, que fue frecuente y leve en ambos grupos. Este hecho asegura que pocas complicaciones puedan escaparse al registro y probablemente explica la aparentemente elevada incidencia de pacientes con al menos una complicación si se comparan nuestros resultados con los de estudios previos. Muchas de las complicaciones registradas estaban relacionadas con molestias leves y transitorias que no afectaron la agudeza visual, no tuvieron consecuencias en el resultado final o la evolución del paciente ni requirieron una reintervención de cirugía filtrante durante el período de seguimiento postoperatorio.

En las tablas 9-9 y 9-10 comparamos las complicaciones más frecuentes descritas en estudios de cirugía combinada de Faco-Ex-PRESS y Faco-EPNP respectivamente.

Tabla 9-9. Comparativa de complicaciones en estudios Faco-Ex-PRESS expresada en porcentajes.

Complicaciones (%)	Muñoz 2019	Huerva 2016	Konopinska 2015	Gindroz 2011	Marzette 2011	Seider 2011	Kanner 2009	Gallego 2009 ^b	Maris 2007
Ampolla avascular	2								
Agujero macular	2								
AV Pérdida de >2 líneas ^a	20								
Cámara anterior estrecha	12			8,3	5	8,3	0		2
Contacto corneal				4,2					
Corectopia	0								
Desprendimiento o coroideo	2	5	2,1	8,3	4	33,3			8
Edema corneal	10								
Edema macular	4		2,1	4,2					
Endoftalmitis	0			4,2					2
Erosión corneal	0								
Fibrosis de la ampolla	4		19,6						
Glaucoma maligno	0		4,3				0,88		
Hemorragia coroidea	0						0,88		
Hemorragia subconjuntival	2								
Hifema	0		2,1	8,3	1				4
Hipotonía > 1 mes	2		2,1		4	13,9	7,9		4

Complicaciones (continuación)	Muñoz 2019	Huerva 2016	Konopinska 2015	Gindroz 2011	Marzette 2011	Seider 2011	Kanner 2009	Gallego 2009 ^b	Maris 2007
Hipotonía transitoria	34	5				47,2	7,9 ^c		
LIO con fibrina	0								
Maculopatía hipotónica	2				3				4
Membrana epirretiniana	2								
Obstrucción venosa retina				4,2					
Obstrucción del implante	2			4,2			2,6		
Opacificación cápsula posterior	2			54,2					
Pico hipertensivo				16,6					
Pliegues Descemet	4								
Quiste de Tenon	4			20,8					
Seidel positivo conjuntival	18		6,5	12,5	29	19,4	4,4		6
Sinequias iris	0								
Tyndall hemático	2								
Uveítis	2		6,5						
Vítreo en cámara anterior	0								

a: Medición de AV de Snellen, b: no se describen las complicaciones, c: en el grupo de cirugía combinada

Tabla 9-10. Comparativa de complicaciones en estudios Facó-EPNP expresada en porcentajes.

Complicaciones (%)	Muñoz 2019	Moreno -Lopez 2006	Funnell 2005	Cillino 2004	Muñoz-Negrete 2003	D'Eliseo 2003	Di Staso 2000	Gianoli 1999
Ampolla avascular	0							
Agujero macular	0							
AV Pérdida de >2 líneas ^a	12,5							
Cámara anterior estrecha	4,2	6,7						10
Corectopia	6,25							
Desprendimiento o coroideo	2,1				2,8			10
Edema corneal	12,5				2,8			26,7
Edema macular	2,1							6,7
Erosión corneal	2,1				2,8			
Fibrosis de la ampolla	0	6,7			2,8			
Hemorragia coroidea	0		3,9					
Hemorragia subconjuntival	2,1							
Hifema	0		5,9	13,3	5,6			6,7
Hipertensión precoz				13,3				13,3
Hipotonía > 1 mes	0		3,9			20		13,3
Hipotonía transitoria	25				2,8			
Incarceración del iris	2,1		7,8		2,8			6,7
LIO con fibrina	2,1							
Maculopatía hipotónica	0							
Membrana epirretiniana	0							

Complicaciones Cont. (%)	Muñoz 2019	Moreno -Lopez 2006	Funnell 2005	Cillino 2004	Muñoz-Negrete 2003	D'Eliseo 2003	Di Staso 2000	Gianoli 1999
Obstrucción del implante	0							
Opacificación cápsula posterior	0							3,3
Pliegues Descemet	2,1							
Quiste de Tenon	2,1				2,8			
Rotura capsula posterior	0		5,9					
Seidel positivo conjuntival	0	20	7,7		2,8			
Sinequias iris	2,1				2,8			
Tyndall hemático	0							
Uveítis postoperatoria	0				7,7		33	40
Vítreo en cámara anterior	2,1							

a: Medición de AV de Snellen

9.3.6 Intervenciones postoperatorias

En nuestro estudio las intervenciones postoperatorias (inyección de 5FU, MMC, needling, suturolisis y goniopunción) no fueron consideradas complicaciones sino una parte integral del tratamiento postoperatorio. Las tablas 9-11 y 9-12 muestran una comparativa de las intervenciones postoperatorias entre estudios previos que valoran cirugía combinada de Faco-Ex-PRESS y Faco-EPNP.

Tabla 9-11. Comparativa de intervenciones postoperatorias en estudios Faco-Ex-PRESS.

Intervenciones (%)	Muñoz 2019	Huerva 2016	Konopinska 2015	Gindroz 2011	Marzette 2011	Seider 2011	Kanner 2009	Gallego 2009*	Maris 2007
5 Fluorouracilo	16		19,6		3				66
Mitomicina C	2			20					
Needling	18		23,9	4,2	1,5	5,6			66
Suturolisis	38	5	2,1	4,2	44	36	1,67 ^a	10	2,2 ^a

a: media de lisis por paciente, no reportan el número de pacientes

Tabla 9-12. Comparativa de intervenciones postoperatorias en estudios de Faco-EPNP.

Intervenciones (%)	Muñoz 2019	Moreno-Lopez 2006	Funnell 2005	Cillino 2004 ^a	Muñoz-Negrete 2003	D'Eliseo 2003 ^a	Di Staso 2000 ^a	Gianoli 1999
5 Fluorouracilo	6,2		13,5	No		No	No	16,6
Goniopunción	31,2	26,7	51	No	33	No	No	20
Mitomicina C	0	6,6	6,8	No	2,6	No	No	3,3
Needling	8,3		20,3	No	5,1	No	No	3,3
Suturolisis	4,2		3,3	No		No	No	

a: no reportan estos datos

La observación inicial, y más evidente tras revisar la literatura, es la enorme variabilidad en los criterios para decidir qué complicaciones o intervenciones postoperatorias se reportan entre los diferentes artículos publicados; esto dificulta de manera significativa la comparación entre estudios. Adicionalmente, no hay consenso entre los autores sobre cuáles son los criterios para realizar intervenciones tales como la lisis de sutura o goniopunción.

Lisis de sutura

En nuestro estudio, se realizó lisis de sutura en el 38% de los sujetos del Grupo Ex-PRESS. En los estudios de Faco-Ex-PRESS^{89,196,201,223,224,227,229,230} el rango de suturolisis oscila entre 2,1% y 44%, y en trabajos previos que comparan Ex-PRESS con trabeculectomía^{197,202,239,241,244} el rango de suturolisis oscila entre el 0 y 30%. Siendo comparables en metodología nos llama la atención que Konopinska describe solo un 2,1% de suturolisis, siendo similar a nuestro estudio la tasa de inyecciones de 5FU aplicadas y de needling realizados. Según estudios previos^{155,156} en los que se valora la utilidad de la suturolisis en cirugía filtrante con antimetabolitos (MMC) la ventana temporal para realizarla se extendería, en teoría, hasta las 20 semanas de postoperatorio. Sin embargo, en nuestro estudio, del total de sujetos que requirieron lisis (n:19), en el 73,7% (n:14), estas se realizaron durante las primeras cuatro semanas, en el 15,8% (n:3) en el mes 3, y en el 10,5% (n:2) en el mes 6. En los dos casos en los que se realizó suturolisis del grupo EPNP se hicieron en las 3 primeras semanas de postoperatorio. Como es lógico, la lisis de suturas se utilizó predominantemente en el grupo Ex-PRESS en el que el tapete escleral es un punto de resistencia al flujo de HA, cosa que en la EPNP sucede a nivel de la MTD. En un estudio con 2 años de seguimiento, Netland²⁰⁰ reporta que 75 de las 88 lisis se realizaron durante el primer mes de seguimiento con un 70% (n:41) de lisis en el grupo Ex-PRESS y un 77% (n:47) en el grupo de trabeculectomía (p=0,470). A pesar de lo heterogéneo de los resultados

en la bibliografía en lo referido a suturolisis, pensamos que el criterio de realizar las lisis después de la primera semana y antes de los dos meses de postoperatorio es la mas adecuada para conseguir el efecto buscado.

Needling o manipulación de la ampolla con aguja.

En nuestro estudio se realizó needling en el 18% (n=9) y 8,33% (n=4) en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente (p=0,16), concretamente se realizaron durante las primeras 12 semanas en el 88% (n:8) y sólo un caso después del mes 3. En el grupo EPNP, 3 de 4 se realizaron en las primeras 12 semanas y un caso después del mes 3. La PIO media al mes 12 de seguimiento en este subgrupo de pacientes, en los que realizó needling, fue de 17,3 mmHg y 17 mmHg y, adicionalmente, en estos pacientes el 44 % y el 25% necesitaron tratamiento hipotensor para conseguir PIO objetivo al final del seguimiento, en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente. En trabajos previos que estudian cirugía combinada Faco-Ex-PRESS^{89,196,201,223,224,227,229,230} la incidencia de Needling reportada va del 1,5 al 66% lo que evidencia una gran disparidad de criterios a la hora de realizar y reportar esta intervención.

Goniopunción

La goniopunción (GP) es un procedimiento útil y seguro que ha sido extensamente estudiado en la literatura^{174,190,204,226,245-247}. Aunque se ha descrito que se obtienen mejores resultados a largo plazo cuando se realiza GP^{124,245} en el postoperatorio de EPNP, es importante señalar que con este tratamiento la cirugía se transforma de procedimiento no perforante en perforante. En nuestro estudio se realizaron 17 GP en el 31,2% de los casos (n:15), 8 casos dentro de los 3 primeros meses de seguimiento, 3 casos durante el mes 3 y 6, y los 4 casos restantes al mes 12 de seguimiento. En este subgrupo de pacientes la PIO media al final del seguimiento fue de 14,1 mmHg y el 80% estaban sin medicación hipotensora al mes 12 de seguimiento. En estudios previos que

analizan Faco-EPNP^{152,204,221,222,234,235,240}, la incidencia de GP va del 20% al 51%, y en trabajos previos sobre EPNP^{174,208,209,226,246-249} que utilizan algún tipo de implante mantenedor de espacio por debajo del tapete escleral, estos valores van del 10% al 80%. Esta disparidad de valores deja en evidencia que no hay un acuerdo sobre cuando realizar la GP y en cuales son los criterios adecuados para indicarla. En nuestro estudio se llegó a un consenso entre los investigadores para realizar GP en relación con la PIO objetivo del paciente, de esta manera se ha indicado GP en algún caso con 20mmHg y en otro con 14 mmHg. Está descrito que la necesidad de realizar GP precoz estaría relacionada con un flujo inadecuado a través de la MTD, posiblemente asociada a una disección insuficiente, y la GP tardía estaría más bien asociada con fibrosis de la MTD²⁴⁸. En una serie de 200 casos Galassi²⁴⁹ reporta que los resultados tensionales a los 3 años de seguimiento parecen ser mejores cuando la GP se realiza dentro de los tres primeros meses del postoperatorio ($p=0,022$). Sin embargo, al comparar resultados de diferentes autores no está aclarado el motivo por el cual la efectividad de la GP es muy variable y tampoco hay consenso en si la necesidad de GP es diferente según el tipo de glaucoma¹⁷⁴. Según nuestros datos, parece sensato realizar la GP en el período que transcurre entre la segunda semana y el tercer mes de postoperatorio, pero puede resultar eficaz también después de este tiempo.

Tratamiento con antifibróticos

De forma mayoritaria los autores coinciden en que es más adecuado utilizar inyecciones de 5FU en el postoperatorio y la MMC para uso intraoperatorio^{161,162}. En un estudio reciente se reporta su utilización en el 28% de los casos durante el postoperatorio⁹⁷. En nuestra serie, se hicieron 15 inyecciones de 5FU en 8 pacientes (16%) en el grupo Ex-PRESS. De estos pacientes, el 87,5% (n:7) se hicieron en los 3 primeros meses de seguimiento y solo un caso en el mes 12. La PIO media al final del seguimiento en este subgrupo de pacientes fue de 16 mmHg de los cuales el 75% estaban sin tratamiento

hipotensor. Del grupo EPNP se hicieron 3 inyecciones de 5FU en 3 pacientes (6,25%) con una PIO media en el mes 12 de 16 mmHg y los 3 sujetos estaban sin tratamiento hipotensor al final del seguimiento. Solo en un caso de Ex-PRESS se utilizó MMC subconjuntival en el postoperatorio a las 3 semanas de seguimiento.

En trabajos previos sobre cirugía combinada Faco-Ex-PRESS^{89,196,201,223,224,227,229,230} la incidencia de inyecciones de 5-FU reportada varía entre el 3% y el 66% y en estudios de Ex-PRESS sin cirugía combinada^{197,200,228,241,242,244} se reporta de manera variable del 0% al 13,6%.

En estudios previos de Faco-EPNP^{152,204,221,222,234,235,240}, la incidencia varía entre el 13,5% y el 16,6% (aunque hay autores que no reportan esta intervención) y en series previamente publicadas sobre EPNP sin cirugía combinada^{174,208,209,226,247-249} la utilización de 5FU en el postoperatorio oscila entre el 7,5% y el 23%. De manera global nuestros datos son similares a series previamente publicadas. La decisión sobre cuando iniciar una tanda de inyecciones subconjuntivales de 5FU es también motivo de debate, para algunos autores se deben utilizar cuando hay signos de fracaso evidente de la ampolla de filtración asociándolo con needling en el contexto de un quiste de Tenon. Para nosotros estaría indicado hacerlo en casos en los que aun teniendo buen control de PIO se observan signos de un proceso de cicatrización más agresivo en la ampolla de filtración, como hiperemia, vasos rectificadas y en sacacorchos²⁵⁰ que nos avisan de un proceso de contracción de la cápsula de Tenon debido a la migración de fibroblastos.

9.3.7 Agudeza visual

Una de las complicaciones de la cirugía filtrante es la disminución de la agudeza visual que, si bien es casi siempre transitoria, en ocasiones puede ser permanente.

Hay varios estudios previos en los que se compara la agudeza visual en cirugía Ex-PRESS con trabeculectomía^{89,197,200,202,230,239,242,244}89,197,200,202,228,237,239,240, Good y Kahook²³⁹ reportan una recuperación visual a los valores basales de 1 semana versus 1 mes al comparar Ex-PRESS con trabeculectomía.

Sugiyama et al.²⁴⁴ reporta un 10 % de los pacientes de Ex-PRESS y un 45% del grupo trabeculectomía disminuye la AV ≥ 2 líneas de Snellen a la semana de postoperatorio ($p=0,45$) y atribuyen este hecho a las complicaciones en el postoperatorio inmediato. La AV se mantuvo estable en el grupo Ex-PRESS. Este estudio, aunque es prospectivo sólo identificó 10 sujetos en cada grupo de estudio con este hecho.

Maris et al.⁸⁹ reporta que un 20% de sujetos en el grupo Ex-PRESS pierden ≥ 2 líneas de Snellen tras la cirugía comparado con un 23% del grupo trabeculectomía ($p=0,08$).

En el estudio prospectivo de Jong²⁰² la AV disminuyó un 13,5% y un 15% al año de seguimiento y se mantuvo estable en el 62,1% vs 65,8% en los grupos Ex-PRESS y trabeculectomía respectivamente. Un 24,3% de Ex-PRESS versus 18,4% de Trabeculectomías mejoraron AV respecto de la visita basal. El autor no discute las posibles causas de esta mejoría visual tras un procedimiento filtrante aislado en ambos grupos.

En otro estudio prospectivo Dahan¹⁹⁷ muestra que la AV se mantiene sin cambios respecto de los valores basales en ambos grupos.

Beltrán-Agullo²⁴² informa una recuperación de la AV más rápida en el grupo Ex-PRESS comparado con trabeculectomía. También destaca que la agudeza visual media no vuelve a los valores basales en el grupo de trabeculectomía.

En el estudio de Netland²⁰⁰ la AV en ambos grupos fue similar a los 2 años de seguimiento (logMAR) 0.28 ± 0.28 and 0.37 ± 0.39 , sin embargo, se observó una disminución significativa de AV en ambos grupos al día 1 de postoperatorio ($P < 0,001$) que volvió a los valores preoperatorios al mes 1 en el grupo Ex-PRESS y al mes 3 en el grupo de Trabeculectomía sin diferencias significativas comparado con la AV basal durante el resto del seguimiento postoperatorio.

Los estudios previos que evalúan los cambios en la agudeza visual en cirugía filtrante Ex-PRESS combinada con facoemulsificación ^{89,201,223-225,227,230} reportan de manera global que la agudeza visual mejora de manera significativa tras la intervención.

Konopinska²⁰¹ no encuentra diferencias significativas en la AV entre los grupos al comparar Faco-Ex-PRESS con Faco-Trabeculectomía en ningún punto del seguimiento postoperatorio. Sin embargo, menciona que un 8,7% de los sujetos del grupo Faco-Trabe pierden al menos 1 línea de visión Snellen y relaciona este cambio con catarata secundaria, membrana epirretiniana y DMAE seca.

Gindroz²²⁷ encuentra que a los 24 meses de seguimiento, el 86,3% de los pacientes tienen una AV (Snellen) de 0,5 o mejor y a los 48 meses la AV media fue de $0,7 \pm 0,3$.

Seider²³⁰ no encuentra diferencias entre grupos en la agudeza visual y reporta que la AV no mejora tras el procedimiento. Esto es debido posiblemente a que sólo un subgrupo estudiado correspondía a cirugía combinada (12 casos sobre 24 solo Ex-PRESS y 18 sobre 40 solo trabeculectomía). El autor no analiza la AV en los subgrupos de cirugía combinada.

En estudios previos que analizan la cirugía combinada de catarata con EPNP Moreno-Lopez²³⁴ reporta una mejoría \geq a 2 líneas de Snellen en el 57,1% de los casos que se estabiliza a partir del mes de la intervención. Gianoli¹⁵² encuentra una mejoría significativa sin diferencia entre grupos de $0,18 \pm 4$ y $0,2 \pm 4$ líneas (cartel ETDRS) en el preoperatorio de Faco-EPNP y Faco-Trabe versus $0,5 \pm 4$ líneas (ETDRS) en ambos grupos. Mencionan una bajada transitoria de la AV en grupo de Faco-Trabe al día 1 y

semana 1 de seguimiento que se recupera y se mantiene sin diferencias con el otro grupo a lo largo del seguimiento. Si bien Funnel²³⁵ no encuentra diferencias en la mejoría de AV entre los grupos estudiados, no cuantifica dicha mejoría. Stasso²²¹ no encuentra diferencias en la mejoría de AV entre los grupos estudiados, no cuantifica dicha mejoría. Muñoz-Negrete²⁴⁰ reporta una mejoría significativa de la AV (escala decimal) de 0,38 basal a 0,66 a los 12 meses de seguimiento.

En nuestro estudio, y probablemente debido a que se trataba de cirugías combinadas con facoemulsificación, la agudeza visual mejoró de manera significativa en ambos grupos con resultados levemente mejores en el grupo Ex-PRESS a los 12 meses de seguimiento, y sin diferencias significativas entre los grupos en ningún momento del estudio. Sin embargo, durante el seguimiento se observó un 20% versus 12,5% de casos con disminución transitoria de agudeza visual de más de 2 líneas de Snellen en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente. Esta disminución de AV ocurrió, en general, en el primer mes de postoperatorio y en los casos en los que se prolongó más allá del mes 3 estuvo relacionada con edema macular quístico, edema corneal y maculopatía hipotónica.

9.3.8 Campo visual

De las distintas clasificaciones existentes para estadificar el compromiso funcional en el GPAA, se acordó emplear la clasificación de Hodapp, Parish y Anderson⁶⁶ por su simplicidad y porque solamente se ha utilizado para describir la muestra y su evolución entre los períodos pre y postoperatorio.

Teniendo como referencia la MD de la clasificación de Hodapp, se observó una migración de pacientes desde glaucoma moderado a glaucoma leve en ambos grupos, del 29,3 al 39% en el grupo Ex-PRESS y del 18,6 al 25,6% en el grupo EPNP, manteniéndose similar la proporción de glaucomas avanzados. Probablemente, este cambio en la MD se deba en todo o en parte a la mejoría en la transparencia de los medios al operar conjuntamente la catarata. También es posible que la mejoría en los valores de MD en algunos casos sean consecuencia de una mejoría de la superficie ocular al interrumpir la instilación de la medicación tópica de manera crónica.

Aunque el VFI es un parámetro que puede resultar más útil al evaluar sujetos que simultáneamente tienen catarata, porque probablemente está menos influido por ésta que el MD, en nuestro estudio en el que todos los sujetos fueron operados de catarata en el día 1 probablemente no ofrece ningún beneficio sobre el MD y se evitan las conocidas limitaciones de este índice. Concretamente, al inicio del glaucoma hay una tendencia del VFI a mantenerse estable y tiende a dar valores erráticos cuando el MD está por debajo de -20 debido a la distinta forma de calcular el VFI por encima y por debajo de esta cifra. En valores de MD mayores a -20 se calcula en función de los datos obtenidos en la gráfica de desviación del patrón mientras que en valores menores a -20 se tiene en cuenta el defecto absoluto.

Tras analizar estudios previos que evalúan la cirugía con Ex-PRESS ^{89,196,197,199–202,224,225,227,229,230,232,241,242,244,251}, hemos encontrado solo dos estudios aparte del nuestro que analicen los cambios en la campimetría. Konopinska (n=46) informa un MD medio de $-17,0 \pm 9,6$ dB vs $-17,2 \pm 10,4$ dB en el estado basal y al mes 12, y observaron

estabilidad en el 83,3 % de los casos y progresión en el 16,7%. En un estudio retrospectivo, Sugiyama,²⁴⁴ (n=10) no observa progresión en ningún sujeto del grupo Faco-Ex-PRESS. En nuestro estudio los sujetos tenían un MD preoperatorio medio de -10,6 ($\pm 6,4$) basal y -10,2 ($\pm 6,2$) dB al mes 12.

Salvo el nuestro, ninguno de los estudios de Faco-EPNP^{152,153,221,222,234,235,240} evalúa los cambios campimétricos. De todos los estudios de EPNP aislada^{147,153,154,175,252-255}, encontramos tres que valoran campimetría.

En el estudio de Shaarawy¹⁷⁵ el 81% de los sujetos de éxito completo se mantuvieron estables y el 19% evidenciaron progresión campimétrica a pesar de tener PIO ≤ 15 mmHg a los 5 años de seguimiento. Ambresin²⁵⁵ describe que el 72% de los sujetos se mantuvieron estables y el 28% evidenció progresión campimétrica a los 24 meses de seguimiento. Bissig²⁵⁴, tras 10 años de seguimiento reporta estabilidad en el 63% de los pacientes.

En nuestro estudio la MD observada en EPNP fue -11,2 ($\pm 6,2$) dB en la visita preoperatoria, y -10,6 ($\pm 5,9$) dB en al mes 12. Al final del seguimiento se observó que el 80,5 y 76,4% de los sujetos se mantuvieron estables (cambio en MD menor de $\pm 1,5$ dB) o mejoraron (MD mejoró al menos 1,5dB tras cirugía) la MD en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente. Un 19,5 y un 23,2% de los pacientes evidenciaron un empeoramiento (MD empeoró al menos 1,5dB tras la cirugía) del MD respecto del CV basal en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente (p=0,67).

Es notable el hecho de que, en ambos grupos de nuestro estudio, de manera similar a otros trabajos, hay un porcentaje de pacientes en los que empeora la MD a pesar de estar con PIOs por debajo de objetivo y sin haber sufrido ninguna complicación severa. Este hecho podría deberse al hecho de que existen otros factores independientes de la PIO que también influyen en la evolución de los pacientes con glaucoma y/o que el trauma quirúrgico puede tener un efecto negativo sobre el CV del paciente incluso en casos intervenidos de cirugía combinada.

9.3.9 OCT

La valoración estructural de la CFN por OCT es de gran utilidad en el diagnóstico precoz de glaucoma debido a una mayor especificidad para detectar los cambios iniciales^{15,256}, es también un parámetro de utilidad para detectar progresión en glaucomas establecidos²⁵⁷

Habiendo revisado de manera exhaustiva trabajos previos que valoran cirugía filtrante de Ex-PRESS y EPNP encontramos que no incluyen la valoración de los cambios en el OCT durante el seguimiento. Esto es posiblemente debido a que varios de estos estudios son previos a el establecimiento del OCT de dominio espectral como herramienta habitual de la clínica. En nuestro estudio no se observaron cambios respecto de los valores basales en la CFN y tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio.

9.3.10 Contaje endotelial

Toda cirugía intraocular puede potencialmente provocar pérdida de células endoteliales. Se han publicado trabajos describiendo esta complicación en cirugía de catarata, trabeculectomía, iridotomía con láser Yag, ciclofotocoagulación, vitrectomía por pars plana y con implantes de drenaje para glaucoma. Los implantes de drenaje en los que se coloca un tubo en la cámara anterior son los que con más frecuencia se relacionan con esta complicación debido posiblemente a que la localización del tubo representa un factor de daño endotelial que se mantiene en el tiempo, por contacto directo o por reflujo, y se agrega a la pérdida endotelial provocada por la intervención. En los datos publicados a cinco años de seguimiento del estudio TVT se observó una incidencia de descompensación corneal significativamente mayor en el grupo de implante Baerveldt vs trabeculectomía 16% (n:17) vs 9% (n:9) respectivamente⁹⁹. Otro estudio con implante Ahmed en glaucoma refractario describe una pérdida endotelial media de 10,5% a los 12 meses de seguimiento respecto al grupo control, también observaron que la mayor pérdida de células endoteliales se produjo en la zona temporal superior que correspondía con la localización del tubo²⁵⁸. De manera similar, un estudio reciente con implante Baerveldt con seguimiento a 36 meses, describe una pérdida anual promedio de células endoteliales de 4,54%, y del 6,57% en el cuadrante periférico más cercano al tubo²⁵⁹.

Estudios previos muestran un amplio rango de pérdida de células endoteliales asociada con el implante Ex-PRESS. Casini et al.²⁶⁰ reporta un 0,3% de pérdida endotelial a los 3 meses de postoperatorio de implante Ex-PRESS en el procedimiento filtrante aislado. Konopinska et al.²⁰¹ reporta un 37,4 % de pérdida endotelial a los 12 meses de postoperatorio tras cirugía combinada de catarata e implante Ex-PRESS. Bourne et al.²⁶¹ notifican una pérdida promedio (\pm DE) de 10,5 % (\pm 0,8) tras facoemulsificación a los 12 meses de postoperatorio. Recientemente Arimura et al.²²⁸ publican una pérdida endotelial del $-2,3\% \pm (7,9)$, $-8,1\% \pm (11,0)$, $-10,1 \pm (8,0)$, y $-18,0 \pm (29,1)$ en el grupo

Ex-PRESS a 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento y dicha pérdida endotelial presenta diferencias significativas con el grupo control de trabeculectomía a los meses 6,12 y 24. Sin embargo, se observa una desviación estándar muy elevada que evidencia una dispersión importante de los datos. Nosotros observamos una tasa de pérdida endotelial similar y moderada en ambos grupos Ex-PRESS y EPNP a los 3 meses (8,4 y 8,19% respectivamente) y a los 12 meses (12,5 y 10,2% respectivamente) de la cirugía comparada con el conteo preoperatorio.

Aunque en nuestro estudio se evidenció una alta dispersión en las mediciones de conteo endotelial, esta dispersión fue similar entre ambos grupos estudiados, DE ± 544 vs ± 592 células x mm^2 en el preoperatorio y DE ± 524 vs ± 442 células x mm^2 en el mes 12 de seguimiento y también fue semejante a la observada en otros estudios. Konopinska reporta un conteo endotelial de 2089 ± 421 células x mm^2 en la visita basal, y 1337 ± 496 células x mm^2 al año de seguimiento con una pérdida mucho más alta que en otros estudios, incluido el nuestro. Las cifras observadas de pérdida de células endoteliales, 10-12% al año, son razonables y parecidas a las de otros trabajos, pero serían preocupantes si la pérdida se repite y continúa en los siguientes años del postoperatorio por lo que son necesarios estudios a más largo plazo que concreten si esa pérdida endotelial se mantiene y aumenta en el tiempo.

9.3.11 Duración de la cirugía

La mayoría de los trabajos valoran la eficacia de las diferentes técnicas quirúrgicas en términos de reducción de PIO, incidencia de complicaciones, intervenciones postoperatorias, agudeza visual, etc. Según sus definiciones eficacia es la capacidad de lograr un efecto deseado, esperado. En cambio, eficiencia es la capacidad de lograr ese efecto en cuestión con la mínima utilización de recursos posibles o en el menor tiempo posible.

De esta manera la eficiencia podría ser igual o incluso más importante que la eficacia al comparar dos técnicas quirúrgicas dado que los recursos disponibles para el cuidado de la salud son siempre limitados. Aunque una valoración adecuada de la eficiencia implicaría incluir muchos otros factores que no han sido considerados en este trabajo, por ejemplo, cuantificar el coste de la medicación, consultas e intervenciones postoperatorias y número de visitas, el tiempo de quirófano sería uno de los factores claves en el análisis de costes. En una aproximación inicial para evaluar la eficiencia de ambos procedimientos observamos que el tiempo de cirugía en el grupo Ex-PRESS fue significativamente menor que en el grupo EPNP ($p=0,01$), pero también deberían tenerse en cuenta el mayor coste del implante Express (aproximadamente el doble que el del ESNOOPER) y la mayor frecuencia de complicaciones.

Otro aspecto para comentar, siendo todos los investigadores participantes cirujanos expertos en glaucoma y catarata, es la enorme variabilidad en los tiempos quirúrgicos incluso cuando se analiza un determinado cirujano y realizando la misma técnica. Comparando los distintos cirujanos participantes, se observa un rango de tiempo quirúrgico de 30 a 75 minutos en Faco-Ex-PRESS y de 31 a 109 minutos en el grupo Faco-EPNP. Esto plantea el interrogante de si esta variabilidad es producto de diferencias anatómicas entre pacientes o refleja otras situaciones ajenas al cirujano y el paciente pero que acaban repercutiendo en el tiempo total de cirugía. Analizando el

tiempo quirúrgico en cada centro por separado, la técnica Faco-Ex-PRESS requirió menos tiempo de quirófano en comparación con la Faco-EPNP.

9.3.12 Valoración de la ampolla de filtración.

El éxito global de la cirugía filtrante va más allá del control tensional. La ampolla de filtración es la parte visible de la cirugía filtrante y se ha descrito que sus características se relacionan con su funcionamiento postoperatorio, con la PIO y con la incidencia de posibles complicaciones. No hay estudios previos que comparen la morfología de las ampollas en la cirugía filtrante Ex-PRESS con la EPNP.

En un estudio en el que se comparan las características de las ampollas de filtración entre Ex-PRESS y trabeculectomía, Good y Kahook²³⁹ refieren menos vascularización en el grupo Ex-PRESS en las tres zonas central, periférica y por fuera de ampolla. También encontraron que en los Ex-PRESS las ampollas eran más difusas, sin embargo, estas diferencias desaparecen al final del seguimiento a los dos años.

Aunque nuestros resultados no evidencian diferencias significativas entre los dos grupos en las características de la ampolla, si se observaron más cambios morfológicos en las ampollas del grupo Ex-PRESS a lo largo del seguimiento comparado con el grupo EPNP.

Hubo significación estadística en los cambios en la morfología de las ampollas de filtración del grupo Ex-PRESS al comparar el mes 1 con el mes 12 en el área central, confirmando que la morfología de la ampolla evoluciona al menos durante el primer año tras la cirugía. La altura, la vascularización central y la vascularización máxima cambiaron en el grupo ExPRESS en tanto que en el grupo EPNP sólo hubo cambios significativos en la vascularización central. De esto se podría inferir que la EPNP tendió a formar ampollas menos elevadas, más difusas, aunque la diferencia no fuera estadísticamente significativa, y menos cambiantes comparado con Ex-PRESS. Esto podría deberse a que en la EPNP la salida de HA es más controlada y homogénea al estar la limitación inicial al flujo en la membrana predescemética. El hecho de tener una ampolla más elevada y prominente al mes 1 en el grupo Ex-PRESS comparado con EPNP podría deberse a que el flujo en el Ex-PRESS está limitado inicialmente, en el

postoperatorio precoz, solo por el diámetro interior del implante lo que provocaría un flujo inicial bastante más acentuado que en el grupo EPNP. Este hecho, sumado al flujo peritubular ya comentado previamente, también explicaría la mayor incidencia de filtración conjuntival (Seidel) precoz que se observó solo en el grupo Ex-PRESS. Como ya se comentó previamente, ocho de los nueve casos que tuvieron fuga de HA conjuntival se presentaron en los primeros siete días tras la intervención y salvo uno, todos se resolvieron con medidas conservadoras. En nuestro estudio al año de seguimiento las ampollas del grupo Ex-PRESS fueron levemente menos elevadas que la EPNP 1,88 versus 2,03 EPNP ($p=0,33$), sin embargo, lo interesante de estos valores no es tanto que la EPNP haya sido ligeramente más elevada al mes 12, sino que casi no hubo cambios en la altura de las ampollas de EPNP entre el mes 1 y el mes 12. En términos porcentuales la altura de ampolla cambió un 7% en EPNP comparado con un 18,3% en el grupo Ex-PRESS.

El área máxima de la ampolla en el grupo de EPNP se correlacionó de manera inversa con la PIO al mes 1 (más área implica PIO más baja y viceversa), la vascularización en el grupo Ex-PRESS se relacionó de manera directa con la PIO al mes 1 (más vascularización se relaciona con PIO más alta), y posiblemente el hallazgo más interesante fue que se observó una correlación directa ($r=0,56$; $p>0,001$) entre la vascularización central y máxima al mes 1 con la PIO al mes 12 en el grupo Ex-PRESS (cuanto mayor es la vascularización en el postoperatorio precoz, más elevada es la PIO al final del estudio). Estos resultados indicarían que en la EPNP probablemente el flujo de HA se asemeja más al flujo fisiológico. También se hace evidente que el cuidado individualizado de la ampolla de filtración mediante manipulaciones que permitan obtener ampollas más amplias y menos vascularizadas probablemente permitiría obtener mejores resultados de PIO a medio y largo plazo.

Aunque está demostrado que el principal factor relacionado con la producción de ampollas avasculares es la utilización de agentes antifibróticos²⁶², también se ha

relacionado un mayor flujo de HA con la formación de ampollas avasculares²⁶³. En nuestro estudio a 12 meses el mayor flujo presente en la cirugía con Ex-PRESS solo ha reportado 1 caso de ampolla avascular, quizás el seguimiento a más largo plazo ponga de manifiesto este hallazgo con una mayor frecuencia.

En otro estudio de Oh et al²⁶⁴, se compara la morfología de la ampolla entre EPNP y trabeculectomía utilizando OCT de segmento anterior. Tradicionalmente se ha admitido, que a diferencia de la trabeculectomía o el Ex-PRESS, la EPNP no es tan dependiente de la ampolla de filtración. Una vez que el HA pasa la MTD puede filtrar hacia las terminaciones abiertas del canal de Schlemm, el espacio intraescleral, el espacio supracoroideo, o al espacio subconjuntival. Está descrito que hasta un 50% de los casos de pacientes operados de EPNP pueden no tener ampolla de filtración visible y sin embargo tener una cirugía efectiva²⁶⁵. Sin embargo, de manera similar a la trabeculectomía, la gran mayoría de pacientes operados de EPNP desarrollan una ampolla conjuntival difusa. Según se ha observado por UBM una ampolla poco elevada y difusa puede objetivarse aun años después de la intervención. Esta ampolla tiende a ser más aplanada que la que se observa en la trabeculectomía²⁶⁶. En nuestro estudio, en todos los pacientes intervenidos del grupo EPNP se observó presencia de ampolla de filtración conjuntival.

9.4 Fortalezas

Hemos realizado un estudio metodológicamente sólido, se diseñó siguiendo las recomendaciones de la WGA²¹¹, del grupo CONSORT²¹⁰ y el protocolo se encuentra registrado en clinicaltrials.gov. Esto nos ha obligado a tener un abordaje metódico y sistemático durante el diseño, ejecución y evaluación de los resultados.

Las ventajas de que sea un estudio prospectivo y aleatorizado son evidentes, con el agregado de que al ser multicéntrico permite una mayor generalización de los hallazgos. Para el manejo de los datos se utilizó una base de datos relacional (BDR) especialmente diseñada para adaptarse a las necesidades del estudio (Anexo 15-7, Figura 15-1). La base de datos fue diseñada por el doctorando y, posteriormente, fue evaluada y validada por el Dr. Juan Martín del Departamento de Ciencias Básicas de Ciencias de la Salud de la Universidad Internacional de Catalunya.

En una BDR, todos los datos se almacenan y se accede a ellos por medio de relaciones previamente establecidas. Se utilizó como clave primaria el número de aleatorización de los sujetos participantes. Las ventajas de este abordaje para el manejo de la información del estudio fueron esencialmente evitar la duplicidad de registros y garantizar la integridad referencial, así, al eliminar o modificar un registro se elimina o modifican todos los registros relacionados dependientes entre sí.

9.5 Limitaciones

Consideramos que el presente estudio tiene varias limitaciones.

1. Duración insuficiente.

La duración del seguimiento fue de 12 meses. Aunque otros estudios prospectivos hayan utilizado este período de tiempo para el seguimiento^{152,201,202,235}, aun sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de estudio^{267,268}, un año es el mínimo aceptable como período de seguimiento²¹¹ pero es evidente que en los estudios que evalúan técnicas quirúrgicas en glaucoma, enfermedad crónica por definición, sería preferible un seguimiento más prolongado. En cualquier caso, los pacientes incluidos en nuestro protocolo serán evaluados a los 24 y 36 meses de la intervención con el objetivo de obtener resultados de largo plazo.

2. Asimetría en la experiencia quirúrgica entre técnicas.

Los cirujanos que participaron como investigadores en este protocolo, son glaucomatólogos con larga experiencia en cirugía filtrante. Dado que la EPNP es una cirugía con décadas de existencia era inevitable que todos ellos hubieran estado realizando EPNP con o sin implantes por alrededor de diez años en tanto que la experiencia con el dispositivo Ex-PRESS, técnica descrita mucho más recientemente, fuera de aproximadamente un año. Aunque, todos los cirujanos habían recibido formación en cirugía Ex-PRESS y tenían experiencia de unos 12 meses al comenzar el estudio, todos tenían claramente una experiencia mucho más larga en EPNP y este hecho podría haber influido en los resultados por ejemplo al observar menos complicaciones en el grupo de EPNP. Los buenos resultados obtenidos en el grupo Ex-PRESS sugieren que esta técnica requiere un periodo de aprendizaje reducido en cirujanos expertos en glaucoma.

3. Contaje endotelial

Las mediciones de contaje endotelial fueron realizadas con los aparatos disponibles en cada centro participante y, por ello, no se utilizó el mismo equipo en todos los centros. Se observó una dispersión significativa de los datos, que posiblemente esté relacionada con la utilización de distintos equipos y, sin duda, esto puede haber sido una fuente de sesgo sobre los resultados.

Además, varios trabajos que analizan los efectos de tubos implantados en cámara anterior sobre el endotelio corneal analizan no sólo el efecto a nivel central sino también en el cuadrante de implantación. En nuestro estudio se analizó sólo el contaje endotelial central y tampoco se analizaron las características morfológicas de las células endoteliales. Habría sido interesante analizar el polimorfismo y el polimegetismo endotelial como parámetro de la función endotelial pero sólo alguno de los instrumentos disponibles lo permitía.

4. Valoración de las ampollas de filtración

Para la valoración de las ampollas de filtración se recurrió a la observación directa durante la consulta comparando con las fotos de referencia del sistema de graduación de Moorfields. Inicialmente se desarrolló un protocolo para realizar fotografías de las ampollas con la intención de hacer la evaluación en un centro de lectura basado en las fotografías, pero en la prueba piloto se observó una gran variabilidad en la calidad de las imágenes obtenidas y la imposibilidad de evaluar la elevación de la ampolla en las fotografías. Se constató, además, que era especialmente problemático intentar diferenciar entre el área central y el área máxima de la ampolla. El único parámetro que podía evaluarse de forma más fiable con las fotografías era el grado de vascularización. Esto se explica debido a que se está intentando efectuar una medición tridimensional y la imagen es bidimensional por definición. La evaluación subjetiva por un observador es una fuente posible de sesgo por la variabilidad existente entre observadores, sin

embargo, la comparación directa con un modelo (escala de Moorfields) disminuye de forma considerable esa variabilidad. Lo ideal probablemente habría sido disponer de imágenes 3D, dos valoraciones independientes y probablemente, si el estudio se hiciera ahora, añadir una imagen con OCT de segmento anterior para evaluar la composición interna de la ampolla.

5. Coste

Finalmente, el presente estudio no evalúa el coste o el cociente coste/ efectividad de ambas técnicas, factor que sería de gran utilidad para tomar decisiones clínicas y de cuidados sanitarios. Sin embargo, el presente estudio si permite identificar ciertos aspectos que forman parte importante de los costes. A favor del implante Ex-PRESS se observó un menor tiempo quirúrgico con diferencias significativas respecto del grupo EPNP.

Como contrapartida, el grupo EPNP tuvo una menor incidencia de complicaciones y de intervenciones durante el período de seguimiento postoperatorio.

9.6 Aplicabilidad clínica de los resultados

Tanto la cirugía combinada Faco-Ex-PRESS como la Faco-EPNP son dos técnicas quirúrgicas seguras y capaces de reducir la PIO de forma significativa y suficiente para glaucomas en cualquier grado de evolución.

En este estudio se han evaluado principalmente glaucomas leves y moderados (DM media en el CV preoperatorio de -10,6 dB y -11,2 dB en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente), obteniendo una PIO media a los 12 meses de seguimiento de 13,9 mmHg y 13,3 mmHg en Ex-PRESS y EPNP respectivamente. Sin embargo, estos valores de PIO final obtenidos, están de alguna manera condicionados por la PIO objetivo necesaria para los pacientes incluidos en el estudio (middle teens, 15-16 mm Hg) y, por lo tanto, también condicionada por los cuidados postoperatorios. Es sensato estimar que podrían obtenerse valores de PIO en el rango de 10-12 mmHg (low teens), que serían más adecuados para glaucomas más avanzados, intensificando los cuidados de la ampolla en el postoperatorio inmediato (inyecciones de 5FU, suturolisis más agresivas, goniopunción, needling) si fuera necesario.

La tasa de éxito total al año de seguimiento fue del 75% y 80% en los grupos Ex-PRESS y EPNP respectivamente, lo que representa un buen resultado. Sin embargo, el seguimiento durante un período de tiempo mayor aportará información adicional sobre la eficacia hipotensora de las técnicas estudiadas a largo plazo.

Aunque en nuestro estudio no se realizó inyección de viscoelástico en CA en el grupo de cirugía Ex-PRESS, tras observar la incidencia de fuga conjuntival precoz significativamente mayor que en el grupo EPNP, parece recomendable dejar viscoelástico en la CA al final de la intervención con el objetivo de amortiguar la intensidad del flujo precoz de HA hacia la ampolla conjuntival.

Atendiendo a los resultados de este estudio, la elección de estas técnicas de cirugía combinada estaría indicada para pacientes con glaucoma de ángulo abierto (primario,

pseudoexfoliativo o pigmentario) leve, moderado o severo, que adicionalmente estén afectados de catarata.

Como ventajas del Ex-PRESS está la menor dificultad técnica y una menor curva de aprendizaje de la cirugía comparado con la EPNP, sin embargo, este beneficio se obtiene a costa de un mayor número total de complicaciones, que en nuestro estudio fueron leves y no requirieron en ningún caso cirugía filtrante, y un mayor número de intervenciones en el grupo Ex-PRESS durante el seguimiento postoperatorio (5FU, suturolisis, needling, goniopunciones) comparado con el grupo de EPNP.

Adicionalmente, se observó que la valoración durante el seguimiento postoperatorio de la ampolla de filtración con un sistema de graduación estandarizado como el de Moorfields aporta información que permite la detección de cambios en la morfología de la ampolla que se relacionarían con la eficacia hipotensora. La vascularización central y máxima al mes 1 se correlaciona de manera directa con la PIO al final del seguimiento en el grupo Ex-PRESS, el área máxima de la ampolla se correlacionó de manera inversa con la presión intraocular en el grupo EPNP al mes 1 de seguimiento.

10 CONCLUSIONES

1. Se observó una reducción significativa de la PIO en todos los puntos de control durante el seguimiento postoperatorio en ambos grupos de estudio sin diferencias significativas entre ambos procedimientos.
2. No se observaron diferencias significativas en la necesidad de tratamiento hipotensor durante el seguimiento postoperatorio en ambos grupos de estudio en ninguno de los meses del postoperatorio.
3. La cirugía Faco-Ex-PRESS presentó un mayor número total de complicaciones comparado con Faco-EPNP que fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la gran mayoría de las complicaciones no requirieron resolución quirúrgica ni tuvieron efecto sobre la agudeza visual final. No hubo diferencias significativas entre grupos en el número de sujetos con una complicación o con más de una complicación.
 - 3.1 La presencia de una fístula conjuntival precoz (Seidel) se observó solamente en el grupo Faco-Ex-PRESS.
 - 3.2 No hubo diferencias significativas entre ambos procedimientos en el resto de las complicaciones reportadas.
4. La cirugía Faco-Ex-PRESS presentó un mayor número total de intervenciones durante el seguimiento postoperatorio comparado con Faco-EPNP. Según lo esperado, se realizaron goniopunciones en el grupo Faco-EPNP y las suturolisis fueron mucho más frecuentes en el grupo Faco-Ex-PRESS.
5. La agudeza visual mejoró de manera significativa en el postoperatorio en ambos grupos de estudio sin observarse diferencias entre ambas cirugías.
6. En la gran mayoría de sujetos se observó estabilidad de la DM del CV sin diferencias significativas entre los grupos de estudio.

7. No se observaron cambios en los valores de CFN en OCT a los 12 meses de seguimiento y no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio.
8. Ambos procedimientos produjeron una pérdida de células endoteliales significativa a los 12 meses de seguimiento postoperatorio, sin diferencias estadísticas entre grupos.
9. El tiempo medio de cirugía fue significativamente menor en el grupo Faco-Ex-PRESS comparado con Faco-EPNP.
10. La cirugía Faco-Ex-PRESS produjo ampollas que evidenciaron más cambios morfológicos durante el primer año de seguimiento y menos difusas que las que se obtuvieron con Faco-EPNP.
 - 10.1 El grado de vascularización central y máxima de la ampolla al mes 1 se correlacionó de manera directa con la PIO final en el grupo Faco-Ex-PRESS.

11 BIBLIOGRAFIA

1. Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola E, et al. The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(1):3–18.
2. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts: Definition of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40(4):341-349. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02773.x
3. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4rd Ed. Disponibile En: Http://Www.Eugs.Org/Eng/Egs_guidelines_reg.Asp?L=1.
4. American Academy of Ophthalmology. *Basic and Clinical Science Course*. Vol 10, Glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011.
5. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2007;11(41):1–190.
6. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-209. doi:10.1016/j.ophtha.2006.07.060
7. Grant WM. Clinical measurements of aqueous outflow. *Am J Ophthalmol*. 1951;34(11):1603-1605.
8. Larsson LI, Rettig ES, Brubaker RF. Aqueous flow in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1995;113(3):283-286.
9. Becker B. Tonography in the diagnosis of simple (open angle) glaucoma. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1961;65:156-162.
10. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1627-1635. doi:10.1016/j.ophtha.2004.02.017
11. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9(2):134-142.
12. Lee AJ, Rochtchina E, Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):380-382. doi:10.1016/j.ajo.2003.08.007
13. Williams AL, Gatla S, Leiby BE, et al. The value of intraocular pressure asymmetry in diagnosing glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22(3):215-218. doi:10.1097/IJG.0b013e318237bfb8
14. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 1991;98(3):301-307.
15. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD008803. doi:10.1002/14651858.CD008803.pub2
16. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(5):426-441.
17. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1994;112(5):644-649.
18. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1995;113(7):918-924.
19. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population: the influence of central corneal thickness. *Curr Eye Res*. 2002;24(2):81-85.
20. Kitamura K, Yokomichi H, Yamagata Z, Tsuji M, Yoda Y, Kashiwagi K. Changes in intraocular pressure and associated systemic factors over 10 years in subjects without ocular disease at baseline. *J Glaucoma*. 2014;23(3):185-189. doi:10.1097/IJG.0b013e3182741c51
21. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-720; discussion 829-830.
22. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-440.

23. Brandt JD. Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk--a guide for the perplexed. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2007;42(4):562-566. doi:10.3129/can_j_ophthalmol.i07-095
24. Doughty MJ, Zaman ML. Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures: A Review and Meta-analysis Approach. :42.
25. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1994;112(6):821-829.
26. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1363-1368.
27. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-374.
28. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2001;119(12):1819-1826.
29. Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):315-325.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.02.014
30. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1015-1022.
31. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1994;101(7):1173-1177.
32. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology*. 1997;104(4):712-718.
33. Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group, Gordon MO, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007;114(1):10-19. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.031
34. Lee AJ, Wang JJ, Kifley A, Mitchell P. Open-angle glaucoma and cardiovascular mortality: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1069-1076. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.062
35. Leighton DA, Phillips CI. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma, and the normal eye. *Br J Ophthalmol*. 1972;56(6):447-453.
36. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1977;106(1):33-41.
37. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1995;113(2):216-221.
38. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):219-228.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.032
39. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RCW, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1705-1712. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.034
40. Jiang X, Varma R, Wu S, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2245-2253. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.030
41. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):216-220. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.050
42. Bengtsson B, Heijl A. A long-term prospective study of risk factors for glaucomatous visual field loss in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2005;14(2):135-138.
43. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2003;121(1):48-56.
44. Drance S, Anderson DR, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J*

- Ophthalmol.* 2001;131(6):699-708.
45. Foster A, Gilbert C, Johnson G. Changing patterns in global blindness: 1988–2008. *Community Eye Health.* 2008;21(67):37-39.
 46. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
 47. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):887-888.
 48. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
 49. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma.* 2004;13(5):371–376.
 50. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1439-1448. doi:10.1016/j.ophtha.2004.01.025
 51. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1994;101(11):1851-1855.
 52. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. *Yale J Biol Med.* 2016;89(1):73-79.
 53. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):23-42.
 54. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1981;99(1):137-143.
 55. Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1996;210(5):257-262. doi:10.1159/000310722
 56. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(6):767-772.
 57. Tonnu P-A, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):847-850. doi:10.1136/bjo.2004.056614
 58. Kotecha A, White ET, Shewry JM, Garway-Heath DF. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(12):1572-1575. doi:10.1136/bjo.2005.075580
 59. Shaffer RN. Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1960;64:112-127.
 60. Spaeth GL. The normal development of the human anterior chamber angle: a new system of descriptive grading. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1971;91:709-739.
 61. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects 11. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(1):1–40.
 62. Jonas JB, Martus P, Budde WM. Anisometropia and degree of optic nerve damage in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(4):547-551. doi:10.1016/S0002-9394(02)01644-6
 63. Papastathopoulos KI, Jonas JB, Panda-Jonas S. Large optic discs in large eyes, small optic discs in small eyes. *Exp Eye Res.* 1995;60(4):459–461.
 64. Fallon M, Valero O, Pazos M, Antón A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(4):446-461. doi:10.1016/j.survophthal.2017.01.001
 65. Sung KR, Sun JH, Na JH, Lee JY, Lee Y. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2012;119(2):308-313. doi:10.1016/j.ophtha.2011.08.022
 66. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma.* St. Louis, Mo: Mosby; 1993.
 67. Chakravarti T. Assessing Precision of Hodapp-Parrish-Anderson Criteria for Staging Early Glaucomatous Damage in an Ocular Hypertension Cohort: A Retrospective Study. *Asia-Pac J*

- Ophthalmol.* 2017;6(1):21-27. doi:10.1097/APO.0000000000000201
68. AAO. Primary Open-Angle Glaucoma PPP - Updated 2018. American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp-update-2018>. Published March 22, 2018. Accessed April 7, 2018.
 69. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma.* 1997;6(2):133-138.
 70. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2002;120(10):1268-1279.
 71. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007;114(11):1965-1972. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
 72. Sugar H. Experimental trabeculectomy in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1961;1961(51):623-627.
 73. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol.* 1968;66(4):673-679.
 74. Watson P. Trabeculectomy: a modified ab externo technique. *Ann Ophthalmol.* 1970(2):199-206.
 75. Krasnov MM. [SINUSOTOMY IN GLAUCOMA]. *Vestn Oftalmol.* 1964;77:37-41.
 76. Krasnov MM. Externalization of Schlemm's canal (sinusotomy) in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1968;52(2):157-161.
 77. Zimmerman TJ. Effectiveness of non penetrating in aphakic patients with glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1984;1984(15):49-50.
 78. Fyodorov SN, Loffe DI, Ronkina TI. Glaucoma surgery-deep sclerectomy. *Vestn Oftalmol.* 1982;1982(4):6-10.
 79. Fyodorov SN. Non penetrating deep sclerectomy in openangle glaucoma. *Eye Microsurg Russ.* 1989;1989(52-5).
 80. Kozlov V, Bagrov S, Anisimova S. Deep sclerectomy with collagen. *Eye Microsurg.* 1990;1990(3):44-46.
 81. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin-C. *Trans Asia Pac Acad Ophthalmol.* 1983;1983(9):172-177.
 82. Gressel MG, Parrish RK, Folberg R. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery: I. An animal model. *Ophthalmology.* 1984;91(4):378-383.
 83. Desai MA, Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, Chen PP, Parrish RK. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American Glaucoma Society in 2008. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye.* 2011;42(3):202-208. doi:10.3928/15428877-20110224-04
 84. Nyska A, Glovinsky Y, Belkin M, Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma.* 2003;12(3):275-280.
 85. Kaplan-Messas A. The Ex-PRESSTM miniature glaucoma implant: intermediate results of a prospective multi-center study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;2001(42):S55.
 86. Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma.* 2005;14(2):98-102.
 87. Mermoud A. Ex-PRESS implant. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):396-397. doi:10.1136/bjo.2004.061689
 88. Wamsley S, Moster MR, Rai S, Alvim HS, Fontanarosa J. Results of the use of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant in technically challenging, advanced glaucoma cases: a clinical pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(6):1049-1051. doi:10.1016/j.ajo.2004.06.024
 89. Maris PJG Jr, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma.* 2007;16(1):14-19. doi:10.1097/01.ijg.0000243479.90403.cd
 90. Fontana H, Nouri-Mahdavi K, Lumba J, Ralli M, Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C: outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006;113(6):930-936. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.062
 91. Stalmans I, Gillis A, Lafaut A, Zeyen T. Safe trabeculectomy technique: long term outcome. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(1):44-47. doi:10.1136/bjo.2005.072884
 92. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943-1953.

93. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology*. 2004;111(4):651-664. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.025
94. Musch D, Gillespie B, Niziol L, Lichter P, Varma R. Intraocular Pressure Control and Long-term Visual Field Loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1766-1773. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.047
95. Rothman RF, Liebmann JM, Ritch R. Low-dose 5-fluorouracil trabeculectomy as initial surgery in uncomplicated glaucoma: long-term followup. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1184-1190.
96. Ramulu PY, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Utilization of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2265-2270. doi:10.1016/j.ophtha.2007.02.005
97. Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, et al. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2532-2539. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.049
98. Watson PG, Jakeman C, Ozturk M, Barnett MF, Barnett F, Khaw KT. The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up). *Eye Lond Engl*. 1990;4 (Pt 3):425-438. doi:10.1038/eye.1990.54
99. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC. Postoperative Complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) Study During Five Years of Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):804-814.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.024
100. Zahid S, Musch DC, Niziol LM, Lichter PR. Risk of Endophthalmitis and Other Long-Term Complications of Trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*. 2013;155(4):674-680.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.10.017
101. Edmunds B, Bunce CV, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. Factors associated with success in first-time trabeculectomy for patients at low risk of failure with chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111(1):97-103. doi:10.1016/j.ophtha.2003.04.005
102. Alwitry A, Patel V, King AW. Fornix vs limbal-based trabeculectomy with mitomycin C. *Eye Lond Engl*. 2005;19(6):631-636. doi:10.1038/sj.eye.6701587
103. AL-HADDAD CE, ABDULAAL M, AL-MOUJAHED A, ERVIN A-M, ISMAIL K. Fornix-Based Versus Limbal-Based Conjunctival Trabeculectomy Flaps for Glaucoma: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:33-41. doi:10.1016/j.ajo.2016.10.006
104. Caronia RM, Liebmann JM, Friedman R, Cohen H, Ritch R. Trabeculectomy at the inferior limbus. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1996;114(4):387-391.
105. Samsudin A, Eames I, Brocchini S, Khaw PT. The influence of scleral flap thickness, shape, and sutures on intraocular pressure (IOP) and aqueous humor flow direction in a trabeculectomy model. *J Glaucoma*. 2016;25(7):e704-e712. doi:10.1097/IJG.0000000000000360
106. Tse KM, Lee HP, Shabana N, Loon S-C, Watson PG, Thean SYLH. Do shapes and dimensions of scleral flap and sclerostomy influence aqueous outflow in trabeculectomy? A finite element simulation approach. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):432-437. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300228
107. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE, US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3):459-467. doi:10.1016/j.ophtha.2010.07.007
108. Minckler D, Baerveldt G, Ramirez MA, et al. Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:40-50.
109. Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Ms BF, Trabectome Study Group. Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:149-159; discussion 159-160.
110. Fernández-Barrientos Y, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3327-3332. doi:10.1167/iovs.09-3972
111. Ahuja Y, Ma Khin Pyi S, Malihi M, Hodge DO, Sit AJ. Clinical results of ab interno trabeculotomy using the trabectome for open-angle glaucoma: the Mayo Clinic series in Rochester, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):927-935.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.06.001
112. Fea AM, Belda JJ, Rekas M, et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the

- iStent inject (®) versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:875-882. doi:10.2147/OPTH.S59932
113. García-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, et al. Supraciliary Micro-stent Implantation for Open-Angle Glaucoma Failing Topical Therapy: 1-Year Results of a Multicenter Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):1075-1081.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.02.018
114. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al. A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1283-1293. doi:10.1016/j.ophtha.2015.03.031
115. Vold S, Ahmed IIK, Craven ER, et al. Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary Microstenting with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma and Cataracts. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2103-2112. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.032
116. Chen DZ, Sng CCA. Safety and Efficacy of Microinvasive Glaucoma Surgery. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-13. doi:10.1155/2017/3182935
117. Barton K, Sng C, Vera V. XEN45™ Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma: One-Year Results of a Multicenter Study. :1.
118. De Feo F, Roccatagliata L, Bonzano L, Castelletti L, Mancardi G, Traverso CE. Magnetic Resonance Imaging in Patients Implanted with Ex-PRESS Stainless Steel Glaucoma Drainage Microdevice. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):907-911.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.011
119. Geffen N, Trope GE, Alasbali T, Salonen D, Crowley AP, Buys YM. Is the Ex-PRESS glaucoma shunt magnetic resonance imaging safe? *J Glaucoma*. 2010;19(2):116-118. doi:10.1097/IJG.0b013e3181a98bda
120. Lee JW, Chan JC, Qing L, Lai JS. Early Postoperative Results and Complications of using the EX-PRESS Shunt in uncontrolled Uveitic Glaucoma: A Case Series of Preliminary Results. *J Curr Glaucoma Pract*. 2014;8(1):20-24. doi:10.5005/jp-journals-10008-1156
121. Reyes M, Sarkisian SR. P200 Express Shunt Implantation in Neovascular Glaucoma, Uveitic Glaucoma and Primary Open Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(13):4438-4438.
122. Buys YM. Trabeculectomy with ExPRESS: weighing the benefits and cost. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):111-118. doi:10.1097/ICU.0b013e32835907a6
123. Dahan E, Ravinet E, Ben-Simon GJ, Mermoud A. Comparison of the efficacy and longevity of nonpenetrating glaucoma surgery with and without a new, nonabsorbable hydrophilic implant. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2003;34(6):457-463.
124. Shaarawy T, Nguyen C, Schnyder C, Mermoud A. Comparative study between deep sclerectomy with and without collagen implant: long term follow up. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(1):95-98.
125. Sourdille P, Santiago PY, Villain F, et al. Reticulated hyaluronic acid implant in nonperforating trabecular surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(3):332-339.
126. Muñoz G. Nonstitch suprachoroidal technique for T-flux implantation in deep sclerectomy. *J Glaucoma*. 2009;18(3):262-264. doi:10.1097/IJG.0b013e3181812812
127. Surgical operations and procedures statistics - Statistics Explained. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics#Further_Eurostat_information. Accessed April 21, 2018.
128. Tseng VL, Yu F, Lum F, Coleman AL. Risk of fractures following cataract surgery in Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2012;308(5):493-501. doi:10.1001/jama.2012.9014
129. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, et al. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1826-1831. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.050
130. Masis M, Mineault PJ, Phan E, Lin SC. The role of phacoemulsification in glaucoma therapy: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. September 2017. doi:10.1016/j.survophthal.2017.08.006
131. Chen PP, Lin SC, Junk AK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1294-1307. doi:10.1016/j.ophtha.2015.03.021
132. Slabaugh MA, Bojikian KD, Moore DB, Chen PP. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):26-31. doi:10.1016/j.ajo.2013.08.023

133. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1779-1786.
134. Iancu R, Corbu C. Intraocular pressure after phacoemulsification in patients with uncontrolled primary open angle glaucoma. *J Med Life*. 2014;7(1):11-16.
135. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487-497.
136. AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2001;119(12):1771-1779.
137. Hylton C, Congdon N, Friedman D, et al. Cataract after glaucoma filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(2):231-232.
138. Hopkins JJ, Apel A, Trope GE, Rootman DS. Early intraocular pressure after phacoemulsification combined with trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(4):273-279.
139. Buys YM, Chipman ML, Zack B, Rootman DS, Slomovic AR, Trope GE. Prospective randomized comparison of one- versus two-site Phacotrabeculectomy two-year results. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1130-1133.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2007.09.007
140. Shingleton BJ, Price RS, O'Donoghue MW, Goyal S. Comparison of 1-site versus 2-site phacotrabeculectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):799-802. doi:10.1016/j.jcrs.2006.01.072
141. Peräsalo R, Flink T, Lehtosalo J, Ralli R, Sulonen J. Surgical outcome of phacoemulsification combined with trabeculectomy in 243 eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(5):581-583.
142. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1902-1913.
143. Jampel HD, Friedman DS, Lubomski LH, et al. Effect of technique on intraocular pressure after combined cataract and glaucoma surgery: An evidence-based review. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2215-2224; quiz 2225, 2231.
144. Casson RJ, Salmon JF. Combined surgery in the treatment of patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1854-1863.
145. Park M, Tanito M, Takahashi H, Chihara E. Does the adjunctive peeling of juxtacanalicular tissue affect the outcome of two-site phaco-viscocanalostomy? *J Glaucoma*. 2005;14(3):224-229.
146. Ambresin A, Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *J Glaucoma*. 2002;11(3):214-220.
147. El Sayyad F, Helal M, El-Kholify H, Khalil M, El-Maghraby A. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1671-1674.
148. Mermoud A, Schnyder CC. Nonpenetrating filtering surgery in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(2):151-157.
149. Goldsmith JA, Ahmed IK, Crandall AS. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin N Am*. 2005;18(3):443-460, vii. doi:10.1016/j.ohc.2005.05.008
150. Chiou AG, Mermoud A, Jewelewicz DA. Post-operative inflammation following deep sclerectomy with collagen implant versus standard trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1998;236(8):593-596.
151. Corcostegui J, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Refractive changes after phacoemulsification combined with deep sclerectomy assisted by corneal topography. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(11):2391-2396. doi:10.1016/j.jcrs.2004.05.012
152. Gianoli F, Schnyder CC, Bovey E, Mermoud A. Combined surgery for cataract and glaucoma: phacoemulsification and deep sclerectomy compared with phacoemulsification and trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(3):340-346.
153. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, et al. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with or without phacoemulsification: a randomized clinical trial. *J Glaucoma*. 2004;13(6):500-506.
154. Kobayashi H, Kobayashi K. Randomized comparison of the intraocular pressure-lowering effect of phacoviscocanalostomy and phacotrabeculectomy. *Ophthalmology*. 2007;114(5):909-914. doi:10.1016/j.ophtha.2006.12.032
155. Pappa KS, Derick RJ, Weber PA, Kapetansky FM, Baker ND, Lehmann DM. Late argon laser suture lysis after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1268-1271.

156. Kapetansky FM. Laser suture lysis after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2003;12(4):316-320.
157. Macken P, Buys Y, Trope GE. Glaucoma laser suture lysis. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(5):398-401. doi:10.1136/bjo.80.5.398
158. Savage JA, Condon GP, Lytle RA, Simmons RJ. Laser suture lysis after trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1988;95(12):1631-1638.
159. Heuer DK, Parrish RK, Gressel MG, Hodapp E, Palmberg PF, Anderson DR. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. *Ophthalmology*. 1984;91(4):384-394.
160. Wendling J, Marchand A, Mauviel A, Verrecchia F. 5-fluorouracil blocks transforming growth factor-beta-induced alpha 2 type I collagen gene (COL1A2) expression in human fibroblasts via c-Jun NH2-terminal kinase/activator protein-1 activation. *Mol Pharmacol*. 2003;64(3):707-713. doi:10.1124/mol.64.3.707
161. Fluorouracil Filtering Surgery Study one-year follow-up. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(6):625-635.
162. Gandolfi SA, Vecchi M. 5-fluorouracil in combined trabeculectomy and clear-cornea phacoemulsification with posterior chamber intraocular lens implantation. A one-year randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 1997;104(2):181-186.
163. Morrow GL, Stein RM, Heathcote JG, Ikeda-Douglas JV, Feldman F. Ocular toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in the rabbit. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 1994;29(6):268-273.
164. Whiteside-Michel J, Liebmann JM, Ritch R. Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology*. 1992;99(1):7-13.
165. Smith MF, Doyle JW, Nguyen QH, Sherwood MB. Results of intraoperative 5-fluorouracil or lower dose mitomycin-C administration on initial trabeculectomy surgery. *J Glaucoma*. 1997;6(2):104-110.
166. WuDunn D, Cantor LB, Palanca-Capistrano AM, et al. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(4):521-528.
167. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):349-366.
168. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1053-1060.
169. Liebmann JM, Ritch R, Marmor M, Nunez J, Wolner B. Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in uncomplicated glaucoma. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1036-1041.
170. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):314-346.
171. Hodge W, Saheb N, Balazsi G, Kasner O. Treatment of encapsulated blebs with 30-gauge needling and injection of low-dose 5-fluorouracil. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 1992;27(5):233-236.
172. Allen LE, Manuchehri K, Corridan PG. The treatment of encapsulated trabeculectomy blebs in an out-patient setting using a needling technique and subconjunctival 5-fluorouracil injection. *Eye Lond Engl*. 1998;12 (Pt 1):119-123. doi:10.1038/eye.1998.19
173. Shin DH, Juzych MS, Khatana AK, Swendris RP, Parrow KA. Needling revision of failed filtering blebs with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg*. 1993;24(4):242-248.
174. Mermoud A, Karlen ME, Schnyder CC, et al. Nd:Yag goniotomy after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(2):120-125.
175. Shaarawy T, Karlen M, Schnyder C, Achache F, Sanchez E, Mermoud A. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1770-1778.
176. Picht G, Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(2):2-8.
177. Cantor LB, Mantravadi A, WuDunn D, Swamynathan K, Cortes A. Morphologic Classification of Filtering Blebs after Glaucoma Filtration Surgery: The Indiana Bleb Appearance Grading Scale. *J Glaucoma*. 2003;12(3):266-271. doi:10.1097/00061198-200306000-00015
178. Wells AP, Crowston JG, Marks J, et al. A Pilot Study of a System for Grading of Drainage Blebs after Glaucoma Surgery. *J Glaucoma*. 2004;13(6):454-460. doi:10.1097/00061198-200412000-00005
179. Wells AP, Ashraff NN, Hall RC, Purdie G. Comparison of Two Clinical Bleb Grading

- Systems. *Ophthalmology*. 2006;113(1):77-83. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.037
180. Wells AP, James K, Birchall W, Wong T. Information Loss in 2 Bleb Grading Systems: *J Glaucoma*. 2007;16(2):246-250. doi:10.1097/IJG.0b013e3180300801
181. Sacu S, Rainer G, Findl O, Georgopoulos M, Vass C. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma*. 2003;12(5):430-435.
182. Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR, Hutchinson BT. Management of Encapsulated Filtration Blebs. *Ophthalmology*. 1990;97(1):63-68. doi:10.1016/S0161-6420(90)32625-8
183. Sacu S, Rainer G, Findl O, Georgopoulos M, Vass C. Correlation between the Early Morphological Appearance of Filtering Blebs and Outcome of Trabeculectomy with Mitomycin C. *J Glaucoma*. 2003;12(5):6.
184. Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye*. 2002;16(3):297-303. doi:10.1038/sj.eye.6700148
185. Feyi-Waboso A, Ejere HOD. Needling for encapsulated trabeculectomy filtering blebs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD003658. doi:10.1002/14651858.CD003658.pub3
186. Shaarawy TM. *Glaucoma. Vol. II, Vol. II*. Edinburgh: Saunders; 2009.
187. Matlach J, Slobodda J, Grehn F, Klink T. Pars plana vitrectomy for malignant glaucoma in nonglaucomatous and in filtered glaucomatous eyes. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012;6:1959-1966. doi:10.2147/OPHTH.S38591
188. Biswas S, Zaheer I, Monsalve B, Diamond JP. Compression sutures with autologous blood injection for leaking trabeculectomy blebs. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):549-550. doi:10.1136/bjo.2008.142497
189. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hédiguer SE, Faggioni R. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(3):323-331.
190. Karlen M, Sanchez E, Schnyder C, Sickenberg M, Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant: medium term results. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):6-11.
191. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(3):314-326.
192. Bindlish R, Condon GP, Schlosser JD, D'Antonio J, Lauer KB, Lehrer R. Efficacy and safety of mitomycin-C in primary trabeculectomy: five-year follow-up. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1336-1341; discussion 1341-1342.
193. Rebolleda G, Martínez Compadre A, Navero JM, Antón A. Supraciliary Implant Placement and Postoperative Suprachoroidal Hemorrhage After Nonpenetrating Deep Sclerectomy: *J Glaucoma*. 2018;27(4):389-392. doi:10.1097/IJG.0000000000000896
194. Mermoud A, ed. *Non-Penetrating Glaucoma Surgery*. London: Martin Dunitz; 2001.
195. Rulli E, Biagioli E, Riva I, et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(12):1573-1582. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5059
196. Marzette L, Herndon LW. A comparison of the Ex-PRESS™ mini glaucoma shunt with standard trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2011;42(6):453-459. doi:10.3928/15428877-20111017-03
197. Dahan E, Ben Simon GJ, Lafuma A. Comparison of trabeculectomy and Ex-PRESS implantation in fellow eyes of the same patient: a prospective, randomised study. *Eye*. 2012;26(5):703-710. doi:10.1038/eye.2012.13
198. Wang W, Zhou M, Huang W, Zhang X. Ex-PRESS Implantation Versus Trabeculectomy in Uncontrolled Glaucoma: A Meta-Analysis. Zheng Y, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63591. doi:10.1371/journal.pone.0063591
199. Wagschal LD, Trope GE, Jinapriya D, Jin Y-P, Buys YM. Prospective Randomized Study Comparing Ex-PRESS to Trabeculectomy: 1-Year Results. *J Glaucoma*. November 2013:1. doi:10.1097/IJG.0000000000000029
200. Netland PA, Sarkisian SR, Moster MR, et al. Randomized, Prospective, Comparative Trial of EX-PRESS Glaucoma Filtration Device versus Trabeculectomy (XVT Study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):433-440.e3. doi:10.1016/j.ajo.2013.09.014
201. Konopińska J, Deniziak M, Saeed E, et al. Prospective Randomized Study Comparing Combined Phaco-ExPress and Phacotrabeulectomy in Open Angle Glaucoma Treatment: 12-Month

- Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1-9. doi:10.1155/2015/720109
202. de Jong LAMS. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Adv Ther*. 2009;26(3):336-345. doi:10.1007/s12325-009-0017-6
203. Arora KS, Robin AL, Corcoran KJ, Corcoran SL, Ramulu PY. Use of Various Glaucoma Surgeries and Procedures in Medicare Beneficiaries from 1994 to 2012. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1615-1624. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.015
204. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, Lodato G. Deep Sclerectomy versus Punch Trabeculectomy: Effect of Low-Dosage Mitomycin C. *Ophthalmologica*. 2005;219(5):281-286. doi:10.1159/000086112
205. Stirbu O, J VA, M S, E MG, O B, Tuesta D. A New Implant for Deep Sclerectomy: Esnoper®. Vijaya L, Dada T, Singh K, Spaeth GL, eds. *Curr J Glaucoma Pract DVD*. 2011;5:40-43. doi:10.5005/jp-journals-10008-1098
206. Cabrejas L, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Losada D. An ultrasound biomicroscopy study of filtering blebs after deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(4):391-399. doi:10.5301/EJO.2010.5843
207. Fernández-Buenaga R, Rebolleda G, Casas-Llera P, Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M. A comparison of intrascleral bleb height by anterior segment OCT using three different implants in deep sclerectomy. *Eye*. 2012;26(4):552-556.
208. Bonilla R, Loscos J, Valldeperas X, Parera MÀ, Sabala A. Supraciliary Hema Implant in Combined Deep Sclerectomy and Phacoemulsification: One Year Results. *Open Ophthalmol J*. 2012;6:59-62. doi:10.2174/1874364101206010059
209. Loscos J, Valldeperas X, Langhor K, et al. Deep sclerectomy with supraciliary hema implant (Esnoper® V-2000): results and complications. *Int Ophthalmol*. 2015;35(5):693-699. doi:10.1007/s10792-015-0037-y
210. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clínica*. 2011;137(5):213-215. doi:10.1016/j.medcli.2010.09.034
211. Shaarawy T, World Glaucoma Association, eds. *Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials*. Amsterdam: Kugler; 2009.
212. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ*. 1996;313(7057):570-571.
213. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev*. 2012;1(1):60.
214. Abreu JA, Moreno J, Aguilar JJ. Esclerostomía protegida con implante Ex-PRESS®. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(8):328-329. doi:10.1016/j.oftal.2012.10.011
215. Stewart RM, Diamond JG, Ashmore ED, Ayyala RS. Complications following Ex-PRESS glaucoma shunt implantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):340-e1.
216. Torres-Suarez E, Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ, Cabarga C, Rivas L. Influence of Deep Scleral Flap Size on Intraocular Pressure after Deep Sclerectomy. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):350-356. doi:10.1177/112067210701700312
217. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortiz C, Moreno-Salgueiro A, González-Mesa A, Teus MA. Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of Morphologic Changes After Deep Sclerectomy With Intraoperative Mitomycin-C and No Implant Use: *J Glaucoma*. 2014;23(1):e86-e90. doi:10.1097/IJG.0b013e31829ea2c8
218. Sangtam T, Mermoud A. Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of Morphologic Changes After Deep Sclerectomy With Intraoperative Mitomycin-C and No Implant Use: *J Glaucoma*. 2015;24(3):254. doi:10.1097/IJG.0000000000000179
219. Sanchez E, Schnyder C, Sickenberg M, Chiou AY, Hødiguer SA, Mermoud A. Deep sclerectomy: results with and without collagen implant. *Int Ophthalmol*. 1997;20(1-3). doi:10.1007/BF00212963
220. Cheng J-W, Cheng S-W, Cai J-P, Li Y, Wei R-L. Systematic overview of the efficacy of nonpenetrating glaucoma surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011;17(7):RA155.
221. Staso S, Taverniti L, Genitti G, et al. Combined phacoemulsification and deep sclerectomy vs phacoemulsification and trabeculectomy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(S232):59-60.

doi:10.1111/j.1600-0420.2000.tb01109.x

222. D'Eliseo D, Pastena B, Longanesi L, Grisanti F, Negrini V. Comparison of Deep Sclerectomy with Implant and Combined Glaucoma Surgery. *Ophthalmologica*. 2003;217(3):208-211. doi:10.1159/000068974
223. Gallego-Pinazo R, López-Sánchez E, Marín-Montiel J. [Postoperative outcomes after combined glaucoma surgery. Comparison of ex-press miniature implant with standard trabeculectomy]. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2009;84(6):293-297.
224. Huerva V, Soldevila J, Ascaso FJ, Lavilla L, Muniesa MJ, Sánchez MC. Evaluation of the Ex-PRESS® P-50 implant under scleral flap in combined cataract and glaucoma surgery. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(4):546-550. doi:10.18240/ijo.2016.04.11
225. Traverso CE, De Feo F, Messas-Kaplan A, et al. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(4):425-429. doi:10.1136/bjo.2004.058032
226. Bissig A, Feusier M, Mermoud A, Roy S. Deep sclerectomy with the Ex-PRESS X-200 implant for the surgical treatment of glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2010;30(6):661-668. doi:10.1007/s10792-010-9382-z
227. Gindroz F, Roy S, Mermoud A, Schnyder CC. Combined Ex-PRESS LR-50/IOL implantation in modified deep sclerectomy plus phacoemulsification for glaucoma associated with cataract. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(1):12-19.
228. Arimura S, Miyake S, Iwasaki K, et al. Randomised Clinical Trial for Postoperative Complications after Ex-PRESS Implantation versus Trabeculectomy with 2-Year Follow-Up. *Sci Rep*. 2018;8. doi:10.1038/s41598-018-34627-w
229. Kanner EM, Netland PA, Sarkisian SR, Du H. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J Glaucoma*. 2009;18(6):488-491. doi:10.1097/IJG.0b013e31818fb44e
230. Seider MI, Rofagha S, Lin SC, Stamper RL. Resident-performed Ex-PRESS Shunt Implantation Versus Trabeculectomy. *J Glaucoma*. April 2011. doi:10.1097/IJG.0b013e3182182bfb
231. Puerto B, López-Caballero C, Sánchez-Sánchez C, Oblanca N, Blázquez V, Contreras I. Clinical outcomes after Ex-PRESS glaucoma shunt versus non-penetrating deep sclerectomy: two-year follow-up. *Int Ophthalmol*. November 2017. doi:10.1007/s10792-017-0771-4
232. De Feo F, Bagnis A, Bricola G, Scotto R, Traverso CE. Efficacy and safety of a steel drainage device implanted under a scleral flap. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 2009;44(4):457-462. doi:10.3129/i09-120
233. Wishart MS, Shergill T, Porooshani H. Visco canalostomy and phacovisco canalostomy: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(5):745-751.
234. Moreno-López M, Pérez-Álvarez MJ. Control tensional a corto y medio plazo de facoesclerectomía profunda no perforante sin implante escleral ni antimetabolito. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(2):93-100.
235. Funnell CL, Clowes M, Anand N. Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin C: phacoemulsification-trabeculectomy compared to phacoemulsification-deep sclerectomy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):694-698. doi:10.1136/bjo.2004.055319
236. Cheng J-W, Xi G-L, Wei R-L, Cai J-P, Li Y. Efficacy and Tolerability of Nonpenetrating Filtering Surgery in the Treatment of Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Ophthalmologica*. 2010;224(3):138-146. doi:10.1159/000236039
237. Cheng J-W, Xi G-L, Wei R-L, Cai J-P, Li Y. Efficacy and tolerability of nonpenetrating glaucoma surgery augmented with mitomycin C in treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(1):76-82. doi:10.3129/i08-165
238. Eldaly MA, Bunce C, ElSheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007059.pub2>. Accessed March 27, 2016.
239. Good TJ, Kahook MY. Assessment of Bleb Morphologic Features and Postoperative Outcomes After Ex-PRESS Drainage Device Implantation Versus Trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(3):507-513.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.09.004
240. Muñoz-Negrete FJ, Rebolledo G, Noval S. Non-penetrating deep sclerectomy combined with phacoemulsification: Results and complications. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(9):499-506.
241. de Jong L, Lafuma A, Aguadé A-S, Berdeaux G. Five-year extension of a clinical trial

- comparing the EX-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2011;5:527-533. doi:10.2147/OPTH.S18565
242. Beltran-Agullo L, Trope GE, Jin Y, Wagschal LD, Jinapriya D, Buys YM. Comparison of Visual Recovery Following Ex-PRESS Versus Trabeculectomy: Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Glaucoma*. 2015;24(3):181-186. doi:10.1097/IJG.0b013e31829e1b68
243. Shaarawy T, Flammer J, Smits G, Mermoud A. Low first postoperative day intraocular pressure as a positive prognostic indicator in deep sclerectomy. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(5):658-661. doi:10.1136/bjo.2003.029926
244. Sugiyama T, Shibata M, Kojima S, Ueki M, Ikeda T. The first report on intermediate-term outcome of Ex-PRESS glaucoma filtration device implanted under scleral flap in Japanese patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2011;5:1063-1066. doi:10.2147/OPTH.S23129
245. Sarodia U, Shaarawy T, Barton K. Nonpenetrating glaucoma surgery: a critical evaluation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(2):152-158. doi:10.1097/ICU.0b013e328091c1ae
246. Vuori M-L. Complications of Neodymium: YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy: acta ophthalmologica scandinavica 2003. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(6):573-576. doi:10.1046/j.1600-0420.2003.0154.x
247. Anand N, Pilling R. Nd:YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy: outcomes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010;88(1):110-115. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01494.x
248. Shaarawy T, Mansouri K, Schnyder C, Ravinet E, Achache F, Mermoud A. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(6):1225-1231. doi:10.1016/j.jcrs.2003.10.035
249. Galassi F, Giambene B. Deep sclerectomy with SkGel implant: 5-year results. *J Glaucoma*. 2008;17(1):52-56. doi:10.1097/IJG.0b013e3180d0a885
250. Daniels JT, Cambrey AD, Occlleston NL, et al. Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblast-mediated matrix contraction and collagen production in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(3):1104-1110.
251. Stawowski Ł, Konopińska J, Deniziak M, Saeed E, Zalewska R, Mariak Z. Comparison of ExPress Mini-Device Implantation Alone or Combined with Phacoemulsification for the Treatment of Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/613280
252. Russo V, Scott IU, Stella A, et al. Nonpenetrating Deep Sclerectomy with Reticulated Hyaluronic Acid Implant versus Punch Trabeculectomy: A Prospective Clinical Trial. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(5):751-757. doi:10.1177/112067210801800515
253. Yalvac IS, Sahin M, Eksioglu U, Midillioglu IK, Aslan BS, Duman S. Primary viscocanalostomy versus trabeculectomy for primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(10):2050-2057. doi:10.1016/j.jcrs.2004.02.073
254. Bissig A, Rivier D, Zaninetti M, Shaarawy T, Mermoud A, Roy S. Ten Years Follow-up After Deep Sclerectomy With Collagen Implant: *J Glaucoma*. 2008;17(8):680-686. doi:10.1097/IJG.0b013e318182ed9e
255. Ambresin A, Shaarawy T, Mermoud A. Deep Sclerectomy With Collagen Implant in One Eye Compared With Trabeculectomy in the Other Eye of the Same Patient: *J Glaucoma*. 2002;11(3):214-220. doi:10.1097/00061198-200206000-00009
256. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing Preperimetric Glaucoma with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2261-2269. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.009
257. Bussel II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(Suppl 2):ii15-ii19. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304326
258. Kim CS, Yim JH, Lee EK, Lee NH. Changes in corneal endothelial cell density and morphology after Ahmed glaucoma valve implantation during the first year of follow up. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(2):142-147. doi:10.1111/j.1442-9071.2008.01683.x
259. Tan AN, Webers CAB, Berendschot TTJM, et al. Corneal endothelial cell loss after Baerveldt glaucoma drainage device implantation in the anterior chamber. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2017;95(1):91-96. doi:10.1111/aos.13161
260. Casini G, Loiodice P, Pellegrini M, et al. Trabeculectomy Versus EX-PRESS Shunt Versus Ahmed Valve Implant: Short-term Effects on Corneal Endothelial Cells. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1185-1190.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.08.022

261. Bourne RRA, Minassian DC, Dart JKG, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 2004;111(4):679-685. doi:10.1016/j.ophtha.2003.07.015
262. Anand N, Arora S, Clowes M. Mitomycin C augmented glaucoma surgery: evolution of filtering bleb avascularity, transconjunctival oozing, and leaks. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(2):175-180. doi:10.1136/bjo.2005.077800
263. Hirooka K, Takagishi M, Baba T, Takenaka H, Shiraga F. Stratus optical coherence tomography study of filtering blebs after primary trabeculectomy with a fornix-based conjunctival flap. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010;88(1):60-64. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01401.x
264. Oh LJ, Wong E, Lam J, Clement CI. Comparison of bleb morphology between trabeculectomy and deep sclerectomy using a clinical grading scale and anterior segment optical coherence tomography: Bleb morphology assessment in TRAB & DS. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2017;45(7):701-707. doi:10.1111/ceo.12953
265. Razeghinejad MR, Fudemberg SJ, Spaeth GL. The Changing Conceptual Basis of Trabeculectomy: A Review of Past and Current Surgical Techniques. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(1):1-25. doi:10.1016/j.survophthal.2011.07.005
266. Mendrinos E, Mermoud A, Shaarawy T. Nonpenetrating Glaucoma Surgery. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(6):592-630. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.023
267. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment Outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy Study After One Year of Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):9-22.e2. doi:10.1016/j.ajo.2006.07.020
268. Christakis PG, Kalenak JW, Zurakowski D, et al. The Ahmed Versus Baerveldt study: one-year treatment outcomes. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2180-2189. doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.004

12 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3-1. Clasificación de glaucoma.....	25
Tabla 3-2 Sistema de clasificación angular de Shaffer del ángulo de cámara anterior	40
Tabla 3-3. Clasificación de afectación campimétrica en GPAA de Hodapp, Parrish y Anderson.	44
Tabla 3-4. Características diferentes tipos de cirugía MIGS.	68
Tabla 3-5. Implantes para cirugía EPNP.....	77
Tabla 3-6. Pauta de tratamiento postoperatorio habitual según la técnica quirúrgica..	93
Tabla 3-7. Sistema de graduación de ampolla de Moorfields	106
Tabla 3-8: Grados de atalamia	110
Tabla 3-9. Complicaciones postoperatorias precoces del grupo trabeculectomía en el estudio TVT a 5 años de seguimiento.	113
Tabla 3-10. Complicaciones postoperatorias tardías del grupo trabeculectomía en estudio TVT a 5 años.	113
Tabla 3-11. Complicaciones postoperatorias en cirugía no perforante.	118
Tabla 3-12. Complicaciones cirugía filtrante con dispositivo Ex-PRESS.	120
Tabla 7-1. Plan de pruebas, exploraciones y visitas	158
Tabla 8-1. Características basales de los sujetos por grupo de estudio.	168
Tabla 8-2. Presión intraocular (PIO) en pacientes sin tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito total)	171
Tabla 8-3. Presión intraocular (PIO) en pacientes sin o con tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito parcial).....	172
Tabla 8-4. Número de fármacos hipotensores en el preoperatorio y al mes 12 de seguimiento.	175
Tabla 8-5. Número de pacientes con mediación hipotensora durante el seguimiento por grupos	176
Tabla 8-6. Complicaciones postoperatorias en grupos Ex-PRESS y EPNP en cirugía combinada, riesgo relativo y comparación estadística.	178
Tabla 8-7. Intervenciones postoperatorias en grupos Ex-PRESS (n=50) y EPNP (n=48) en cirugía combinada durante 1 año de seguimiento.....	179
Tabla 8-8. Agudeza visual en logMAR y desviación estándar (\pm DE) en grupo Ex-PRESS y EPNP. Comparación entre grupos test de Mann-Whitney.	181
Tabla 8-9. Agudeza visual en Snellen y desviación estándar (\pm DE) en grupo Ex-PRESS y EPNP. Comparación entre grupos test de Mann-Whitney.	181

Tabla 8-10. Campimetría en ambos grupos, desviación media en dB con desviación estándar (\pm DE).	183
Tabla 8-11. Análisis de diferencias en valores de desviación media de campimetría, mes 12 vs mes 1 por grupos y entre grupos.	183
Tabla 8-12. Número y porcentaje de pacientes clasificados según criterios Hodapp-Harris en visita basal y al mes 12 de seguimiento.	184
Tabla 8-13. Capa de fibras nerviosas promedio en micras por grupos con desviación estándar (\pm DE).	185
Tabla 8-14. Análisis de diferencias en valores de desviación media de capa de fibras nerviosas (RNFL) OCT, mes 12 vs mes 1 por grupos y entre grupos.	185
Tabla 8-15. Contaje endotelial, media y desviación estándar (\pm DE), en grupo Ex-PRESS y EPNP en visita basal, al mes 3 y mes 12 de seguimiento.	186
Tabla 8-16. Comparación estadística de contaje endotelial entre grupos Ex-PRESS y EPNP con intervalo de confianza del 95% (IC).	187
Tabla 8-17. Duración de la cirugía por centro investigador y según técnica.	188
Tabla 8-18. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 1 y mes 12 de seguimiento en grupo Ex-PRESS.	190
Tabla 8-19. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 1 y mes 12 de seguimiento en grupo EPNP.	191
Tabla 8-20. Comparación entre grupos y en cada grupo (valores de p) entre el mes 1 y el mes 12 de seguimiento.	193
Tabla 8-21. Resumen datos visita monitorización de cierre por centro participante. .	198
Tabla 9-1. Características de los estudios de cirugía combinada de facoemulsificación e implante Ex-PRESS.	211
Tabla 9-2. Descenso tensional de los estudios de cirugía combinada de facoemulsificación e implante Ex-PRESS.	212
Tabla 9-3. Definición y tasas de éxito en estudios de cirugía combinada Faco-Ex-PRESS.	214
Tabla 9-4. Características estudios de cirugía combinada Facoemulsificación y EPNP.	216
Tabla 9-5. Descenso tensional en estudios cirugía combinada facoemulsificación y EPNP.	217
Tabla 9-6. Definición y tasas de éxito en estudios de cirugía combinada Faco-EPNP.	217
Tabla 9-7. Número de hipotensores pre y postoperatorios en estudios de Faco-Ex-PRESS.	220

Tabla 9-8. Número de hipotensores pre y postoperatorios en estudios de Faco-EPNP	221
Tabla 9-9. Comparativa de complicaciones en estudios Faco-Ex-PRESS expresada en porcentajes.	232
Tabla 9-10. Comparativa de complicaciones en estudios Faco-EPNP expresada en porcentajes.	234
Tabla 9-11. Comparativa de intervenciones postoperatorias en estudios Faco-Ex- PRESS.	236
Tabla 9-12. Comparativa de intervenciones postoperatorias en estudios de Faco- EPNP.	236
Tabla 15-1. Tabla de Fármacos asociados a Síndrome IFIS.	316

13 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3-1. Presión intraocular (PIO). G: sujetos con glaucoma; N: distribución normal; P: frecuencia de distribución de PIO en la población.	28
Figura 3-2. Esquema cirugías de glaucoma con abordaje ab-interno	48
Figura 3-3. Esquema cirugías del glaucoma con abordaje ab externo.	49
Figura 3-4. Línea temporal, historia de la cirugía filtrante.	51
Figura 3-5. Línea temporal cirugía no perforante	53
Figura 3-6. Línea temporal MIGS. *Cypass retirado del mercado en 2018.....	55
Figura 3-7. Trabectome	64
Figura 3-8. iStent	64
Figura 3-9. iStent inject.....	64
Figura 3-10. Hydrus microstent	65
Figura 3-11. Cypass	66
Figura 3-12. iStent Supra (Glaukos).....	67
Figura 3-13. Xen-45 stent (Allergan)	67
Figura 3-14. InnFocus	67
Figura 3-15. Implante Express P-50 (Alcon)	69
Figura 3-16. Inyector EDS (Ex-PRESS delivery system)	70
Figura 3-17. Implante Esnoper V-2000	83
Figura 3-18. Esnoper-Clip	83
Figura 3-19. Secuencia de suturolisis en trabeculectomía.....	95
Figura 3-20. Secuencia de suturolisis en Ex-PRESS	95
Figura 8-1. Diagrama de flujo del reclutamiento, aleatorización, y seguimiento.	166
Figura 8-2. Distribución de la presión intraocular en grupo Ex-PRESS y EPNP en cirugía combinada.	169
Figura 8-3. Reducción de PIO postoperatoria en porcentaje % en pacientes sin tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito total) ($p>0,05$)	170
Figura 8-4. Reducción de PIO postoperatoria en porcentaje % en pacientes sin o con tratamiento hipotensor durante el seguimiento (éxito parcial) ($p>0,05$)	171
Figura 8-5. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para $PIO \geq 6$ y ≤ 18 mmHg sin medicación $p=0,215$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS.....	173
Figura 8-6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para $PIO \geq 6$ y ≤ 18 mmHg sin o con medicación $p=0,144$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS.....	173
Figura 8-7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para $PIO <$ de 15 mmHg sin medicación $p=0,819$ (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS.....	174

Figura 8-8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para PIO < de 15 mmHg sin o con medicación p=0,838 (Log Rank test). Azul=EPNP, Verde=Ex-PRESS.....	174
Figura 8-9. Porcentaje de pacientes con medicación hipotensora por grupos.....	176
Figura 8-10. Distribución de sujetos según campimetría (Hodapp) en visita basal y al mes 12 de seguimiento.	184
Figura 8-11. Tiempo de cirugía por centro y técnica (minutos).....	189
Figura 8-12. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 1 comparando grupos. ...	192
Figura 8-13. Parámetros de la ampolla de filtración al mes 12 comparando grupos.	192
Figura 8-14. Cambio de parámetros ampolla de filtración por grupos, Mes 1 vs Mes 12 en porcentajes.	194
Figura 15-1. Diagrama de base de datos relacional.....	315

14 ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 3-1. Área central	107
Imagen 3-2. Área máxima.	107
Imagen 3-3. Altura	108
Imagen 3-4. Vascularización	108
Imagen 7-1. Pasos quirúrgicos mas destacados de la cirugía con Ex-PRESS (gentileza Dr. Antón)	152
Imagen 7-2. Pasos quirúrgicos mas destacados de la cirugía EPNP (gentileza Dr. Antón)	154
Imagen 8-1. Ampolla de buen pronóstico	196
Imagen 8-2. Ampolla con mal pronóstico	197

15 ANEXOS

15.1 Resumen

TITULO:

Eficacia y seguridad del implante EX-PRESS P-50 versus esclerectomía profunda no perforante con implante Esnoper V2000 en cirugía combinada de catarata y glaucoma. Estudio prospectivo, multicéntrico y comparativo.

OBJETIVOS:

Evaluar y comparar la eficacia y seguridad a 12 meses entre la cirugía filtrante con implante Ex-PRESS P-50 y la esclerectomía profunda (EPNP) con implante Esnoper V2000. Evaluar la morfología de la ampolla de filtración de manera sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y con enmascaramiento simple. Se incluyeron pacientes de 54 a 89 años con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto sin cirugía filtrante previa y con diagnóstico de catarata que necesitaban tener una presión intraocular (PIO) más baja. Intervenciones: Facoemulsificación+Ex-PRESS P-50 o Facoemulsificación+EPNP con Esnoper V2000, ambos grupos con mitomicina C 0,2 mg/ml por 2 minutos. Variable principal: Presión intraocular. Variables secundarias: Tasa de éxito completo ($PIO \geq 6 \text{ mm Hg} \geq 18 \text{ mmHg}$), frecuencia y tipo de complicaciones, número de fármacos hipotensores, agudeza visual.

RESULTADOS:

Se incluyeron 98 ojos, 50 en el grupo Ex-PRESS y 48 en el grupo EPNP. A los 12 meses post-intervención la PIO (media \pm DE) era $13,9 \pm 3,3 \text{ mmHg}$ en el grupo Ex-PRESS y $13,3 \pm 3,6 \text{ mmHg}$ en el grupo EPNP ($p=0,38$). La tasa de éxito completo fue del 75% y 80% en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente ($p=0,53$). El número promedio

de fármacos hipotensores al año de seguimiento (\pm DE) fue 0,2 (\pm 0,55) en el grupo Ex-PRESS y 0,17 (\pm 0,44) en el grupo EPNP ($p=1,00$). El número total de complicaciones fue más frecuente (66 en 35 sujetos) en el grupo Ex-PRESS que en el grupo EPNP (39 en 23 sujetos) ($p=0,02$). La incidencia de más de una complicación fue $n=13$ (26%) vs $n=9$ (18,8%) en los grupos Ex-PRESS y EPNP, respectivamente ($p=0,38$). El número total de intervenciones postoperatorias fue más elevado en el grupo Ex-PRESS (59) que en el de EPNP (26) ($p=0,01$). Se observó una disminución de la agudeza visual corregida (log MAR) a la semana de la intervención en ambos grupos ($p=0,91$) y una mejoría significativa al mes 3 y 12 de postoperatorio en ambos grupos ($p= <0,001$). El tiempo medio de cirugía (\pm DE) fue de 52,6 minutos (\pm 13,6) en el grupo Ex-PRESS y de 63,3 minutos (\pm 19,4) en el grupo EPNP ($p=0,01$)

CONCLUSIONES:

La cirugía combinada de facoemulsificación con Ex-PRESS tiene una tasa de éxito similar a la cirugía combinada de facoemulsificación con EPNP al año de seguimiento. Ambos procedimientos consiguen una reducción similar de la PIO y del número de fármacos hipotensores a los 12 meses. La cirugía Ex-PRESS requirió más intervenciones durante el postoperatorio y tuvo más complicaciones que el grupo EPNP, pero se necesitó menos tiempo quirúrgico que la EPNP.

ABSTRACT:

TITLE:

The Ex-PRESS glaucoma shunt versus non-penetrant deep sclerectomy with Esnoper implant in combined surgery for open-angle glaucoma: a prospective randomized study

PURPOSE:

To report 1-year treatment outcomes of P50 Ex-PRESS implant vs non-penetrant deep sclerectomy (NPDS) with Esnoper V2000 combined with phacoemulsification.

DESIGN: Randomized, prospective and multicenter clinical trial.

METHODS:

Settings: Six clinical centers

Population: Patients 54 to 89 years of age without previous filtering surgery with cataract and glaucoma who required lower levels of intraocular pressure (IOP) **Interventions:** Phacoemulsification+Ex-PRESS P50 or Phacoemulsification+NPDS with Esnoper V2000, both groups with mitomycin C ([MMC]; 0.2 mg/ml for 2 minutes).

Main outcome measures: IOP, complete success rate ($IOP \geq 6 \text{ mm Hg} \leq 18 \text{ mmHg}$), visual acuity, use of medical therapy and systematic assessment of complications and postoperative interventions.

RESULTS:

A total of 98 eyes were enrolled, including 50 in the Ex-PRESS group and 48 in the NPDS group. At 12 months, IOP (mean \pm SD) was 13.9 ± 3.3 mmHg in Ex-PRESS group and 13.3 ± 3.6 mmHg in NPDS group ($p=0.38$). Success rate was 75% and 80% in Ex-PRESS and NPDS groups, respectively ($p=0.53$). The number of glaucoma medications (mean \pm SD) was 0.2 ± 0.55 in Ex-PRESS group and 0.17 ± 0.44 in NPDS group ($p=1.00$). The total number of complications was 66 in 35 subjects in Ex-PRESS group and 39 in

23 subjects in NPDS group ($p=0.02$). The incidence of more than one complication was $n=13$ (26%) vs. $n=9$ (18.8%) in Ex-PRESS and NPDS groups respectively ($p=0.38$). The total number of required postoperative interventions was 59 and 26 in Ex-PRESS and NPDS groups, respectively ($p=0.01$). Visual acuity was similar in both groups at month 12 ($p=0.13$). Surgical time (mean \pm SD) was 52.6 ± 13.6 minutes in Ex-PRESS group and 63.3 ± 19.4 minutes in NPDS group ($p=0.01$).

CONCLUSIONS:

Phacoemulsification with Ex-PRESS surgery had similar success rate compared to Phacoemulsification+NPDS during 1 year of follow up. Both procedures were associated with similar IOP reduction and use of additional medical therapy at 12 months. Ex-PRESS surgery required more postoperative interventions and had more complications but needed less surgical time compared to NPDS.

15.2 Divulgación científica

Marcos Muñoz, Alfonso Antón, Marta Castany, Alfonso Gil, Alberto Martinez, Francisco Muñoz-Negrete, Jose Urcelay, Javier Moreno-Montañés.

The Ex-PRESS glaucoma shunt versus nonpenetrating deep sclerectomy with Esnoper implant in combined surgery for open-angle glaucoma: a prospective randomized study
Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2019; doi: 10.1111/aos.14023 (Anexo 15-3)

Muñoz M, Antón-López A, Castany M, Gil A, Martinez A, Moreno-Montañés J, Muñoz-Negrete F, Urcelay J. Filtering bleb characteristics in combined cataract surgery with Ex-PRESS implant vs. non-penetrating deep sclerectomy. Prospective, randomized and multicentre study. EGS Meeting 2018 Florence. Abstract ID: 2263 P4.064

Muñoz M, Antón-López A, Castany M, Gil A, Martinez A, Moreno-Montañés J, Muñoz-Negrete F, Urcelay J. One-year safety and endothelial cell count results. A prospective, randomized comparison of Ex-Press Vs Deep Sclerectomy combined surgery in glaucoma patients. ARVO Meeting 2017 Abstract 4932 - B0350

A. Antón, **M. Muñoz**, J.L. Urcelay, A. Gil, J. Moreno-Montañés, M. Castany, F. Muñoz-Negrete, A. Morilla, V. García, A. Martinez-Compadre.

The Ex-Press glaucoma shunt versus non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study

European Glaucoma Society Meeting Czech Republic, 2016. Abstract: 1769, P6.09

Muñoz M. Speaker in the Special Interest Symposium (SIS) on G - You tube: different tubes for different glaucomas. EVER Meeting 2016. Niza

Muñoz M. Orador en el Simposio: Cirugía combinada con dispositivo Ex-PRESS versus esclerectomía profunda no perforante. Controversias en glaucoma XV edición 2015 Madrid

Muñoz M. Dispositivo Ex-PRESS versus Esclerectomía profunda no perforante en glaucoma de ángulo abierto, resultados preliminares. X Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. 2015 Madrid

Muñoz M, Antón-López A, Castany M, Gil A, Martínez A, Moreno-Montañés J, Muñoz-Negrete F, Urcelay J. Ex-PRESS glaucoma shunt versus non penetrating deep Sclerectomy In open-angle glaucoma. ESCRS Meeting 2015 Barcelona

Muñoz M, Antón-López A, Castany M, Gil A, Martínez A, Moreno-Montañés J, Muñoz-Negrete F, Urcelay J. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus non penetrating deep Sclerectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study, Interim results. ARVO Meeting 2015 Abstract 2700 - A0268

15.3 Artículo Acta Ophthalmologica Scandinavica

Muñoz M, Anton A, Castany M, Gil A, Martinez A, Muñoz-Negrete FJ, et al.

The EX-PRESS glaucoma shunt versus nonpenetrating deep sclerectomy with Esnoper implant in combined surgery for open-angle glaucoma: a prospective randomized study. Acta Ophthalmologica.

Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.14023>

15.4 Lista de comprobación CONSORT

Nota: Las páginas están referenciadas al artículo publicado en Acta Ophthalmologica.

(Ver anexo 15.2)

Section/Topic		Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract		1a	Identification as a randomised trial in the title	Title
		1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	Abstract
Introduction		2a	Scientific background and explanation of rationale	1
Background and objectives		2b	Specific objectives or hypotheses	2
Methods		3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2
Trial design		3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Not applicable
Participants		4a	Eligibility criteria for participants	2
		4b	Settings and locations where the data were collected	4
Interventions		5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	3,4
Outcomes		6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	5
		6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Not applicable
Sample size		7a	How sample size was determined	5
		7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	5
Randomisation:		8a	Method used to generate the random allocation sequence	3
Sequence generation		8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	3
Allocation concealment mechanism		9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	3
Implementation		10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	3
Blinding		11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	3

CONSORT 2010 checklist

Page 1

	assessing outcomes) and how	
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Not applicable
Statistical methods	12a Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	5
	12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	5
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	5 and figure 1
	13b For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	5,6
Recruitment	14a Dates defining the periods of recruitment and follow-up	5
	14b Why the trial ended or was stopped	5
Baseline data	15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Table 1
Numbers analysed	16 For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	5,6
Outcomes and estimation	17a For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	Tables 2,3 and 4
	17b For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Not applicable
Ancillary analyses	18 Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	5, 6, 7, 8
Harms	19 All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Table 3
Discussion		
Limitations	20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	11
Generalisability	21 Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	11,12
Interpretation	22 Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	8,9,10
Other information		
Registration	23 Registration number and name of trial registry	2
Protocol	24 Where the full trial protocol can be accessed, if available	13
Funding	25 Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	13

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

15.5 Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Protocolo: Eficacia y seguridad del implante Express en cirugía combinada.

Estudio prospectivo, multicéntrico y comparativo.

LEY 41/2002, BÁSICA REGULADORA DE LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE Y DE DERECHOS Y OBLIGACIONES EN MATERIA DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA (BOE 15-11-02)

CIRUGÍA DE CATARATA Y GLAUCOMA

Usted sufre catarata y glaucoma que requieren tratamiento quirúrgico.

El DR..... y su equipo le recomiendan la realización de una cirugía combinada de Catarata (facoemulsificación) y glaucoma (cirugía filtrante).

Si lo desea, puede participar voluntariamente en este estudio en el que se comparan dos técnicas quirúrgicas similares que sirven para tratar la catarata y el glaucoma.

La cirugía filtrante con implante Ex-Press se realiza con un implante de material metálico biocompatible. Es un tubo que facilita el flujo del líquido que contiene el ojo hacia un espacio llamado subconjuntival para así reducir la presión.

La cirugía filtrante EPNP (Esclerectomía profunda no perforante) con ESNOPER se realiza con un implante de material biocompatible plástico que facilita el flujo del líquido que contiene el ojo hacia el espacio subconjuntival para así reducir la presión.

Ambas técnicas parecen presentar una capacidad similar para reducir la presión intraocular y llevan utilizándose unos 10 años de forma habitual.

Su efectividad está comprobada, es decir, no son técnicas nuevas, pero hasta ahora no han sido comparadas entre sí y esa es la razón del estudio.

Para conocer la mejor forma de tratar a los pacientes debemos comparar diversos tratamientos. Por este motivo, los pacientes serán divididos en dos grupos, y cada grupo recibirá un tratamiento diferente (cirugía filtrante con implante ExPress o cirugía filtrante EPNP con ESNOPER). Un sistema de selección computarizado asignará cada paciente a cada grupo de manera aleatoria (al azar), de manera que usted tendrá un 50% de probabilidades de ser asignado a uno de los dos tratamientos del estudio.

INFORMACIÓN

CATARATA:

· **La catarata consiste en la pérdida de transparencia del cristalino** debida a diversas causas:

Edad, traumatismos, congénitas, enfermedades generales, etc., que provocan la disminución progresiva de la visión en el paciente.

· **¿En qué consiste la cirugía de la catarata?** La operación de la catarata consiste en la extracción del cristalino opacificado, bien por ultrasonidos o mediante la técnica que se estime conveniente, y la sustitución por un cristalino artificial o lente intraocular. Se realiza en el quirófano con las medidas de esterilidad necesarias.

· *No existe tratamiento médico para eliminar la catarata*, sólo la intervención quirúrgica es eficaz en la solución de la misma. La operación de la catarata es una cirugía mayor que ocasiona un cambio importante en la anatomía del globo ocular.

· **Puede necesitar hospitalización, aunque suele ser cirugía ambulatoria.** La cirugía de catarata precisa control pre- y postoperatorio. En la cirugía ambulatoria, el paciente va a dormir a su domicilio precisando las revisiones posteriores habituales. Su cirujano elegirá la mejor opción para usted.

CIRUGIA FILTRANTE:

· **¿En qué consiste la cirugía filtrante?**

· Tiene como objetivo principal reducir la presión intraocular con una fístula que comunica el interior del ojo con el espacio subconjuntival creando una ampolla de filtración. Si participa en el estudio la técnica se realizará con uno de los implantes descritos anteriormente elegido al azar.

· En la cirugía **combinada de catarata y glaucoma** se realiza, bajo anestesia local y en el mismo acto quirúrgico, la extracción del cristalino y sustitución por una lente intraocular.

· **Anestesia:** Habitualmente se realiza con anestesia local y sedación, siendo en ocasiones necesaria la anestesia general.

VISITAS Y PROCEDIMIENTOS

A lo largo del estudio se realizarán las pruebas habituales que se hacen a los pacientes operados de glaucoma y catarata con un seguimiento exhaustivo durante un año. Después de finalizar el estudio el oftalmólogo le indicará la frecuencia de visitas que debe realizar para el seguimiento de glaucoma.

Antes de la cirugía se realizará una consulta oftalmológica completa en la que se hará una valoración de antecedentes clínicos y alérgicos, control de agudeza visual, Refracción, Presión intraocular, examen de segmento anterior con lámpara de hendidura, fondo de ojos con dilatación de pupila, campo visual computarizado, recuento de células endoteliales, gonioscopia y OCT.

El tratamiento quirúrgico por realizar es asignado de manera aleatoria.

El protocolo incluye la intervención quirúrgica y visitas de seguimiento en el postoperatorio el día 1, semana 1, semana 2, semana 3, al mes 1, mes 3, mes 6 y mes 12. Y aquellas visitas adicionales que se consideren necesarias para el correcto seguimiento del paciente.

El paciente debe acudir a urgencias si nota pérdida de visión brusca, dolor intenso o intensificación del enrojecimiento ocular.

RIESGOS

Los riesgos que presentan ambas técnicas son los habituales de la cirugía de catarata y glaucoma:

- La lente intraocular se suele colocar sobre la cápsula posterior del cristalino, que puede opacificarse con el tiempo precisando tratamiento con láser para una correcta recuperación visual.
- Los riesgos más frecuentes cuando se practica este tipo de procedimiento son visión borrosa, durante las primeras semanas después de la operación, errores de refracción, aumento de la tensión intraocular, rotura capsular posterior, pérdida de fragmentos de catarata en la cavidad vítrea, edema macular, opacificación capsular, fracaso en alcanzar la presión deseada, hipotensión ocular, desprendimiento de coroides e inflamación crónica entre otros.
- También pueden producirse complicaciones más graves, pero poco frecuentes como problemas corneales o de la herida, hernia del iris, desprendimiento de retina, edema macular, infección postoperatoria (endoftalmitis), hemorragia intraocular, o complicaciones relacionadas con la anestesia.
- A pesar de la intervención la visión puede seguir empeorando debido a que el glaucoma es una enfermedad crónica que no se cura con la intervención, aunque se controla en muchos casos.
- La visión podría empeorar en caso de producirse alguna de las complicaciones descritas.

- Complicaciones derivadas de la anestesia local o general:

La anestesia local puede producir complicaciones tales como perforación ocular, hematoma retrobulbar y reacciones alérgicas graves, reacciones a la medicación, alteraciones generales (crisis vagues con mareos, hipotensión, taquicardia), así como alteraciones locales (caída del párpado, hemorragias infraorbitarias) o excepcionalmente perforaciones del ojo que va a ser intervenido. En ambos casos la intervención debe suspenderse, para reintentarse días después bajo anestesia general o anestesia local con mayor profundización. La anestesia general puede producir shock anafiláctico, hipotensión, parada cardiorrespiratoria.

Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra - y postoperatorias.

Las patologías degenerativas del ojo pueden, asimismo, condicionar el resultado final de la cirugía.

En todas las visitas postoperatorias se evaluará sistemáticamente la presencia de las complicaciones que se mencionan a continuación:

Hifema (sangre en cámara anterior), se especificará el tamaño en mm,

Inflamación de ≥ 1 mes de duración,

PIO elevada ≥ 10 mmHg que la Presión Intraocular preoperatoria durante ≥ 1 mes, presencia de Atalamia,

Cámara anterior estrecha,

Edema corneal significativo,

Sensación de cuerpo extraño,

Dolor ocular crónico ≥ 3 meses,

Perdida de AVcc 2 líneas o más,

Cambios en excavación papilar $\geq 0,3$ unidades,

Complicaciones retinianas (EMC, Desgarro),

Seidel (fistula) por dehiscencia de la incisión, Seidel de otra localización,

Hemorragia o efusión coroidea,

Desprendimiento coroideo,

Endoftalmitis,

Hipotonía (PIO < 6 mmHg), transitoria, Hipotonía (PIO < 6 mmHg), \geq 1 mes, Maculopatía hipotónica.

En relación al implante Express: Rotación del implante, Contacto del implante con la córnea, Migración del implante.

Si el acontecimiento adverso no está entre los que figuran en la hoja de seguimiento, se realizará una descripción detallada del evento en observaciones de la misma hoja de seguimiento.

Tratamientos alternativos

· Si decide no participar en el estudio se le proporcionará el mejor tratamiento posible que puede incluir la colocación de alguno de los implantes utilizados en el protocolo.

VOLUNTARIEDAD

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Tiene derecho a guardar una copia de este documento después de firmarlo y fecharlo Vd. y su médico.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del ensayo según lo dispuesto en la Directiva del Parlamento Europeo 2001/20/EC, solo tendrán acceso a los mismos el Promotor del ensayo o personal designado por el, para labores de monitorización/auditoria, el investigador y su equipo de colaboradores, el Comité Ético de Investigación Clínica del correspondiente centro o el que tutela el ensayo y las autoridades sanitarias pertinentes.

En España, este ensayo se llevará a cabo según lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal.

De acuerdo con lo que establece esta legislación, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del ensayo.

Los datos recogidos para el estudio estarán disociados, es decir se identificarán mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna, salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

BENEFICIOS

Es posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. No obstante, los resultados de este estudio podrían ayudar a mejorar el tratamiento de las personas que tengan su enfermedad.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a las técnicas quirúrgicas utilizadas en este estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

SEGURO

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros de responsabilidad civil por la compañía **W.R. Berkley** (nº de certificado de la póliza: **(se incluirá una vez obtenida la aprobación del CEIC del IMIM)** que cubrirán los daños y perjuicios que pudieran resultar de la realización del mismo que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

DECLARO

Que he sido informado por el médico de las ventajas e inconvenientes del procedimiento de cirugía de catarata y glaucoma de forma clara y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas.

Que soy consciente de que no existen garantías absolutas respecto del resultado del procedimiento.

Que se me ha ofrecido la posibilidad de obtener una copia de este documento y que puedo retirar la autorización para la intervención si lo estimo oportuno, sin necesidad de dar ninguna explicación.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
TÍTULO DEL ESTUDIO

Eficacia y seguridad del implante EXPRESS en cirugía combinada. Estudio multicéntrico y comparativo

CÓDIGO DEL PROMOTOR: EXPRESS

Yo, _____ (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el

Dr. _____ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por tanto, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y autorizo el uso de toda la información obtenida. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

15.6 Cuaderno de recogida de datos

Nota: Se adjuntan las visitas: inicial, del día de la cirugía y la visita del mes 1 que es representativa del resto de visitas durante el seguimiento postoperatorio.

Protocolo ExPress Versión 6.0 – Setiembre de 2014
Study ID: ICR-01 EXPRESS

Visita preoperatoria

Número de paciente (nº screening)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
<input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> /	<input type="text"/>
<p>1. Fecha de nacimiento</p> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <p>3. Sexo</p> <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer	<p>2. Raza</p> <input type="checkbox"/> Asiático <input type="checkbox"/> Blanco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> otra, especificar: _____		
<p>4. Tipo de glaucoma</p> <input type="checkbox"/> Primario de ángulo abierto <input type="checkbox"/> Secundario de ángulo abierto <input type="checkbox"/> Pseudoexfoliativo <input type="checkbox"/> De ángulo estrecho <input type="checkbox"/> Congénito	<p>5. Duración del tratamiento médico Glaucoma</p> <input type="checkbox"/> Hasta 6 meses <input type="checkbox"/> Hasta 1 año <input type="checkbox"/> Hasta 2 años <input type="checkbox"/> Más de 2 años		
<p>6. Cirugía de glaucoma previa (marcar todos los que correspondan)</p> <input type="checkbox"/> Iridoplastia con laser argón <input type="checkbox"/> Iridotomía periférica con laser <input type="checkbox"/> Laser TSL / TLA <input type="checkbox"/> Trabeculectomía <input type="checkbox"/> Otros procedimientos, especificar: _____	<p>7. Antecedentes patológicos oculares</p> <input type="checkbox"/> Uveitis <input type="checkbox"/> Degeneración macular Otros, especificar: _____		
<p>8. Medicación para glaucoma actual (marcar todos los que correspondan)</p> <input type="checkbox"/> Análogos de prostaglandinas o prostamidas <input type="checkbox"/> Beta bloqueantes <input type="checkbox"/> Alfa agonistas <input type="checkbox"/> Inhibidores de anhidrasa carbónica <input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____	<p>9. Número de medicaciones para glaucoma</p> <p>Apuntar el número total de fármacos para glaucoma que el sujeto está utilizando actualmente. (Nota: las combinaciones fijas cuentan como 2 fármacos)</p> <input type="text"/>		
<p>10. ¿Consume el sujeto medicación sistémica no oftalmológica?</p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, Completar la tabla adjunta de: <p>Medicación concomitante</p> <p>Fármacos relacionados con IFIS (Ver anexo 1)</p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<p>11. ¿Tiene el sujeto diabetes?</p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, tipo de diabetes <p>Tipo I <input type="checkbox"/></p> <p>Tipo II <input type="checkbox"/></p>		

Número de paciente (nº screening)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
□□-□□□□	□	□□/□□/□□	□□

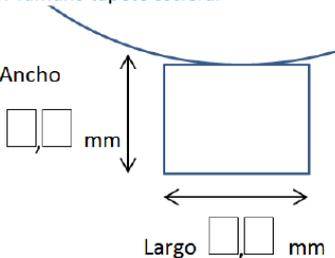
<p>12. Agudeza visual con corrección <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> en decimales</p> <p>13. Catarata <input type="checkbox"/> 0 no tiene <input type="checkbox"/> 1+ leve <input type="checkbox"/> 2+ moderada <input type="checkbox"/> 3+ Severa <input type="checkbox"/> Pseudofáquico <input type="checkbox"/> Afáquico</p>	<p>13. Examen en lámpara de hendidura <input type="checkbox"/> Catarata y resto Normal <input type="checkbox"/> Anormal, especificar: _____</p>						
<p>14. Refracción:</p> <table border="0"> <tr> <td>Eje</td> <td>Cilindro</td> <td>Esfera</td> </tr> <tr> <td>□□□</td> <td>□□□□</td> <td>□□□□</td> </tr> </table>	Eje	Cilindro	Esfera	□□□	□□□□	□□□□	<p>15. Presión intraocular Método de tonometría <input type="checkbox"/> Goldmann <input type="checkbox"/> Perkins</p> <p>Medición 1 □□ Hora □□:□□</p> <p>Medición 2 □□ Hora □□:□□</p> <p>Medición 3 □□ Hora □□:□□</p> <p>(Realizar la tercera medición si PIO1 y PIO2 difieren ≥2mmHg)</p>
Eje	Cilindro	Esfera					
□□□	□□□□	□□□□					
<p>16. Gonioscopia: Ángulo escala Shaffer <input type="checkbox"/> I-II <input type="checkbox"/> III-IV</p>	<p>17. Excavación papilar (Índice excavación/papila vertical) <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/></p>						
<p>18. Fondo de ojos con dilatación <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, especificar: _____</p>	<p>19. Campo visual Fecha □□/□□/□□□□</p> <p>Desviación media: (+/-) □□□ . □□ p.....</p> <p>Desviación estándar del patrón (+/-) □□□ . □□</p> <p>VFI □□□ p.....</p> <p>Cumple criterios de CV patológico <input type="checkbox"/></p>						

Visita preoperatoria

Número de paciente (nº screening)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

<p>20. Recuento endotelial</p> <p>Fecha <input type="text"/><input type="text"/>/<input type="text"/><input type="text"/>/<input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Células/mm3: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p>	<p>21. OCT Cirrus (2 imágenes)</p> <p>Average Thickness <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Normal <input type="checkbox"/> Límite <input type="checkbox"/> Fuera de límites normales <input type="checkbox"/></p> <p>Índice excavación papila vertical <input type="text"/>.<input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Dos cuadrantes patológicos (polo superior e inferior según protocolo) (consignar la que tenga mejor resultado de las 2 imágenes)</p>
<p>22. Paquimetría ultrasónica</p> <p><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> micras</p>	

Cirugía

Número de paciente (nº randomización) ICR- □□□	Ojo (OD:1, OI:2) □	Fecha de visita □□/□□/□□	Nº de centro □□
1. Procedimiento quirúrgico <input type="checkbox"/> Cirugía de catarata <input type="checkbox"/> EPNP <input type="checkbox"/> Ex-Press	2. Tamaño lineal del colgajo conjuntival □,□ mm		
3. Tamaño tapete escleral 	4. Dispositivo implantado <input type="checkbox"/> Ex - Press <input type="checkbox"/> ESNOPER Etiqueta del dispositivo		
5. Lugar de implantación del dispositivo (En horas de reloj) □□ hs	6. Lente intraocular Etiqueta de Lente intraocular		
7. Duración de la cirugía (tiempo total) □□□ minutos	8. Viscoelástico utilizado <input type="checkbox"/> Metilcelulosa <input type="checkbox"/> Hialuronato sódico <input type="checkbox"/> Condroitinsulfato <input type="checkbox"/> Otro, especificar: _____		
9. Protocolo de medicación preoperatoria <input type="checkbox"/> Fármacos dilatadores / ciclopléjicos, especificar: _____ <input type="checkbox"/> Esteroides tópicos, especificar: _____ <input type="checkbox"/> Antibióticos tópicos, especificar: _____ <input type="checkbox"/> AINEs tópicos, especificar: _____ <input type="checkbox"/> Otra medicación tópica, especificar: _____	10. ¿se administró algún agente hipotensor al final de la cirugía? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si (si es si, marque el/los que correspondan) <input type="checkbox"/> Apraclonidina <input type="checkbox"/> Brimonidina <input type="checkbox"/> Pilocarpina <input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____		

Cirugía

Número de paciente (nº randomización)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
□□□□-□□□□	□	□□/□□/□□	□□

<p>11. Eventos durante la cirugía</p> <p><input type="checkbox"/> Ruptura capsular posterior</p> <p><input type="checkbox"/> Desinserción zonular con vitreorragia o ≥ 3 horas</p> <p><input type="checkbox"/> Midriáticos intracamerulares</p> <p><input type="checkbox"/> Vitreorragia</p> <p><input type="checkbox"/> Rotura del tapete escleral</p> <p><input type="checkbox"/> EPNP</p> <p><input type="checkbox"/> Ruptura de membrana trabeculo-descemética</p> <p><input type="checkbox"/> Ex – Press</p> <p><input type="checkbox"/> Recolocación del implante por mala posición inicial</p> <p>Otros, especificar: _____</p>	<p>12. ¿Se administró alguna medicación al final de la cirugía?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Si (si es si, especificar fármaco y vía de administración Intracamerular, tópica, subconj, subtenon):</p> <p>_____</p> <p>Cefuroxima intracamerular <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p>
--	--

Comentarios:

Número de paciente (nº randomización)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
□□□□-□□□□	□	□□/□□/□□	□□

<p>1. Agudeza visual con corrección</p> <p>□.□□□ en decimales</p>	<p>2. Examen en lámpara de hendidura</p> <p><input type="checkbox"/> Normal</p> <p><input type="checkbox"/> Anormal, especificar: _____</p>
<p>3. Implante Express</p> <p><input type="checkbox"/> Tubo permeable</p> <p><input type="checkbox"/> Tubo no permeable</p> <p>Localización de Implante (horas de reloj) □□</p>	<p>3.1 Posición anteroposterior del implante</p> <p><input type="checkbox"/> Tocando córnea <input type="checkbox"/> Cerca de córnea</p> <p><input type="checkbox"/> Equidistante entre córnea e iris</p> <p><input type="checkbox"/> Cerca de iris <input type="checkbox"/> Tocando iris</p>
<p>4. Ampolla conjuntival (especificar de 0 a 4)</p> <p>Hiperemia <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Ancho <input type="checkbox"/></p>	<p>4.1 Microquistes</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Presión intraocular (debe medirse en la misma franja horaria +/- 2 horas en todas las visitas)</p> <p>Medición 1 □□ Hora □□:□□</p> <p>Medición 2 □□ Hora □□:□□</p> <p>Medición 3 □□ Hora □□:□□</p> <p>(Realizar la tercera medición si PIO1 y PIO2 difieren ≥ 2mmHg)</p>	<p>5.1 Método de tonometría</p> <p><input type="checkbox"/> Goldmann</p> <p><input type="checkbox"/> Perkins</p>
	<p>6. Excavación papilar (radio copa/disco)</p> <p>□.□</p>
<p>7. Fondo de ojos sin dilatar</p> <p><input type="checkbox"/> Normal</p> <p><input type="checkbox"/> Anormal, especificar: _____</p>	

MES 1

Número de paciente (nº randomización)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
□□□□-□□□□	□	□□/□□/□□	□□

<p>11. Medicación actual para glaucoma (marcar todos los que correspondan)</p> <p><input type="checkbox"/> Análogos de prostaglandinas</p> <p><input type="checkbox"/> Beta bloqueantes</p> <p><input type="checkbox"/> Alfa agonistas</p> <p><input type="checkbox"/> Inhibidores de anhidrasa carbónica</p> <p><input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____</p>	<p>12. Número de medicaciones para glaucoma</p> <p>Apuntar el número total de fármacos para glaucoma que el sujeto está utilizando actualmente.</p> <p>(Nota: las combinaciones fijas cuentan como 2 fármacos)</p> <p style="text-align: center;">□</p>
<p>13. ¿Hubo cambios en la medicación no ocular del sujeto?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí, especificar abajo: (marcar las que correspondan, apuntar medicación)</p> <p><input type="checkbox"/> Anti hipertensivo, especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Anti coagulantes, especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Anti inflamatorios, especificar abajo:</p> <p><input type="checkbox"/> AINEs, especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Corticoides, especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____</p>	<p>14. Medicación ocular postoperatoria actual</p> <p><input type="checkbox"/> Dexametasona cada □□hs</p> <p><input type="checkbox"/> Corticoides oculares, otros especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> AINEs oculares, especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Otra medicación ocular, especificar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Otra medicación sistémica, especificar: _____</p>

15. Complicaciones	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Hifema, especificar tamaño □□mm
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Inflamación de ≥ 1 mes de duración
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	PIO elevada ≥ 10 mmHg que la PIO preoperatoria durante ≥ 1mes
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí Atalamia	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Cámara anterior estrecha
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Grado I <input type="checkbox"/> Grado II <input type="checkbox"/> Grado III <input type="checkbox"/> Grado IV <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Edema corneal significativo
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí Sensación de cuerpo extraño	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí Dolor ocular crónico ≥ 3meses	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí Pérdida de AVcc 2 líneas o más	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí Cambios en excavación papilar ≥ 0,3 unidades	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí Complicaciones retinianas (EMC, Desgarro)	

MES 1

Número de paciente (nº randomización)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
□□□□-□□□□	□	□□/□□/□□	□□

<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Fístula (Seidel) <input type="checkbox"/> Seidel por dehiscencia de la incisión <input type="checkbox"/> Seidel de otra localización
---	--

15. Complicaciones (cont.)	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Hemorragia o efusión coroidea
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Desprendimiento coroideo
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Endoftalmitis
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Hipotonía (PIO < 6 mmHg), transitoria
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Hipotonía (PIO < 6 mmHg), ≥ 1 mes
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Maculopatía hipotónica
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Otras, especificar: _____
Express	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Rotación del implante
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Contacto con córnea
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Migración del implante
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Re intervención quirúrgica Especificar procedimiento: _____
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Goniopunción (EPNP) Fecha de realización □□/□□/□□□□

Observaciones: _____

MES 1

Número de paciente (nº randomización)	Ojo (OD:1, OI:2)	Fecha de visita	Nº de centro
□□□□-□□□□	□	□□/□□/□□	□□

Sistema de graduación de ampolla Moorfields

1) Área de la ampolla

(Grado de 1 a 5)

1a área central

1b área máxima

2) Altura de la ampolla

(Grado de 1 a 4)

Punto más alto de la ampolla

3) Vascularización de la ampolla

(Grado de 1 a 5)

3a área central

3b área máxima

3c conjuntiva por fuera de la ampolla

Sangre subconjuntival SI NO

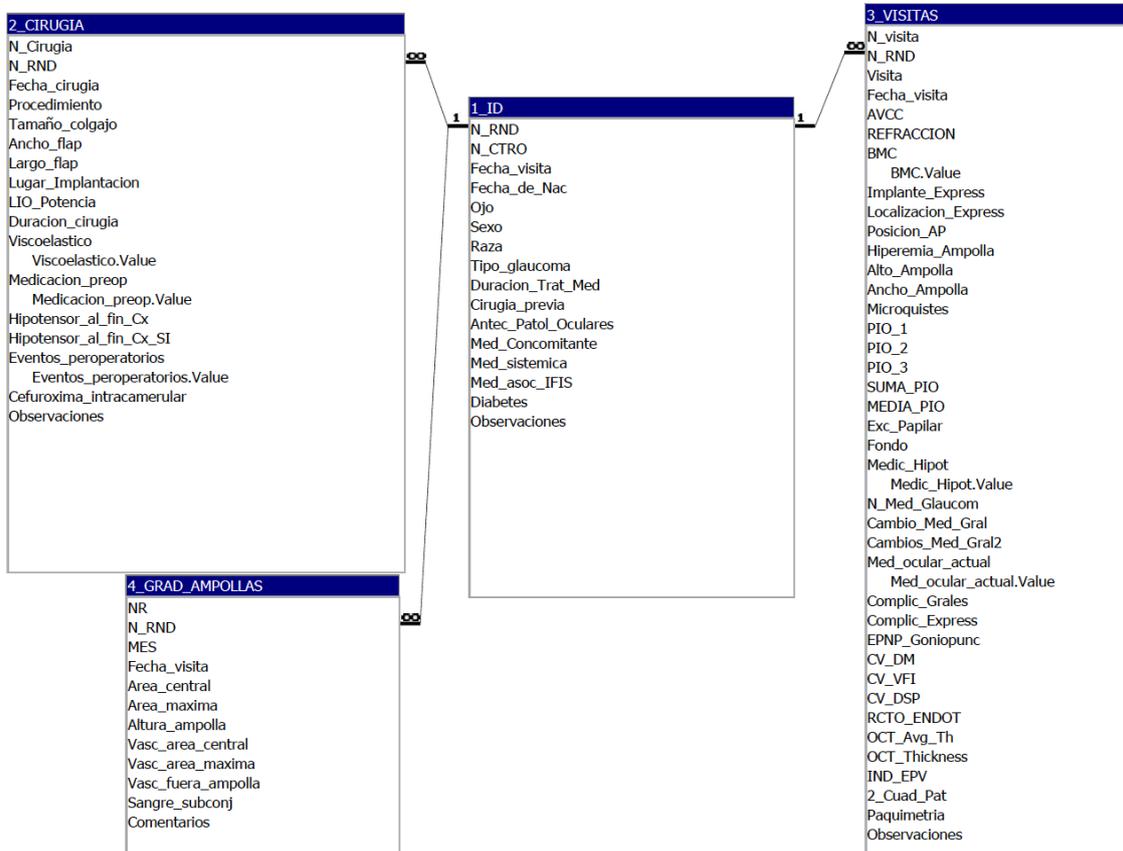
Comentarios

.....
.....

15.7 Diagrama base de datos relacional

Relaciones existentes en base de datos Protocolo Faco-Ex-PRESS vs Faco-EPNP.

Figura 15-1. Diagrama de base de datos relacional



Notas: Software Access 2013. Se utilizó el número de randomización como clave única.

15.8 Fármacos asociados a Síndrome IFIS

Tabla 15-1. Tabla de Fármacos asociados a Síndrome IFIS.

tto. para la hiperplasia benigna de la próstata	inhibidores de 5 alfa reductasa	dutasterida	avidart	avolve		
		finasterida	arahormo	asfide	finasterida	
			litace	normomale	propecia	
			proscar	ativol		
	productos de herbolario	saw palmeto o serenoa repens	permison			
			sereprostat			
		pygeum africanum	acubiron	prosturool	tuzanil	
			pronitol	tebetane		
	alfa 1 bloqueantes adrenérgicos selectivos	tamsulosina	omnic	sebrane	tamsulosina	
			urolosin	vetevel		
		silodosina	silodyx			
			urorec			
alfuzosina	benestan	unibenestan	alfuzosina			
	alfetim					
tto. para hipertensión arterial	alfa 1 bloqueantes adrenérgicos no selectivos	terazosina	mayul	sutif	terazosina	
			alfaprost	deflox	magnurol	
			teraumon	tazusin	zayasel	
		doxazosina	carduran	progandol	doxazosina	
			doxatensa			
	prazosina	minipres				
	antagonistas de la angiotensina ii	losartan	cozaar	fortzaar	losartan	
		valsartan	co-diavan	diavan	valsartan	
			copalia	dafiro	exforge	
			co-vals	vals	imprida	
			kalpress	miten		
		irbesartan	irbesartan			
candesartan		atacand	parapres			
telmisartan	micardis	pitor				
tto. ansiolítico		zuclopentixol	clopixol			