

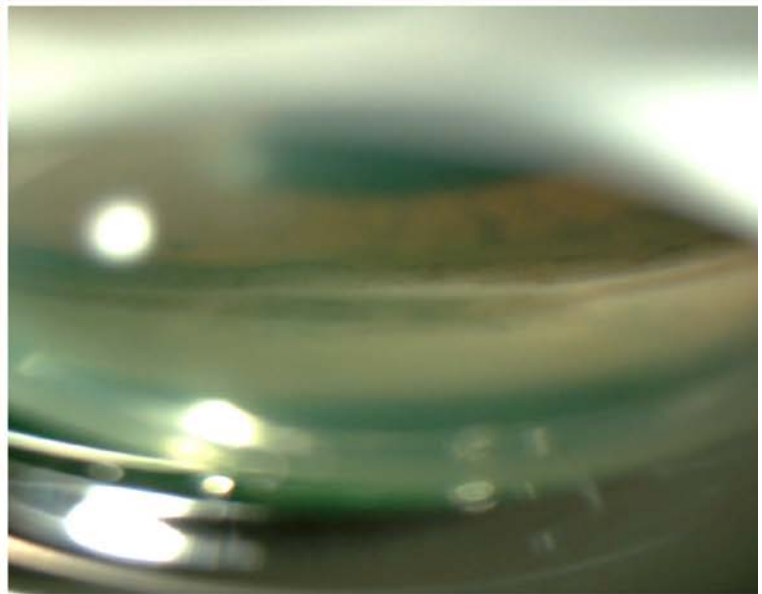
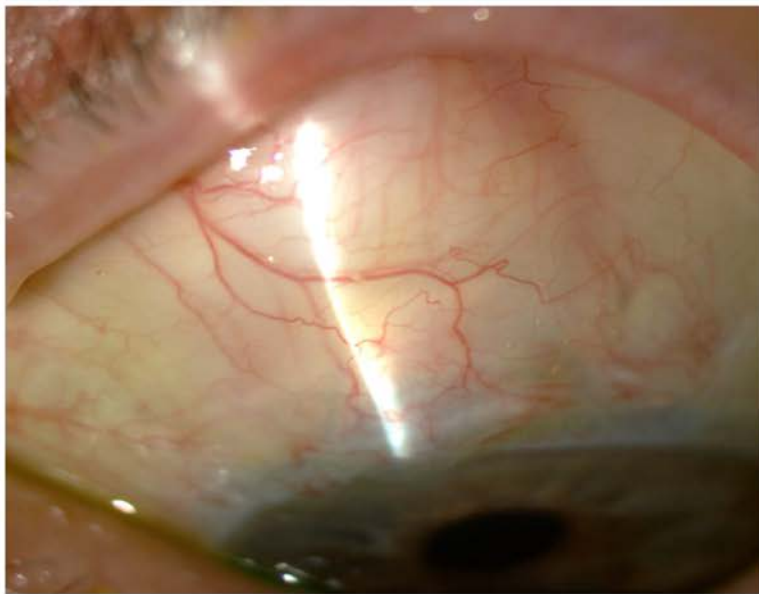


Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Resultados en pacientes intervenidos de glaucoma mediante esclerectomía profunda con implante uveoescleral y análisis morfológico del área quirúrgica con tomografía óptica de segmento anterior**

**TESIS DOCTORAL**

**Departament de Cirurgia  
Universitat Autònoma de  
Barcelona**

**2018**

**PAU ROMERA ROMERO**

**Directores: Dr. Jordi Loscos Arenas, Dr.  
Xavier Valleperas Belmonte**

**Tutor: Prof. José García-Arumí**



# **Tesis Doctoral**

por compendio de publicaciones

## **Resultados en pacientes intervenidos de glaucoma mediante esclerectomía profunda con implante uveoescleral y análisis morfológico del área quirúrgica con tomografía óptica de segmento anterior**

Resultats en pacients intervinguts de glaucoma mitjançant esclerectomia profunda amb implant uveoescleral i anàlisi morfològic de l'àrea quirúrgica amb tomografia òptica de segment anterior

Outcomes in patients undergoing deep sclerectomy with uveoscleral implant glaucoma surgery and morphological analysis of the surgical area by anterior segment optical tomography

Departament de Cirurgia  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Año 2018

**Autor: PAU ROMERA ROMERO**

**Directores: Dr. Jordi Loscos Arenas, Dr. Xavier Valldeperas Belmonte**

**Tutor: Prof. José García-Arumí**



# Certificado de los directores y tutor

El **Dr. Jordi Loscos Arenas**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona y cap clínic de la unidad de glaucoma del servicio de oftalmología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, y director de esta tesis:

El **Dr. Xavier Valldeperas**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona y médico adjunto del servicio de oftalmología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, y director de esta tesis:

El **Profesor José García-Arumí**, Catedrático en Oftalmología por la Universidad Autónoma de Barcelona y jefe del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, y tutor de esta tesis:

CERTIFICAN: Que el presente trabajo titulado “Resultados en pacientes intervenidos de glaucoma mediante esclerectomía profunda con implante uveoescleral y análisis morfológico del área quirúrgica con tomografía óptica de segmento anterior”, presentado como tesis doctoral por compendio de artículos, ha sido realizado por Pau Romera Romero bajo mi dirección o tutorización, pudiendo ser presentado como Tesis para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Barcelona, mayo 2018  
Fdo.

Dr. Jordi Loscos Arenas

Dr. Xavier Valldeperas

Prof. José García-Arumí



*Todo es importante,  
porque sólo a través de las cosas pequeñas  
se puede hacer una gran cosa*

**Joan Manuel Serrat**





# Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer de forma especial al Dr. Jordi Loscos su confianza. Uno de los motivos por los que me decidí a realizar este proyecto de tesis doctoral fue la fe que depositó en mí para seguir sus trabajos previos en esta materia y motivarme para involucrarme en proyectos de investigación. Sin su trabajo diario este proyecto no habría visto la luz. En segundo lugar, a la Dra. M. Angels Parera, por sus consejos y su apoyo durante todos estos años. También al segundo tutor de mi tesis doctoral, al Dr. Xavier Valdeperas por la vocación científica que implementa al servicio y su implicación en este proyecto, y en general a todo el servicio de Oftalmología del Hospital Germans Trias i Pujol, empezando por el jefe de Servicio, mis antiguos adjuntos, residentes, compañeros ex residentes, y optometristas, ya que crean un ambiente de trabajo muy positivo sin el cual no tendría tanta motivación para seguir adelante con todos los proyectos que tenemos en marcha. También quería agradecer a todos los compañeros que me han enseñado, a un lado y a otro del océano, este magnífico oficio que es la oftalmología, y en especial a Mr. Nitin Anand, por sus consejos para iniciarme en el glaucoma y su ayuda en el segundo artículo de esta Tesis doctoral.

Por último, quería agradecerle especialmente su apoyo a la gente que quiero y me rodea, por haberme ayudado y aguantado en los momentos difíciles, y que sé que

seguirán apoyándome en un futuro. A Blas y Dolores por haberme enseñado, motivado y ayudado económicamente durante todos estos años. A Antonio, Marcelino, Ana y Cruz por haber demostrado siempre lo orgullosos que estaban de mí, a Jordi por sus consejos con las nuevas tecnologías, a Albert por su respaldo y recordarme que no deje la tesis a un lado y a Esther, Aina y Ricard por llevar tantos años embarcados conmigo en este mundo que es la medicina y en lo que no es medicina. Y en general, a todos los que me habéis acompañado en esta carrera de obstáculos que ahora culmina una bonita etapa.

# Abreviaturas

- EPNP** Esclerectomía profunda no perforante
- HUGTiP** Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- EC** Esnoper Clip®
- OCT-SA** Tomografía óptica de segmento anterior
- PIO** Presión intraocular
- AV** Agudeza visual
- NO** Nervio óptico
- DMAE** Degeneración macular asociada a la edad
- CV** Campo visual
- OCT** Tomografía de coherencia óptica
- GPA** Glaucoma primario de ángulo abierto
- GNT** Glaucoma normotensivo
- GCA** Glaucoma por cierre angular
- MT** Malla trabecular
- BMU** Biomicroscopía ultrasónica
- HA** Humor acuoso
- HTO** Hipertensión ocular
- CNTGS** Collaborative Normal Tension Glaucoma Study
- EMGT** Early Manifest Glaucoma Trial
- OHTS** Ocular Hypertension Treatment Study
- CIGTS** Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
- SLT** Trabeculoplastia selective laser

**MIGS** Minimally invasive glaucoma surgery

**MTD** Membrana trabeculodescemética

**MMC** Mitomicina C

**5FU** 5-Fluorouracilo

**VEGF** Factor de crecimiento endotelial vascular

**GP** Goniopuntura

**N** Número de pacientes

**F** Pacientes del sexo femenino

**GPX** Glaucoma pseudoexfoliativo

**Gpigm** Glaucoma pigmentario

**G Uveit** Glaucoma uveítico

**Med** Medicación

**CA** Cámara anterior del ojo

**DC** Desprendimiento de coroides

**PC** progresión de la catarata

**MP** Microperforación

# Índice

	pág.
<b>1 JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA .....</b>	<b>15</b>
<b>2 HIPÓTESIS .....</b>	<b>17</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
<b>4.1 El Glaucoma .....</b>	<b>21</b>
<b>4.1.1 Epidemiología</b>	
<b>4.1.2 Tipos de Glaucoma</b>	
<b>4.1.3 Anatomía y fisiopatología implicada en el Glaucoma</b>	
<b>4.1.4 Factores de riesgo</b>	
<b>4.2 Tratamiento del Glaucoma .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.1 Ensayos clínicos aleatorizados</b>	
<b>4.2.2 Tratamiento médico</b>	
<b>4.2.3 Tratamiento láser</b>	
<b>4.2.4 Cirugía filtrante en Glaucoma</b>	
<b>4.2.5 Cirugía MIGS (minimally invasive glaucoma surgery)</b>	
<b>4.2.6 Cirugía no perforante en Glaucoma</b>	
<b>4.3 Esclerectomía profunda no perforante.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3.1 Evolución histórica</b>	
<b>4.3.2 Modulación de la fibrosis postquirúrgica</b>	
<b>4.3.3 Goniopuntura</b>	
<b>4.3.4 Needling</b>	

435 Implantes en la esclerectomía profunda no perforante	
436 Estudios previos publicados	
	pág.
4.4 Evaluación económica .....	64
4.5 Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) en el glaucoma .....	66
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>73</b>
5.1 Obtención de la muestra, criterios de inclusión y exclusión .....	73
5.2 Técnica quirúrgica .....	74
5.3 Material quirúrgico .....	76
5.3.1 Implante uveoescleral (Esnoper Clip®)	
5.4 Materiales exploratorios y pruebas complementarias .....	79
5.5 Tratamiento postoperatorio .....	80
5.6 Cronograma de visitas oftalmológicas .....	81
5.7 Análisis morfológico con tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) .....	82
5.8 Análisis Estadístico .....	83
<b>6. RESULTADOS Y ARTÍCULOS PUBLICADOS .....</b>	<b>85</b>
6.1 Resumen Artículo 1 + Artículo .....	85
6.2 Resumen Artículo 2 + Artículo .....	93
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>103</b>
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>115</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>117</b>

# 1. Justificación de la unidad temática

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa sobre la que hoy en día persisten muchas incógnitas. Fue descrito ya en la época hipocrática con el término *glaukosis* que se manifestaba con el cambio de color a azulado de la pupila. Es una enfermedad muy discapacitante, dada su naturaleza silente e irreversible.

La cirugía de glaucoma es un campo en continuo desarrollo que ha ido evolucionado desde sus inicios, desde el momento que se entendió que disminuir la presión intraocular producía una disminución del riesgo de progresión de esta enfermedad. La cirugía más realizada hoy en día sigue siendo la trabeculectomía, pero en manos expertas, la esclerectomía profunda no perforante (EPNP) tiene unos resultados que se asemejan a la anterior. El ESNOPER® es un implante que fue diseñado para evitar el colapso del área quirúrgica en el postoperatorio de esta cirugía. Diseñado en el departamento de Glaucoma del Hospital Germans Trias i Pujol (HUGTiP), se ha mostrado como una herramienta eficaz para este tipo de cirugías. El ESNOPER Clip® (EC) es la evolución del implante ESNOPER® y tiene la ventaja de ser especialmente diseñado para favorecer la vía uveoescleral.

El objetivo de esta tesis doctoral es mostrar la eficacia de este nuevo implante a medio plazo en la EPNP. Hemos publicado dos artículos, uno al año y otro a los dos años de seguimiento, mostrando los resultados tensionales, tasa de medicación postoperatoria y las complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas. En el segundo artículo hemos añadido un análisis del área quirúrgica con tomografía óptica de segmento anterior (OCT-SA),



aportando ideas nuevas de la importancia de la altura del área quirúrgica en el postoperatorio tras la cirugía. Consideramos que estos dos artículos representan una unidad temática clara de la utilización del implante uveoescleral en la EPNP, siendo útil su lectura a todo aquel que esté interesado por la cirugía no perforante de glaucoma y de las posibilidades que nos ofrece la vía uveoescleral, así como valorar la utilización de este implante.

## 2. Hipótesis

La esclerectomía profunda no perforante (EPNP) con el implante uveoescleral (Esnoper Clip®) es una técnica segura y efectiva para mantener un control tensional correcto con una baja tasa de complicaciones, acompañado de una baja tasa de medicaciones. Al igual que otras cirugías para el glaucoma, permite mantener un buen control tensional tras 24 meses de la intervención.

La tomografía óptica de segmento anterior (OCT-SA) permite analizar el área quirúrgica tras la cirugía y es una técnica útil para describir factores asociados al éxito o fracaso de la misma.



## 3. Objetivos

- 3.1 Demostrar que la EPNP con implante uveoescleral reduce la PIO de forma significativa hasta 24 meses posteriores a la intervención.
- 3.2 Demostrar que la EPNP con implante uveoescleral reduce la tasa de medicación de forma significativa hasta 24 meses posteriores a la intervención.
- 3.3 Demostrar que la EPNP con implante uveoescleral es una técnica segura y presenta una baja tasa de complicaciones.
- 3.4 Describir mediante OCT-SA factores del área quirúrgica asociados al éxito tensional a largo plazo. Los factores analizados incluyen:
  - 3.4.1 Altura del lago intraescleral
  - 3.4.2 Tipo de ampolla (difusa, quística, plana o encapsulada)
  - 3.4.3 Presencia de flujo transescleral
  - 3.4.4 Presencia de flujo uveoescleral
  - 3.4.5 Reflectividad subconjuntival y supraescleral
  - 3.4.6 Presencia de microquistes



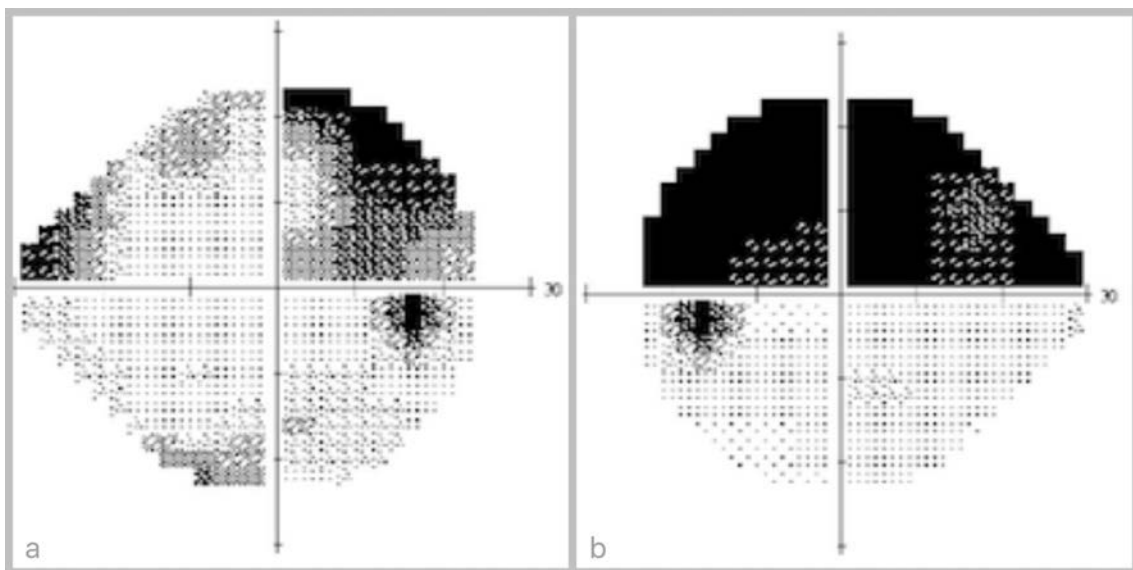
# 4. Introducción

## 4. 1 El Glaucoma

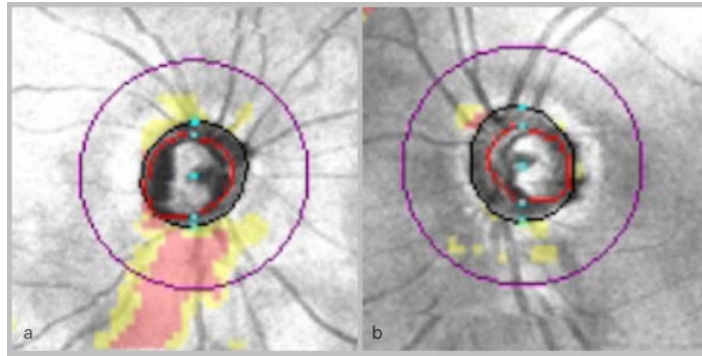
El glaucoma es una enfermedad crónica y degenerativa que incluimos dentro del grupo de las neuropatías ópticas, donde encontramos causas isquémicas, inflamatorias, infecciosas y traumáticas. Es una de las causas de ceguera más prevalentes en todo el mundo. Aun hoy en día es difícil determinar cuál es el mecanismo patológico que produce un daño del nervio óptico tras un aumento de presión intraocular (PIO), y se ha llegado al consenso de que estamos ante un problema de origen multifactorial. El único factor de riesgo que hasta la fecha podemos manipular para mejorar el curso de la enfermedad es la PIO. El Glaucoma es una neuropatía progresiva e irreversible que tiene como resultado la pérdida de las células ganglionares de la retina. Las características del nervio óptico (NO) son distintas al resto de neuropatías, observándose un incremento de la excavación papilar al perderse el anillo neuroretiniano, de forma focal o generalizada, atrofia peripapilar, estrechamiento de los vasos papilares y en algunos casos hemorragias peripapilares. El defecto del NO se correlaciona con un defecto funcional en el campo visual. En el pasado el aumento de la PIO era clave para su diagnóstico, siendo hoy en día un factor importante pero no excluyente. La PIO media según estudios poblacionales es de aproximadamente 16 mmHg, y los rangos de normalidad entre 10 y 21 mmHg (dos desviaciones estándar).<sup>1</sup>

Hoy en día existen pruebas estructurales del NO y funcionales que nos ayudan a controlar la evolución de la enfermedad en nuestros pacientes. El campo visual (CV) es una prueba

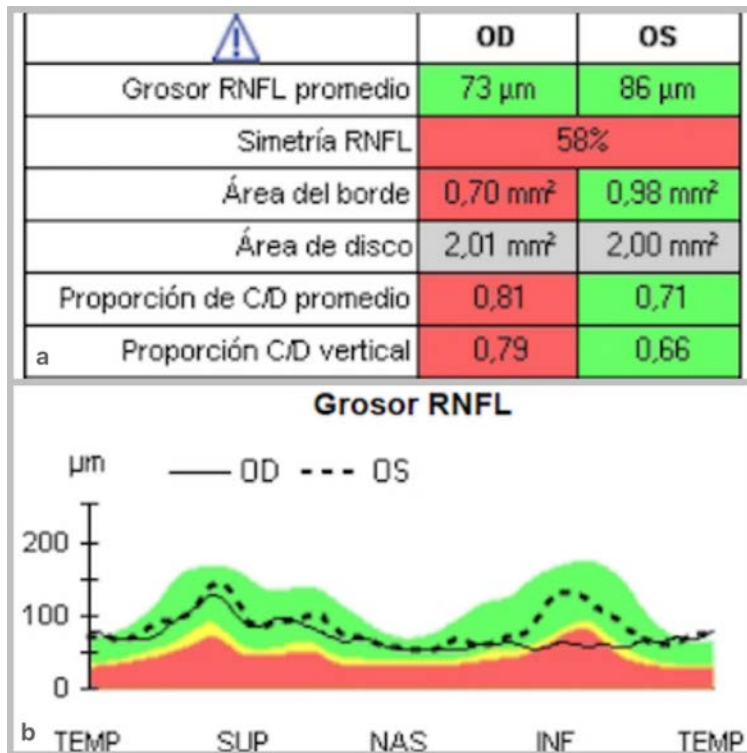
funcional que nos determina la pérdida campimétrica monocular, que se suele iniciar de forma periférica, afectando la visión central en estadios avanzados como norma general (figura 1), a diferencia del glaucoma de presión normal, que suele iniciarse con defectos más centrales. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una prueba estructural que nos permite cuantificar este defecto del NO, analizando el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar. En ésta se pueden observar defectos focales (figura 2 y 3), que habitualmente se inician en el sector temporal inferior.



**Figura 1.** Campo visual característico de glaucoma. a) ojo derecho, observándose un defecto arciforme superior e inicio del inferior, y b) ojo izquierdo con un defecto del hemicampo superior más profundo.



**Figura 2.** a) Tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas peripapilares que describe un defecto inferior del anillo neuroretiniano del nervio óptico con aumento de la excavación y disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar del ojo derecho, que podría corresponder con el campo visual de la figura 1a. b) Nervio óptico del ojo izquierdo con anillo neuroretiniano conservado.



**Figura 3.** Tomografía de coherencia óptica de papila del mismo paciente que la figura 2. a) datos cuantitativos del análisis de capa de fibras peripapilar y disco óptico (RNFL: retinal nerve fiber layer; C/D: tamaño excavación/tamaño disco). b) grosor de la capa de fibras peripapilar en cada sector (OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; TEMP: temporal; SUP: superior; NAS: nasal; INF: inferior).



### 4.1.1 Epidemiología

El glaucoma es una de las causas más frecuente de ceguera en los países occidentales. En el año 2000, la prevalencia de personas con muy baja visión (agudeza visual menor a 20/200) en los EEUU según Klein<sup>2</sup> era de 937.000 personas, y la prevalencia era mayor en hispanos y afroamericanos. De éstas, la causa más frecuente fue la catarata entre afroamericanos e hispanos y la degeneración macular (DMAE) en caucásicos. El glaucoma fue la segunda causa más frecuente en afroamericanos (26% en afroamericanos, 28% en hispanos y 6,4% en caucásicos). Según estimaciones del Eye Diseases Prevalence Research Group (EDPRG),<sup>3</sup> 2.218.000 personas tienen glaucoma en EEUU, lo que corresponde a una prevalencia del 2%. Estudios epidemiológicos realizados en España también confirman esta prevalencia del 2%.<sup>4</sup> Es más frecuente entre mujeres jóvenes que hombres jóvenes, pero se iguala a partir de los 70 años. La prevalencia es mayor en afroamericanos que en caucásicos, estando los hispanos entre ambos. Es la segunda causa de ceguera en los subsaharianos, representando el 15% de los ciegos en África y su progresión y severidad es más alta que en los caucásicos.<sup>5</sup> Se estima que 80 millones de personas en todo el mundo tendrán glaucoma en 2020, y que la mitad de ellos no sabrán que padecen la enfermedad.

En nuestro medio, la frecuencia más alta corresponde al glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), pero la prevalencia de glaucoma de ángulo cerrado es mayor de lo que sospechábamos, siendo del 0,4%, con la edad, el sexo femenino y la etnia oriental como factores de riesgo.<sup>6</sup>

### **4.1.2 Tipos de Glaucoma**

Existen diferentes clasificaciones del glaucoma. Si nos fijamos en la anatomía del ángulo de la cámara anterior del ojo, podemos clasificarlos en dos subgrupos, que nos determinará una estrategia terapéutica claramente diferenciada:

- Glaucoma primario de ángulo abierto, dentro del cual encontramos al glaucoma normotensivo (GNT)
- Glaucoma por cierre angular (GCA)

Si nos centramos en la causa, podemos añadir a estas dos categorías los glaucomas secundarios, tanto de ángulo cerrado, entre los que encontramos glaucomas neovasculares, facomórfico, misdireccional o maligno; y de ángulo abierto, como el inflamatorio, por dispersión pigmentaria, pseudoexfoliativo, uveítico y facolítico.

La Tabla 1 describe los diferentes tipos de glaucoma, según su causa como la anatomía del ángulo de la cámara anterior.

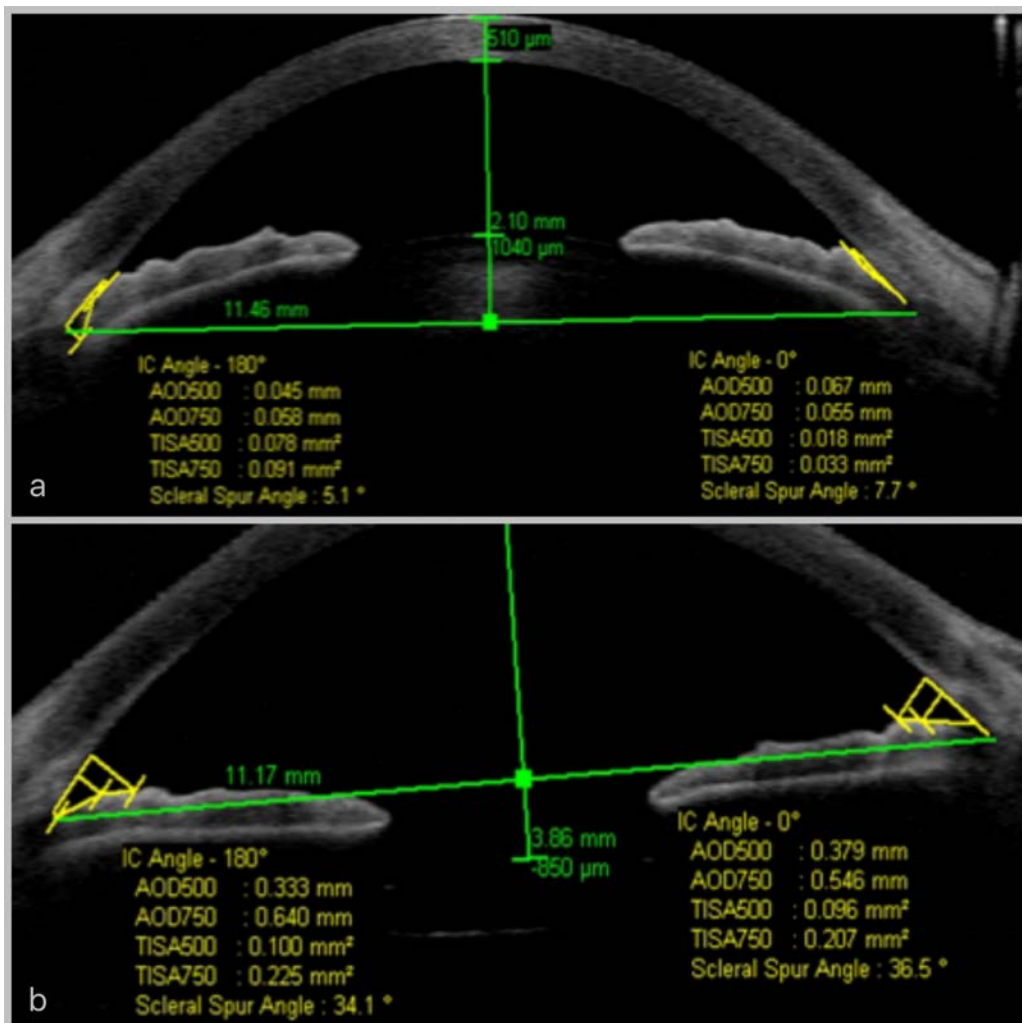
Glaucoma congénito primario	Glaucoma de ángulo abierto	Glaucoma por cierre angular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaucoma infantil</li> <li>• Glaucoma asociado a anomalías congénitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaucoma juvenil primario</li> <li>• Glaucoma primario de ángulo abierto</li> <li>• Glaucoma normotensivo</li> </ul> </li> <li>• <b>Secundarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Origen ocular (exfoliativo, facolítico, pigmentario, traumático, hemorrágico, uveítico)</li> <li>• Iatrogénico (corticoideo, tras cirugía ocular)</li> <li>• Causado por condiciones extrabulbares (incremento de la presión venosa episcleral)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agudo</li> <li>• Intermitente</li> <li>• Crónico</li> </ul> </li> <li>• <b>Secundarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con bloqueo pupilar</li> <li>• Con mecanismo de empuje posterior</li> <li>• Con mecanismo de tracción</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 1.** Clasificación del glaucoma basada en la “Terminology and Guidelines for Glaucoma 4th Edition”, de la sociedad Europea de Glaucoma.<sup>7</sup>

El **glaucoma primario de ángulo abierto** es el más común en nuestro medio y, junto a los de causa secundaria, es en el que se centra esta tesis doctoral. Mayormente se entiende que existe un aumento de la presión intraocular debido a un aumento de la resistencia de salida del humor acuoso, ya sea en la membrana juxtacanalicular de la malla trabecular y porción endotelial del canal de Schlemm, debido a una mayor rigidez en las células del canal de la malla trabecular y a las características de la matriz extracelular,<sup>8</sup> o en la entrada de los conductos colectores del canal de Schlemm,<sup>9</sup> lo que comportaría un aumento de la PIO y daño glaucomatoso del nervio óptico. Las causas secundarias producirían un bloqueo de dicha malla por diferentes agentes. El **glaucoma normotensivo** es fisiopatológicamente similar al de ángulo abierto, pero a una presión menor o igual a 21 mmHg.<sup>10</sup> Representa

entre el 30-40% de todos los glaucoma de ángulo abierto,<sup>11</sup> y posiblemente en su origen intervienen más factores cardiovasculares y relacionados con la presión intracraneal que en el de ángulo abierto. También se ha relacionado con la apnea obstructiva del sueño.<sup>12</sup>

El **glaucoma por cierre angular** (GCA) es fisiopatológicamente distinto del glaucoma de ángulo abierto.<sup>13 14</sup> El proceso primario es el bloqueo de la malla trabecular (MT) por el iris periférico, tanto aposicional como sinequial, produciendo un aumento de la PIO. Existiría un cierto bloqueo a nivel pupilar haciendo que la presión en la cámara posterior fuera mayor a la cámara anterior, produciéndose un desplazamiento anterior del iris periférico cerrando el ángulo. Consideramos cierre angular primario cuando existe contacto irido-trabecular en más de 180°. Cuando se produce un bloqueo de la MT 360° por el iris periférico, con aumento de PIO, dolor, visión borrosa, de halos y vómitos, estamos ante un cierre angular agudo. Los factores de riesgo a tener en cuenta son una longitud axial corta, una cámara anterior estrecha, raíz del iris gruesa, un cristalino grande y con el vault anterior aumentado (entendiendo el vault cristaliniano como la distancia que sobresale la porción anterior del cristalino sobre la perpendicular al espolón escleral). El análisis con biomicroscopía ultrasónica (BMU) ha permitido seccionar el segmento anterior y observar que la posición del cuerpo ciliar es otro factor a tener en cuenta. Tiene una disposición más anterior en casos de glaucoma de ángulo cerrado por iris plateau.<sup>14</sup> Dentro del tratamiento, la iridotomía periférica es el tratamiento de elección tanto para aumentar el ángulo de la cámara anterior y alejar la raíz del iris de la MT, como para evitar la crisis de glaucoma agudo por cierre angular. Tras la misma no se observa un claro descenso tensional, por lo que se ha analizado si la facoemulsificación precoz puede ser una opción válida en casos de hipertensión ocular con o sin glaucoma. El estudio EAGLE,<sup>15</sup> que realiza facoemulsificación precoz en pacientes mayores de 50 años con PIO mayores de 30 mmHg, ha demostrado que es más eficaz y más coste-efectiva a los 10 años del tratamiento que la iridotomía periférica y debería ser considerada como primera opción terapéutica.<sup>16</sup>



**Figura 4.** Imagen de OCT-SA donde se observa un claro aumento de todos los parámetros angulares de la cámara anterior tras facoemulsificación en glaucoma por cierre angular. a) previo a la facoemulsificación. b) posterior a la facoemulsificación.

También ha demostrado que supone una mejoría de la calidad de vida para el paciente, ya sea por mejorar la agudeza visual sin corrección, mejor control de la PIO o menor necesidad de medicación tópica.<sup>15</sup> La facoemulsificación ha demostrado aumentar los parámetros angulares (figura 4), y provocar un descenso de la PIO mayor que en los casos de glaucoma de ángulo abierto.<sup>17 18</sup>

### **4.1.3 Anatomía y fisiopatología implicada en el Glaucoma**

En el ojo existen varias áreas anatómicas implicadas en la fisiopatología del glaucoma.

#### **Córnea**

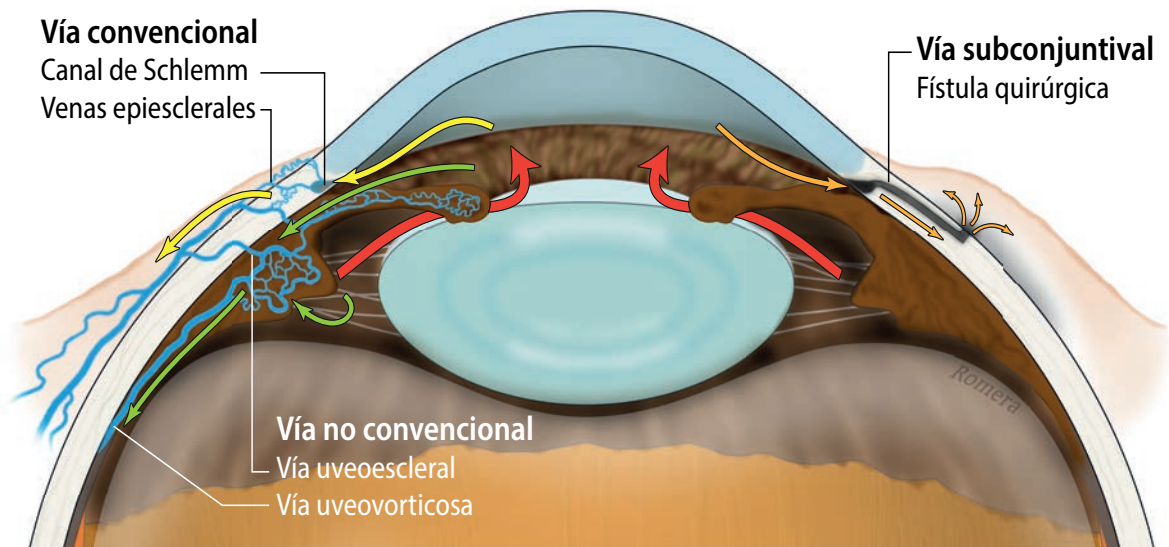
La córnea es el tejido más anterior de globo ocular, es transparente, avascular y a través de ella penetran los rayos lumínicos hacia el interior del ojo. Se ha observado que el grosor corneal es un factor independiente predictor del desarrollo de glaucoma.<sup>19</sup> Por otro lado, sabemos que el grosor corneal y su histéresis influyen en la medición de la PIO con la tonometría de Goldman, ya que la PIO suele estar sobreestimada en pacientes con córneas gruesas.<sup>20 21</sup> En casos de pacientes con hipertensión ocular (HTO) y un grosor corneal disminuido, se ha asociado a un mayor riesgo de progresión a glaucoma.<sup>22</sup>

#### **Humor acuoso**

El humor acuoso (HA) es el fluido que ocupa la cámara anterior y posterior del ojo. El balance entre su formación y su drenaje es el que mantiene la PIO. Aporta nutrientes y oxígeno a las estructuras que rodea. Es producido de forma activa por el epitelio del cuerpo ciliar, se dirige luego hacia la cámara anterior del ojo y hacia el ángulo de la cámara anterior.<sup>8</sup>

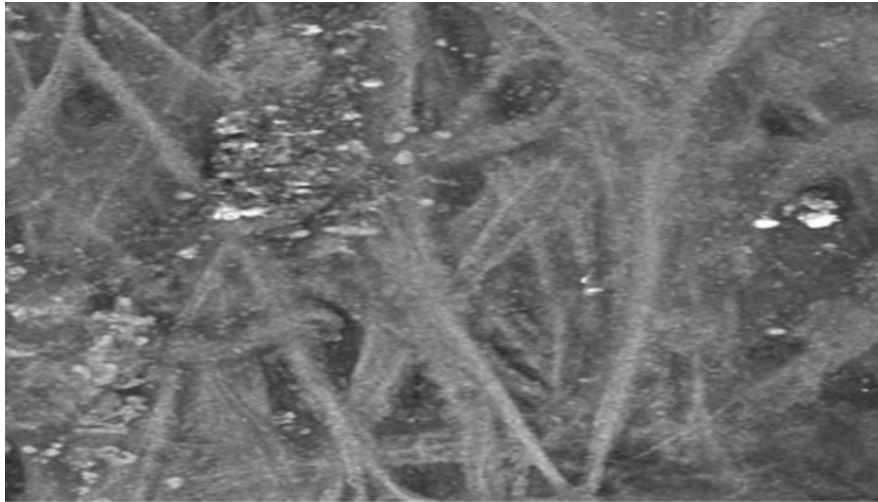
#### ***Vías de drenaje del humor acuoso (HA)***

Clásicamente existen dos vías de drenaje del HA, la vía trabecular y la vía uveoescleral (figura 5). También se ha descrito drenaje a través de los vasos iridianos, cuerpo ciliar y hacia vítreo y coroides, pero siendo poco influyentes en la PIO.



**Figura 5.** Vías de drenaje del humor acuoso (cortesía del Dr. Manuel Romera).

**Vía trabecular:** El HA pasa a través de la malla trabecular (MT), formada por tres capas (la uveal, la corneoescleral y la juxtacanalicular). La uveal es la que está en contacto con el HA de la cámara anterior del ojo, está compuesta por fibras de colágeno y células endoteliales con grandes poros (25-75  $\mu\text{m}$ ) (figura 6). La corneoescleral es la que se extiende desde el espolón escleral a la línea de Schwalbe, y es la conocida como trabeculodescemética. Por último, la juxtacanalicular está íntimamente unida a la pared interna del canal de Schlemm, tiene unos poros más pequeños y es la capa que aporta mayor resistencia y la más implicada en el glaucoma de ángulo abierto, tanto primario como secundario. Su parte más externa se corresponde con el endotelio del canal de Schlemm. Al pasar a través de este endotelio, bien por poros o vacuolas,<sup>23 24</sup> se introduce en el canal y se dirige hacia los conductos colectores y plexos venosos episclerales.<sup>25</sup> Esta vía es presión dependiente.



**Figura 6.** Reconstrucción 3D de la malla trabecular. Se observan fibras de colágeno rodeando espacios llenos de fluido. Visión de la malla trabecular desde la cámara anterior. (Ammar, D. A., et al. (2010). Two-photon imaging of the trabecular meshwork. *Molecular Vision*, 16, 935-944).<sup>24</sup>

**Vía uveoescleral:** El HA se dirige desde la raíz del iris y cuerpo ciliar hacia el espacio supraciliar y supracoroideo. Se cree que en humanos representa entre el 10-20% del drenaje del HA, pudiendo llegar a representar el 40% en personas jóvenes. Funciona a presiones más bajas que la anterior y es presión independiente. La relajación de las fibras del músculo ciliar facilita el drenaje.<sup>26</sup> Las prostaglandinas modifican la estructura de la matriz extracelular del músculo ciliar, incrementando el flujo por esta vía.<sup>27</sup> El HA después es reabsorbido por los vasos uveales y perforantes esclerales.<sup>28</sup> Es una posible vía de abordaje quirúrgico, tanto en cirugía no perforante con implantación supraciliar como en cirugía mínimamente invasiva con implantes especialmente diseñados para incrementar esta vía, como el Cypass® (Alcon-Novartis, Basilea, Suiza).

### **Canal de Schlemm**

El canal de Schlemm es una estructura cilíndrica que envuelve el globo ocular circunferencialmente, localizada sobre y externamente al espolón escleral. Su lumen interno es variable, entre 190 - 350  $\mu\text{m}$ . Su endotelio lo forma la capa más externa de la



membrana yuxtacanalicular y su parte externa está perforada por más de 20 canales colectores, más frecuentes en el cuadrante nasal inferior. El canal está atravesado por septos, entre los canales colectores y el endotelio, impidiendo su colapso. Entre un 25-50% de la obstrucción de salida del HA podría localizarse a este nivel. Se ha observado como los mecanismos compensatorios al aumento de la PIO que se producen en el canal de Schlemm y en los canales colectores están disminuidos en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.<sup>9</sup>

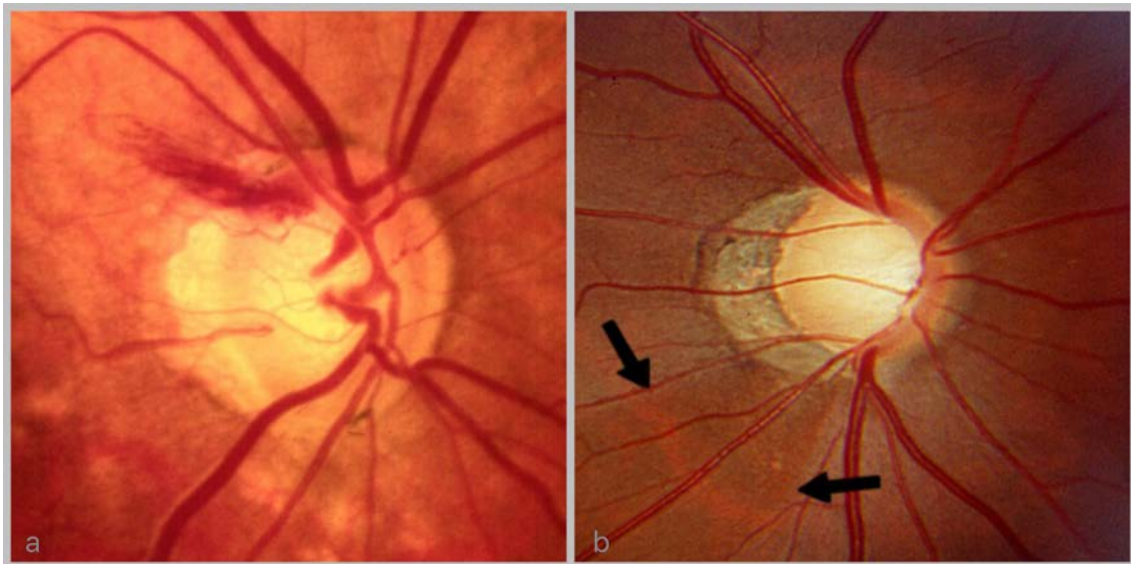
### **Vasos epiesclerales**

Los canales colectores drenan a las venas del acuoso y éstas hacia los vasos epiesclerales. En la población general, la PIO normal es de 16 mmHg de media, y la presión venosa epiescleral de 7-8 mmHg, observándose un gradiente de presión entre ambas que facilita la salida del HA. En el glaucoma de ángulo abierto existe mayoritariamente un aumento de la resistencia de salida del HA, pero también puede producirse debido a un aumento de la presión venosa epiescleral, como es el caso de la fístula carótido-cavernosa, varices, tumores orbitarios y oftalmopatía tiroidea.<sup>25</sup>

### **Nervio óptico**

El nervio óptico (NO) es un tracto mielinizado de aproximadamente 1,2 millones de axones que se inicia desde las células ganglionares de la retina y acaba 5 cm posterior al quiasma óptico. La porción intraocular del nervio óptico es la más relevante en glaucoma, ya que es en la que observamos la excavación papilar aumentada característica de esta enfermedad, que la diferenciamos con el resto de neuropatías ópticas que producen nervios de más palidez y atrofia que excavación. Podemos dividirlo en una porción prelaminar, una porción laminar (a la altura de la coroides), que son las que observamos al realizar el fondo de ojo (figura 7 y 8), y una porción retrolaminar o retrobulbar (a la altura de la esclera).

Clásicamente se ha descrito que el daño glaucomatoso suele iniciarse en el sector inferotemporal del nervio óptico, seguido del superotemporal, luego del temporal y por último del nasal.<sup>29</sup> Existe bastante consenso en que el origen del glaucoma es multifactorial, existiendo diferentes teorías sobre los motivos que producirían el daño que desencadenaría esta enfermedad:

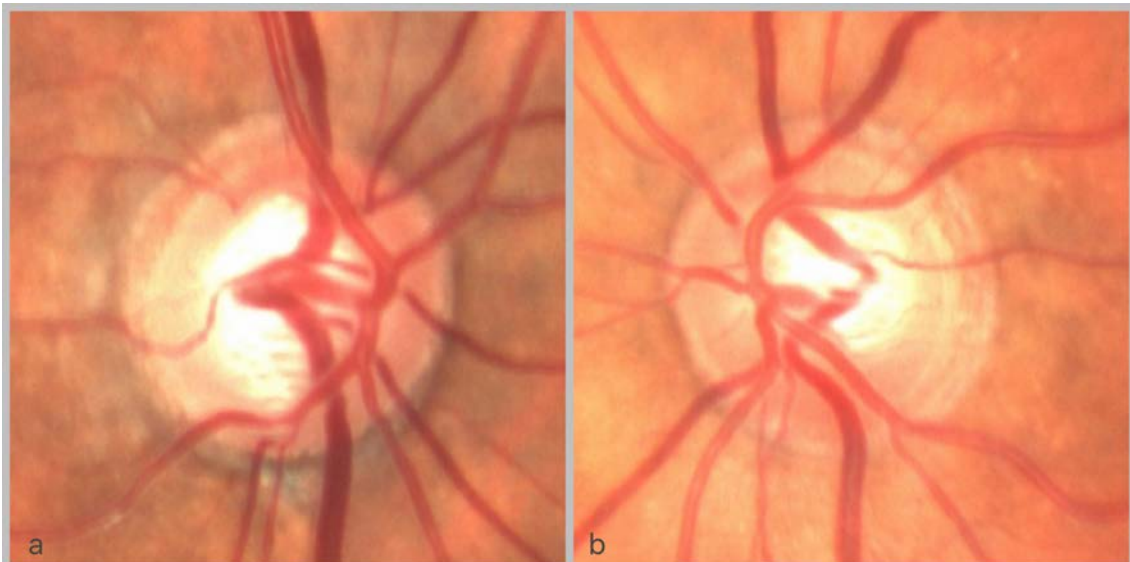


**Figura 7.** a) papila óptica con glaucoma, aumento de la excavación papilar con hemorragia en astilla superior; b) defecto focal del anillo neuroretiniano inferior con pérdida sectorial de la capa de fibras nerviosas de la retina (espacio entre las dos flechas negras).

- **Teoría mecánica:** la PIO alta dañaría la lámina cribosa y bloquearía los axones nerviosos, lo que alteraría el metabolismo celular produciendo apoptosis celular.<sup>30</sup>
- **Teoría vascular:** se produce una reducción del flujo anterior del nervio óptico debido a factores circulatorios, como puede ser la hipotensión arterial sostenida y

la diabetes mellitus. Existe aún controversia en la relación entre diabetes y glaucoma, todo que en modelos animales se ha podido relacionar.<sup>31</sup>

- **Teoría autoinmune:** autoanticuerpos circulantes directamente o bien de forma indirecta activarían una reacción que induciría la apoptosis de las células ganglionares de la retina,<sup>32</sup> lo que nos abriría un campo nuevo para el tratamiento del glaucoma.
- **Teoría del líquido cefalorraquídeo (LCR):** descrita por Fleishman y Berdahl, que indica que el gradiente de presión translaminar puede estar causado por cambios tanto en la PIO como en la presión del LCR, y que tener un gradiente demasiado alto por cualquiera de estos dos motivos haría desplazar la lámina cribosa hacia posterior y aumentaría el daño axonal.<sup>33</sup>



**Figura 8.** Nervios ópticos de la misma paciente. a) ojo derecho, observándose una alteración de la regla ISNT, con un aumento de la excavación en la parte ínfero-temporal del nervio (Regla ISNT: regla que ordena de mayor a menor el grosor del anillo neuroretiniano de un NO normal, empezando en la zona inferior (I), seguida de la superior (S), la nasal (N) y la temporal (T)). b) nervio óptico del ojo izquierdo sin alteración de la regla ISNT, con atrofia peripapilar.

## **Esclera**

Es el tejido más rígido de los que conforman el polo posterior del ojo, aportando soporte estructural al mismo. Está formada por fibras y bandas de colágeno y elastina. Anteriormente se continua con la córnea y posteriormente con la duramadre, que rodea al nervio óptico. A la altura de la cabeza del nervio óptico, los dos tercios posteriores lo forman el canal escleral y el tercio anterior la lámina cribosa. La parte anterior de la esclera soporta un menor estrés que la parte posterior, que se deforma más al aumentar la PIO. Las propiedades biomecánicas de la esclera influyen en las propiedades de la cabeza del nervio óptico y éstas cambian con la edad. No queda claro si escleras más rígidas están asociadas a un mayor riesgo de glaucoma (debido al menor movimiento tras incrementos de PIO) o bien lo contrario.<sup>34 35</sup>

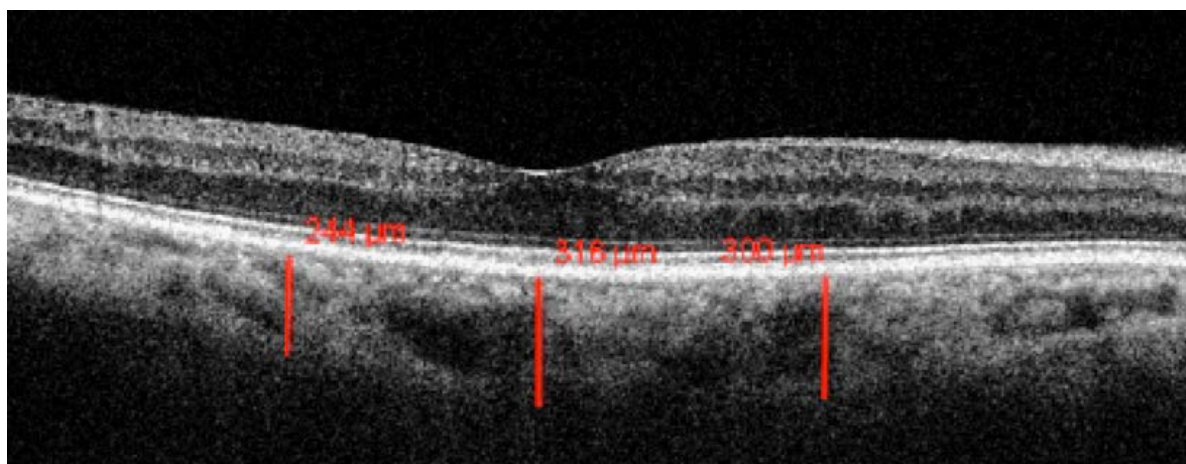
La **lámina cribosa** es el soporte fibroso del nervio óptico en el polo posterior del ojo. Es una malla por donde penetra las fibras nerviosas. Debido a los cambios de presión, la lámina cribosa se deforma hacia posterior en el glaucoma y hacia anterior en el papiledema. La lámina cribosa bascula entre dos presiones, la PIO y la presión retrobulbar y es crucial para entender la fisiopatología del glaucoma. El grosor de la lámina cribosa es de alrededor 450 micras y el gradiente de presión es de 1 mmHg cada 100 micras. El grosor de la misma y el tejido que la envuelve juegan un papel relevante en mantener la condiciones alrededor del nervio óptico.<sup>36 37</sup>

## **Coroides**

La coroides es una gran área vascularizada situada entre la esclera y la retina, que transcurre desde el cuerpo ciliar hasta rodear el nervio óptico, pudiendo tener implicación en la correcta vascularización de las células nerviosas de la retina y del NO (figura 9). Se han descrito cambios de su grosor tras cambios de presión intraocular y tras cirugía de

glaucoma que analizados con cautela podrían aportar algunas conclusiones interesantes.<sup>38</sup>

39 40



**Figura 9.** Tomografía de coherencia óptica macular. Observamos el grosor coroidal en paciente intervenido de EPNP (las líneas verticales delimitan el tejido coroidal).

#### 4.1.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo que se han asociado con el glaucoma son múltiples. Los más importantes son la PIO alta, la edad avanzada, historia familiar (factores genéticos), raza, grosor corneal central disminuido y baja presión de perfusión diastólica (diferencia entre presión diastólica y PIO). También se ha descrito el índice *Presión Sistólica/PIO*, aportando mayor riesgo cuando éste es bajo.<sup>41</sup>

Son varios estudios los que han relacionado la PIO y la progresión a glaucoma (comentados en el siguiente apartado). Entrando en las diferencias raciales, los afroamericanos tienen mayor PIO y menor grosor corneal central. El sexo no influye en el riesgo de glaucoma, aunque hay estudios que atribuyen mayor riesgo al sexo masculino, sobretodo en

glaucomas secundarios y debidos a traumatismos. También es conocido el mayor riesgo del sexo femenino y de la raza asiática en el glaucoma de ángulo cerrado.<sup>14</sup>

Tener una presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) baja podría ser también un factor de riesgo.<sup>36</sup> El LCR es formado en los plexos coroideos, en los ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo. Cuando medimos la presión del LCR por punción lumbar, esta presión se correlaciona de forma directa con la presión intracraneal, y esta misma se relaciona con la presión retrolaminar (siempre que la midamos en decúbito). Por lo tanto, podemos usar ambas presiones de forma indistinta. A nivel de la lámina cribosa, los axones pasan de una PIO alta a una presión retrobulbar/retrolaminar más baja, conocido como gradiente de presión translaminar, y la presión del LCR baja puede tener un efecto igualmente dañino para el nervio óptico.<sup>36</sup>

La fluctuación de la PIO parece ser que es un factor de riesgo para la progresión del glaucoma, aunque no se ha demostrado estadísticamente.<sup>42</sup> Cuando controlamos a un paciente en nuestra consulta, lo que obtenemos es un dato de la PIO en ese momento, pero estamos perdiendo la curva tensional de las 24 horas. La PIO sigue un ritmo circadiano, siendo mayor por la mañana entre las 8 y las 11, y menor entre las 12 y las 2 de la madrugada. La variación durante el día puede ser de hasta 3-5 mmHg. Ante una misma PIO, aquellos pacientes intervenidos de cirugía filtrante tendrán una variación diurna menor, con menos picos tensionales, si lo comparamos con aquellos pacientes en tratamiento con gotas o trabeculoplastia laser selectiva (SLT).<sup>43 44 45</sup>

## 4.2 Tratamiento del Glaucoma

### 4.2.1 Ensayos clínicos aleatorizados

Gracias a la evidencia científica se ha podido demostrar que al disminuir la PIO se produce una disminución en la progresión del glaucoma. El Early Manifest Glaucoma Trial y Ocular Hypertension Treatment Study fueron algunos los primeros estudios en demostrar esta teoría. A continuación, se describen algunos de los más relevantes:

**EMGT** (Early Manifest Glaucoma Trial, 1998): Compararon tratamiento vs no tratamiento en pacientes con glaucoma no tratado previamente. Observaron que una reducción de la PIO del 25% reducía el riesgo de progresión en un 50%. Factores que determinaron una mayor progresión fueron una PIO mayor, síndrome pseudoexfoliativo, edad tardía, mayor daño glaucomatoso basal, mayor edad, presencia de hemorragia peripapilar, menor grosor corneal, y menor presión sanguínea.<sup>46</sup>

**CNTGS** (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study): incluía pacientes con glaucoma normotensivo en progresión aleatorizados en tratamiento y no tratamiento. En aquellos que se trató y la PIO disminuyó un 30%, la progresión fue en el 12%, vs el 35% de los que no se trataron.<sup>47</sup>

**OHTS** (Ocular Hypertension Treatment Study, 1994): incluía pacientes con hipertensión ocular, valorando si el hecho de iniciar o no tratamiento hipotensor ocular disminuía el riesgo de evolucionar a glaucoma. A los 5 años, un 4,4% de los tratados vs el 9% de los no

tratados evolucionaron a glaucoma, lo que significó una reducción del riesgo del 50%. A los 13 años esta proporción fue del 16% vs el 22%.<sup>48 49</sup>

**CIGTS** (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study): compara el tratamiento inicial con cirugía (trabeculectomía) vs el tratamiento médico. Se observó una mayor disminución tensional en la trabeculectomía, de un 48%, vs un 34% de la medicación. A los 8 años, un 21% de los tratados quirúrgicamente vs un 21% de los tratados médicamente habían progresado.<sup>50</sup>

#### **4.2.2 Tratamiento médico**

El tratamiento médico sigue ocupando el primer escalón terapéutico de nuestra práctica clínica diaria. En casos de intolerancia al tratamiento médico, baja efectividad, o progresión de la enfermedad, tenemos la opción de terapia con láser (trabeculoplastia selectiva laser, SLT) y ya como último escalón el tratamiento quirúrgico.

Actualmente existen cinco familias de drogas para el tratamiento de la hipertensión ocular. Los mióticos, los beta-bloqueantes, los alfa-agonistas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los análogos de las prostaglandinas.<sup>51</sup> La tabla 2 y 3 enumera los fármacos de las diferentes familias.

Inicialmente se prefiere un tratamiento en monoterapia a una terapia combinada, para determinar la eficacia del fármaco en cuestión y las posibles complicaciones, cosa que perdemos al iniciar con una terapia combinada.



<b>FAMILIAS</b>	
<b>Beta-Bloqueantes</b>	Timolol, Levubonol, Carteolol, Betaxolol
<b>Análogos de prostaglandinas</b>	Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, Tafluprost
<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica</b>	Dorzolamida, Brinzolamida, Acetazolamida oral
<b>Alfa-agonistas</b>	Brimonidina, Apraclonidina
<b>Mióticos</b>	Pilocarpina

**Tabla 2.** Familias farmacológicas con sus respectivos principios activos presentes en el mercado. No incluimos nombres comerciales. Fármacos disponibles en monoterapia.

<b>COMBINACIONES FIJAS</b>	
<b>Beta-Bloqueante (timolol) +</b>	
<b>Análogo de prostaglandinas</b>	Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, Tafluprost
<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)</b>	Dorzolamida, Brinzolamida
<b>Alfa-agonistas</b>	Brimonidina
<b>IAC + Alfa-agonista</b>	Brinzolamida + Brimonidina

**Tabla 3.** Combinaciones fijas con sus respectivos principios activos presentes en el mercado. No incluimos nombres comerciales.

### **Análogos de prostaglandinas**

Los análogos de prostaglandina suelen ser la terapia de primera elección, aportando una disminución tensional de un 30% de media. En un primer momento actúan sobre la vía supraciliar relajando el músculo ciliar. A largo plazo producen un remodelado de las

estructuras de esta vía; se ha encontrado que estimulan la producción de metaloproteasas, incrementando los espacios entre el músculo ciliar.<sup>26</sup> Los efectos secundarios más frecuentes son los locales, produciendo un crecimiento de las pestañas, lipodistrofia orbitaria, hiperemia e hiperpigmentación periocular, hiperpigmentación del iris, inflamación intraocular y alteración de la superficie ocular, muchas veces debido al uso de conservantes.

### **Beta-bloqueantes**

Los beta-bloqueantes se consideran también un fármaco de primera elección. Disminuyen algo menos la presión que los análogos de las prostaglandinas y actúan disminuyendo la producción de humor acuoso. Presentan efectos adversos a nivel local, como alergia, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, y sobre todo hay que tener en cuenta los efectos adversos a nivel sistémico, como broncoconstricción (contraindicados en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipotensión arterial y bradicardia (contraindicados en pacientes con bloqueos cardíacos). También pueden inducir depresión, disfunción sexual y náuseas.

### **Agonistas adrenérgicos**

Los agonistas adrenérgicos son fármacos de segunda línea, siendo la brimonidina y la apraclonidina los más usados (agonistas alfa-2 adrenérgicos). Actúan tanto disminuyendo la producción de humor acuoso como aumentando la salida del mismo por la vía uveoescleral. Como efectos locales presentan un blanqueamiento conjuntival inicial, pero

en algunos casos seguida de una conjuntivitis muy mal tolerada. También se han descrito casos de uveítis anterior granulomatosa.

### **Inhibidores de la anhidrasa carbónica**

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida oral (edemox®) o bien las formulaciones tópicas (dorzolamida y brinzolamida) también forman parte de los fármacos de segunda línea. Actúan disminuyendo la producción de humor acuoso. Como efectos adversos encontramos sobre todo los sistémicos, produciendo hipopotasemia, acidosis metabólica, depresión de la médula ósea, náuseas y vómitos, parestesias y cefalea.

### **Mióticos (agonistas colinérgicos)**

Los mióticos (o agonistas colinérgicos) actúan aumentando la salida del humor acuoso por la malla trabecular. Los agonistas colinérgicos son muy poco usados debido a sus efectos adversos locales y sistémicos. Se han relacionado con aumento de riesgo de desprendimiento de retina y sistémicamente con cefalea frontal, náuseas, vómitos y broncoespasmo.

El uso de conservantes en las fórmulas farmacéuticas, como el cloruro de benzalconio, se ha relacionado con la presencia de queratitis tóxicas muchas veces de difícil tratamiento. Se ha observado como el conservante induce el aumento de moléculas proinflamatorias en la superficie corneal, disminuyendo significativamente al retirarlo.<sup>52</sup> Últimamente disponemos de fórmulas sin conservantes, en monodosis, aprobadas para su uso en

glaucoma al observar que el efecto es similar al del mismo componente con el conservante, y mucho mejor toleradas.<sup>53</sup> Las combinaciones fijas (de dos moléculas usadas en una sola gota), por otro lado, nos han permitido incrementar la adherencia al tratamiento, así como disminuir la dosis de conservante instilado.<sup>54</sup>

La investigación en nuevas moléculas sigue su curso. A nivel de la malla trabecular se está trabajando en encontrar moléculas que disminuyan la adherencia entre las células de la malla, entre la membrana juxtacanalicular y el canal de Schlemm, y otras que alteren la contractilidad de las células de la misma. También se están investigando moléculas que actúen sobre la producción de humor acuoso, el aumento del flujo vascular sobre el nervio óptico y otras con efecto neuroprotector. Algunos ejemplos serían la Rho quinasa, endotelina-1, TGF-beta, óxido nítrico y cannabinoides.<sup>51</sup> También se han ideado formulaciones ligando varias moléculas, como el latanoprost y el óxido nítrico, aportando el incremento del flujo uveoescleral del primero junto a la relajación de la malla trabecular del segundo.<sup>55</sup>

El tratamiento del glaucoma está enfocado en disminuir la PIO. Actualmente no existe un tratamiento eficaz para tratar el daño del nervio óptico producido por el glaucoma. El campo de las células madre, células con capacidad de autoreplicarse y diferenciarse en cualquier célula del organismo,<sup>30</sup> abre nuevos caminos para que en un futuro pueda llegar a ser un pilar importante de nuestro tratamiento.

#### **4.2.3 Tratamiento láser**

La terapia láser lleva muchas décadas usándose en glaucoma y con un efecto muy variable.

### **Sobre el trabéculum**

El tratamiento con láser sobre la MT se inicia en 1979, con láser argón, mientras que en la actualidad se utilizan instrumentos más específicos que requieren de menor energía y con similar efecto terapéutico. La SLT o trabeculoplastia laser selectiva (micropulsos de doble frecuencia (Q-switched) de laser de neodymium: yttrium-aluminum-garnet) fue desarrollada en 1997 por Latina y ha mostrado ser una opción eficaz incluso como primera línea terapéutica. Produce un efecto biomecánico sobre la malla trabecular, disminuyendo la PIO un 30% de media, con una respuesta del 70%. Muestra una pérdida progresiva de efecto con el paso del tiempo, pero con la posibilidad de repetir el tratamiento para recuperar este efecto previo.<sup>56</sup>

### **Sobre el cuerpo ciliar**

La ciclofotocoagulación láser (con láser diodo) utiliza un láser de longitud de onda entre 810 y 840 nm para producir una coagulación de los procesos ciliares (ciclodestrucción). Existe la opción de realizarlo de forma transescleral como de forma directa mediante una sonda intraocular.<sup>57 58</sup> Es un procedimiento reservado a casos de glaucoma terminal, en ojos con poca viabilidad, pero dolorosos. Esto es debido a que es un procedimiento con un efecto poco predecible y posibles complicaciones devastadoras como la ptisis bulbi. Actualmente existen opciones con láser micropulsado, mucho mejor tolerados por los pacientes.

#### **4.2.4 Cirugía filtrante del glaucoma**

Hay que transportarse siglos atrás para entender la evolución de la cirugía del glaucoma hasta las técnicas que utilizamos en la actualidad. No fue hasta la época en la que científicamente dominaba el islam, entre el siglo X y XIV cuando se asoció por primera vez

incremento de PIO y glaucoma. Ya en el renacimiento, Richard Banister (1622) relaciona el glaucoma con la induración del globo ocular. Con el desarrollo del oftalmoscopio se describió la papila glaucomatosa (Von Graefe, 1828-1870) y se empezaron a proponer tratamientos quirúrgicos. Se empezó por la paracentesis, pasando a la iridectomía en sector, que funcionaba en algunos casos. Más adelante, Louis de Becker (1832-1906) describió la esclerotomía anterior, asociada a la iridectomía de Von Graefe. A principios del S XX se describieron la iridencleisis de Holth (1863-1937), la ciclodíalisis de Heine (1870-1940) y la trepanación de Elliot, (1864-1936) en la que se trepanaba la esclera a nivel limbar sin asociar ningún recubrimiento. Viendo las complicaciones que comportaba tener una fístula completamente abierta, en 1969, Homs y Dannheim describieron la trabeculotomía, y en 1961, Sugar y en 1968, Caines describieron la Trabeculectomía.

La **Trabeculectomía** sigue siendo el “gold standard” en la cirugía de glaucoma. Consiste en realizar una comunicación entre el espacio intracamerular y el espacio subconjuntival, dejando un flap de esclera como recubrimiento. Al mismo tiempo se avanzaba en técnicas no perforantes, como la Sinusiotomía, en 1964 por Krasnov, la Trabeculectomía ab externo no perforante, en 1979 por Zimmermann; hasta encontrar en los años 90 la esclerectomía profunda no perforante tal y como la conocemos en la actualidad. Paralelamente se trabajó en dispositivos de drenaje, que tenían la peculiaridad de introducir un tubo en el globo ocular y un reservorio en la parte externa. Actualmente disponemos de dispositivos valvulados y no valvulados, entre los que encontramos la válvula de Ahmed y Krupin entre los valvulados, y el dispositivo de Baerveldt y Molteno entre los no valvulados.

Posteriormente se empezaron a utilizar dispositivos asociados a la trabeculectomía con la función de aumentar la resistencia al flujo y disminuir las complicaciones. Uno de los que lleva más tiempo en el mercado y, por lo tanto, del que disponemos de más literatura es el

Ex-press® (Alcon Inc, Forth Worth, TX). Es un pequeño dispositivo de acero inoxidable, no valvulado, que se inserta en la cámara anterior a nivel del trabéculum bajo el flap escleral. Estudios comparativos con la trabeculectomía muestran una tasa de éxito similar con menor tasa de complicaciones precoces y a largo plazo.<sup>59</sup> Tiene la ventaja de no necesitar iridectomía periférica

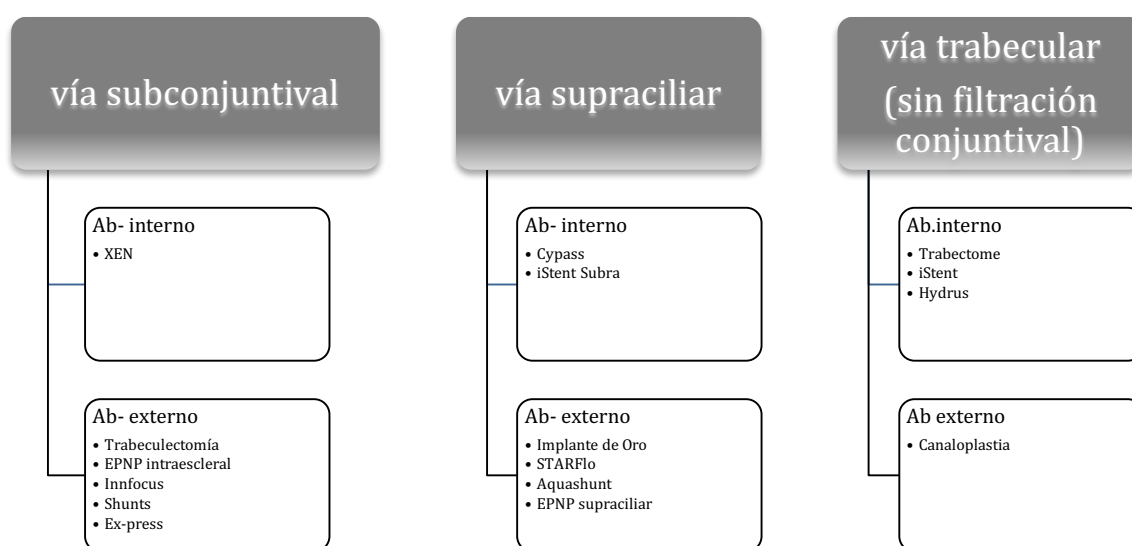
#### **4.2.5 Cirugía MIGS (minimally invasive glaucoma surgery)**

La búsqueda de técnicas cada vez menos agresivas, además de buscar el máximo descenso tensional nos ha deparado nuevas perspectivas en la cirugía de glaucoma. Por un lado, nos encontramos con pacientes hipermedicados que pueden llegar a presentar complicaciones severas a los fármacos, y por otro, las técnicas quirúrgicas del siglo XXI nos tienen que permitir obtener buenos resultados con las mínimas complicaciones posibles y el menor trauma quirúrgico. Han ido apareciendo múltiples alternativas, mínimamente invasivas, que actuarían disminuyendo la PIO de forma más segura que la cirugía tradicional, con una eficacia todavía desconocida. Estas tecnologías se autodenominan como MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgery). Dentro de este grupo encontramos múltiples técnicas, ya sean ab-interno o ab-externo, que tienen en común un bajo trauma quirúrgico. La evidencia científica que muestran, por otro lado, aún sigue siendo baja,<sup>60</sup> ya que la mayoría de los estudios que las apoyan son no comparativos, pero seguramente que en un futuro no muy lejano podremos disponer de muchos más. Las podemos clasificar según la localización anatómica sobre la que producen la filtración: vía subconjuntival, vía supraciliar o vía trabecular (restituyendo la vía fisiológica del drenaje del humor acuoso).

Los dispositivos que encontramos son: los que actúan sobre la **vía trabecular**, actuando incrementando el flujo al canal de Schlemm, sin incrementar la filtración subconjuntival, todos ellos de inserción ab-interno (iStent®, Hydrus®); los que actúan sobre la **vía subconjuntival**, tanto de abordaje interno (Xen®) como externo (InnFocus®); y los que actúan sobre la vía uveoescleral o supraciliar, de abordaje interno (Cypass®, iStent Supra®). (figura 10)

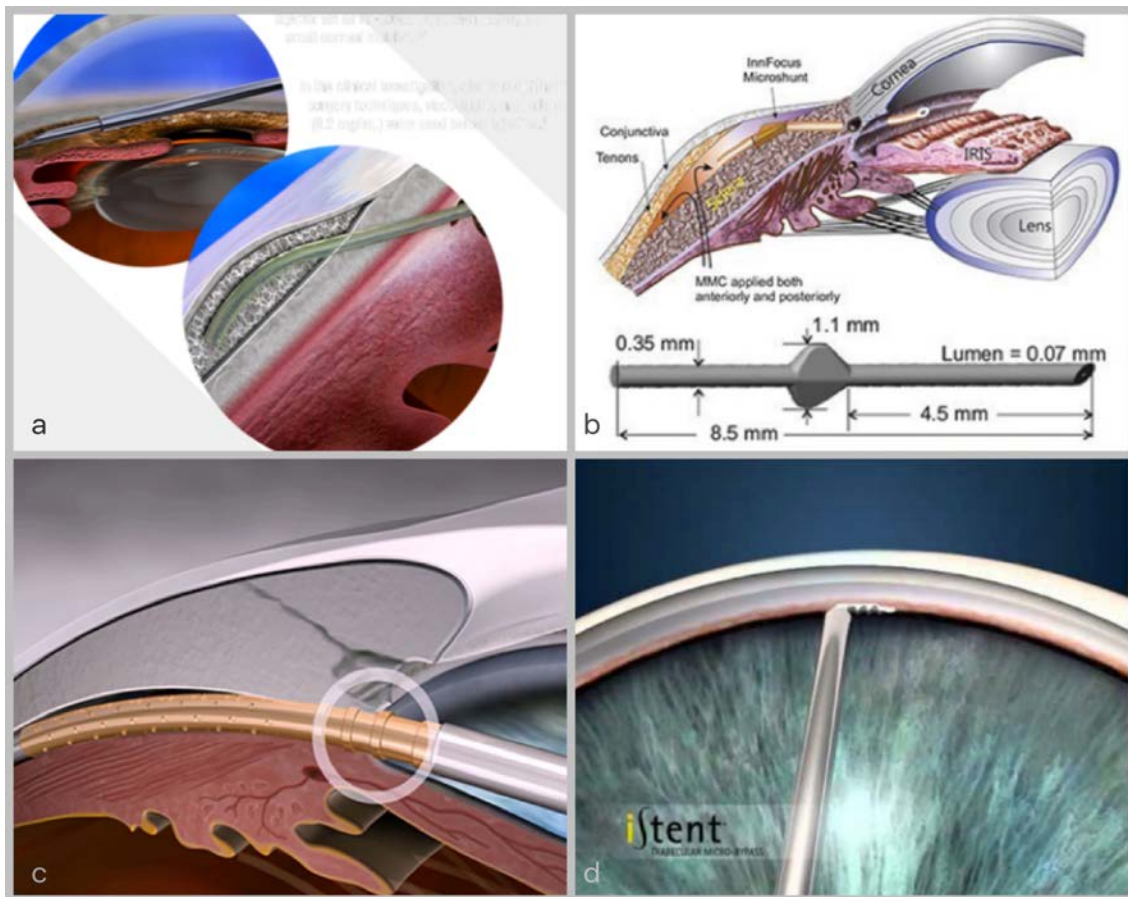
Los implantes utilizados en la esclerectomía profunda no perforante (EPNP) no los podemos incluir dentro de estos grupos, debido a que los consideramos como un complemento de la misma, mientras en los anteriores, la cirugía en sí consistiría en la introducción de este dispositivo en su lugar correspondiente.

En la tabla 4 aparecen los dispositivos y técnicas según la vía y el abordaje del procedimiento quirúrgico.<sup>61</sup>



**Tabla 4.** Clasificación de las diferentes técnicas para la disminución de la presión intraocular en glaucoma según el abordaje quirúrgico y vía de filtración. Entre ellas se incluyen los dispositivos MIGS.





**Figura 10.** Representación de algunos de los dispositivos MIGS disponibles. a) Xen® (Allergan, Dublin, Irlanda) b) InnFocus® (Santen Pharma Co, Osaka, Japon), c) Cypass® (Alcon-Novartis, Basilea, Suiza), d) iStent® (Glaukos, San Clemente, California, EEUU).

#### 4.2.4 Cirugía no perforante en glaucoma

Uno de los retos más importantes en la cirugía del glaucoma ha sido mantener la eficacia tensional mejorando el perfil de seguridad de las mismas, y en esta tesitura es donde colocamos a la cirugía no perforante, que se caracteriza por no producir una fístula perforante a la cámara anterior, preservando el privilegio inmune de la cámara anterior. Dentro de este grupo incluimos la EPNP, la canaloplastia y la viscocanalostomía.

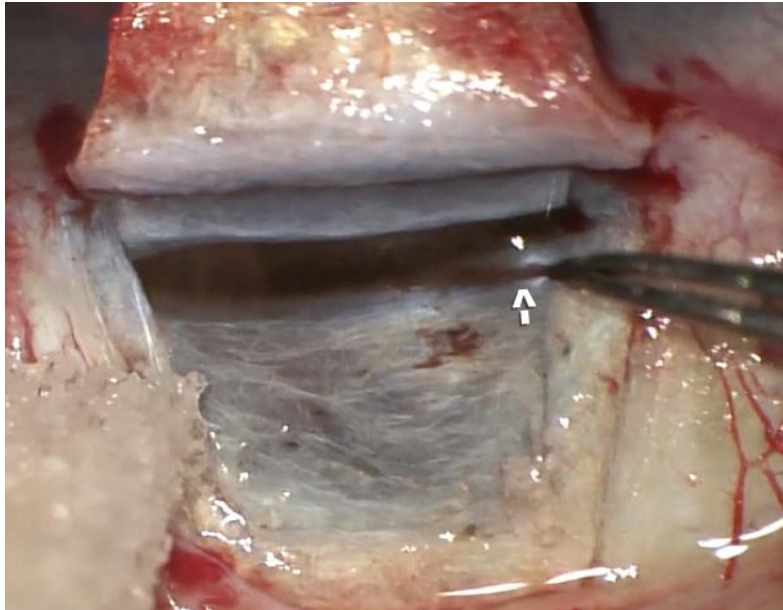
## 4.3 Esclerectomía profunda no perforante (EPNP)

### 4.3.1 Evolución histórica

Los primeros pasos hacia la EPNP tal y como la conocemos en la actualidad fueron dados en primer lugar por Epstein, Krasnov y Zimmerman. A finales de los años 50 y principio de los 60, Epstein observó cómo existía filtración al disecar profundamente *pterygiums*, por lo que desarrolló una **esclerotomía profunda perilimbar** sobre los 180º superiores que cubría con conjuntiva. Más adelante, Krasnov describió algo similar y lo llamó **sinusotomía**,<sup>62 63</sup> con buenos resultados tensionales a corto plazo. Consistía en disecar una banda de esclera sobre los 120º superiores, de 10 a 2h, hasta el canal de Schlemm, sin penetrarlo, ya que pensaba que la resistencia al flujo de humor acuoso estaba a nivel de los vasos epiesclerales perilimbares. No fue una técnica muy exitosa debido a su dificultad técnica. Debido al éxito de la trabeculectomía, y posteriormente al tener la necesidad de disminuir su alta tasa de complicaciones, fue cuando otros autores volvieron a revisar los trabajos de Krasnov. Zimmerman, en 1984, describió la **trabeculectomía ab externo no perforante**, muy similar a la sinusotomía, introduciendo un flap escleral y resecaando la pared interna del canal de Schlemm.<sup>64</sup> Más tarde, la escuela rusa liderada por Fyodorov y Kozlov mejoraron la técnica, ya denominada esclerectomía profunda no perforante (EPNP).<sup>65</sup> A diferencia de la sinusotomía, la filtración provenía del trabéculum anterior y de la membrana de Descemet, y no del trabéculum posterior, por lo que era necesario eliminar también el estroma corneal anterior.

La **EPNP** es una modificación de la trabeculectomía en la que no se perfora por completo el trabéculum anterior, sino que se deja el tejido que correspondería a las capas más internas del mismo, por lo que la filtración se produce desde la cámara anterior del ojo al espacio subconjuntival o supraciliar a través de esta membrana, incrementándose en parte la resistencia al paso del humor acuoso. Debido a ello tiene una tasa de complicaciones menor (menor tasa de hipotonía, atalamia, desprendimiento de coroides o maculopatía hipotónica). Al no realizarse iridectomía, como en el caso de la trabeculectomía, deberíamos evitarla en casos de glaucoma de ángulo cerrado, por la proximidad del iris a la membrana trabeculodescemética (MTD). También su efectividad sería menor en aquellos casos en los que sospechemos que se ha producido una fibrosis de la MTD. Por lo tanto, como indicaciones se incluirán pacientes con glaucoma de ángulo abierto, tanto primario como secundario, miópico y afáquico. En casos de uveítis disminuye el riesgo de inflamación postoperatoria y preserva el privilegio inmune de la cámara anterior. Al ser una técnica más segura, también nos permitirá realizarla en un momento más inicial de la enfermedad, y no tener que esperar a fases tardías en las que tengamos menos margen.

Una maniobra crucial para el éxito de la cirugía, después de haber disecado el flap profundo escleral (ver material y métodos para la descripción de la técnica quirúrgica completa), es la retirada de un tejido fibroso que cubre el área trabecular, si hemos sido lo suficiente profundos. Estudios con microscopio confocal realizados por Hamard,<sup>66</sup> demostraron que la membrana pelada correspondía a la pared interna del canal de Schlemm y al tejido juxtacanalicular (la imagen del pared interna reseca quirúrgicamente se muestra en la figura 11).



**Figura 11.** Imagen donde se observa la membrana trabeculodescemética (flecha blanca) y el tejido correspondiente al suelo del canal de Schlemm siendo retirado por unas pinzas de capsulorrexis.

#### **4.3.2 Modulación de la fibrosis postquirúrgica**

La fibrosis de la ampolla conjuntival es una de las complicaciones tras la cirugía de glaucoma, tanto en la EPNP como en la trabeculectomía, siendo la principal causa de fallo precoz de la misma. En una primera fase se produce un aumento de las células inflamatorias y citoquinas, seguida de una fase posterior de proliferación tisular (con migración de miofibroblastos y formación de colágeno) que puede durar hasta meses posteriores a la cirugía, y una fase final de contracción de la herida quirúrgica.<sup>67</sup>

La mitomicina C (MMC) se empezó a utilizar como adyuvante a la cirugía en 1983 por Chen.<sup>68</sup> Aporta un descenso tensional adicional a la técnica quirúrgica<sup>69 70 71</sup> pero no está exenta de complicaciones, aumentando el riesgo de ampollas avasculares, de paredes delgadas, adelgazamiento escleral, seidel que no se resuelve, hipotonía, blebitis y endoftalmitis. La MMC es un alcaloide producido por la bacteria *Streptomyces caespitosus* y

actúa inhibiendo la síntesis de RNA, con efecto citotóxico. Estudios in vivo han demostrado la inducción a la apoptosis de fibroblastos tras su aplicación,<sup>72</sup> y también se ha demostrado que penetra en las capas profundas de la esclera, y que la penetrancia es directamente proporcional a la concentración y al tiempo de exposición.<sup>73</sup> Para mejorar la técnica de aplicación y disminuir el riesgo de ampollas avasculares es recomendable usar esponjas absorbentes seguidas de irrigación con suero salino. Se utiliza en concentraciones que van de 0,1mg/ml a 0,5 mg/ml (en nuestro caso 0,2mg/ml durante 2 minutos).

También se ha usado el 5-fluorouracilo (5FU) como adyuvante, con unos resultados peores a la MMC.<sup>74</sup> Es un análogo de pirimidina que interfiere con la síntesis del ARN ribosomal, y actúa también induciendo la apoptosis de los fibroblastos.<sup>75</sup>

Tras la cirugía y el uso de antimetabolitos también podemos modular el grado de fibrosis. Los corticoesteroides tópicos son cruciales para inhibir la proliferación de mediadores proinflamatorios. Es clave su uso por un periodo de tiempo prolongado, hasta 2 y 4 meses posteriores a la cirugía, ya que es en este periodo de tiempo cuando se producirá mayor fibrosis y cicatrización postquirúrgica, que condicionará el éxito tensional.

Los fármacos antiangiogénicos, como los anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) son útiles para modular la fibrosis conjuntival postoperatoria. Estudios in vitro han demostrado reducir la transformación de los miofibroblastos, presentes en la fase de cicatrización conjuntival.<sup>76</sup> Se ha observado una reducción de la vascularización conjuntival 6 semanas tras su inyección en ampollas vascularizadas,<sup>77</sup> pero no queda claro si su adición junto a MMC o como alternativa a ésta produce un efecto beneficioso sobre la cirugía de glaucoma (ya sea trabeculectomía o EPNP) o sobre el needling, observándose discrepancias entre estudios.<sup>78-80</sup>

### **4.3.3 Goniopuntura**

La goniopuntura (GP) es clave para mejorar el éxito de la EPNP, y convierte una cirugía no perforante en perforante. A medida que pasan los meses se suele ver una tendencia de incremento de la PIO, no presente en todos los casos, debido a procesos fibróticos de la MTD o bien por depósitos de pigmentos u otras sustancias, lo que comporta que se vuelva menos funcional y disminuya la filtración.<sup>81</sup> Consiste en una micropunción de la MTD mediante laser YAG, habitualmente 2, en los dos laterales de la membrana, lo más anterior posible, utilizando impactos únicos de 2-4 mJ de potencia. La GP no la consideramos como fracaso de la cirugía, ya que forma parte del proceso quirúrgico en la EPNP. En casos en los que observemos un desplazamiento anterior del iris podemos asociarla a iridoplastia sectorial, evitando así la encarceración del iris. La GP es efectiva cuando el incremento de la PIO es debido a esta poca funcionalidad de la MTD, pero no cuando existe una fibrosis de la ampolla excesiva, por lo que observar el aspecto de la ampolla mediante lámpara de hendidura u OCT-SA será clave para determinar su éxito.

### **4.3.4 Needling**

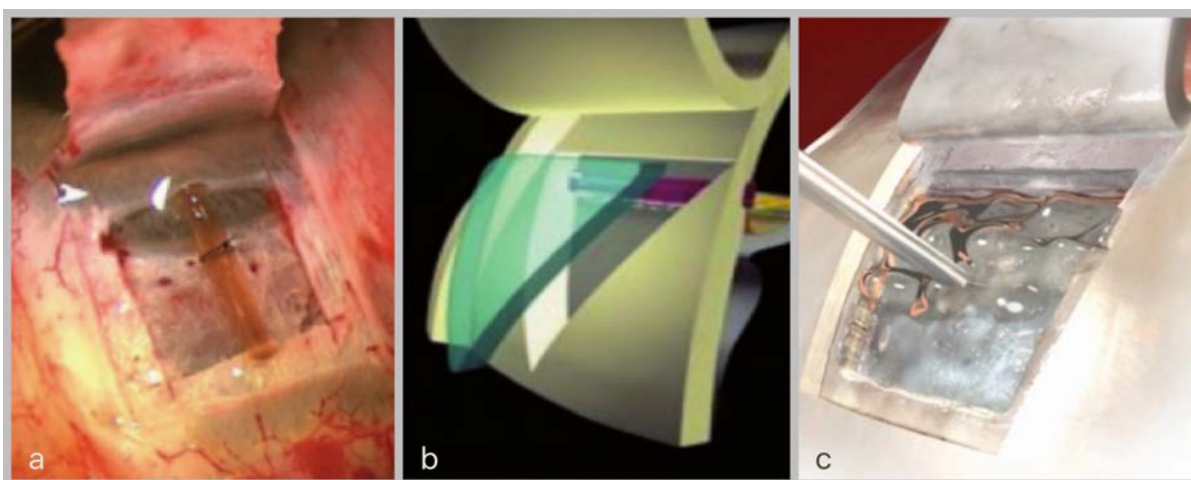
El needling consiste en reabrir la fístula quirúrgica, habitualmente con una aguja de 27 gauges, cuando los bordes de la esclerectomía se han fibrosado o enquistado. Se puede usar con la adyuvancia de MMC, 5FU o Bevacizumab, siendo más eficaz la primera.<sup>79 82</sup> Se ha demostrado eficaz en el control de la PIO a largo plazo en aquellas ampollas que han fracasado.<sup>83</sup> Algunos estudios lo incluyen como fracaso de la cirugía, no en nuestro caso.

#### 4.3.5 Implantes en la esclerectomía profunda no perforante

Fyodorov<sup>65</sup> y Kozlov<sup>84</sup> fueron los primeros en usar implantes de colágeno en la cirugía no perforante. Uno de los posibles problemas en la EPNP es el colapso y fibrosis de las estructuras de filtración meses después del acto quirúrgico. Para intentar resolver este problema se diseñaron implantes o espaciadores que se colocarían o bien en el espacio intraescleral o bien en el espacio supraciliar para evitar el colapso y consiguiente fracaso de esta técnica, con resultados prometedores.<sup>85 86 87 108</sup> Inicialmente se optó por materiales reabsorbibles como el colágeno, que evitaban el colapso en la fase precoz que es en la que encontramos mayor cicatrización, pero estudios comparando su eficacia con la no adición de implante vieron mayor diferencia de PIO pasado el año de la cirugía,<sup>87</sup> por lo que se optó por implantes no reabsorbibles biocompatibles.<sup>88</sup> Es crucial para la correcta evolución postoperatoria que el material sea lo más inerte posible para las estructuras oculares, ya que no incrementará las señales profibróticas que se producen, y que no desprenda partículas ni se degrade con los años.

Los implantes los podemos dividir en reabsorbibles y no reabsorbibles. Entre los reabsorbibles encontramos el **Aquaflow**<sup>®</sup> (Staar Surgical AG, Nidau, Suiza), actualmente fuera de mercado, de colágeno porcino y de forma tubular (2.5 mm x 1 mm), que se sutura en el espacio intraescleral y se degrada entre 6 y 9 meses posteriores a la cirugía.<sup>89</sup> Es uno de los que clásicamente más se ha usado en series a largo plazo;<sup>90 91 92</sup> el **SkGel**<sup>®</sup> (Corneal laboratorios, París, Francia), de ácido hialurónico reticulado modificado mediante crosslinking, que se coloca también en el espacio intraescleral (lo encontramos de forma triangular o trapezoidal, 3.5 x 3.5 x 3.5 mm o 4.5 x 3.0 x 0.5 mm);<sup>93 94</sup> y **Healaflo**<sup>®</sup> (Anteis, Geneva, Switzerland), también de hialuronato de sodio que se introduce en forma de gel en el espacio intraescleral quedando solidificado horas después.<sup>95 96 97</sup> Se puede colocar tanto

en el espacio intraescleral como subconjuntival y dura aproximadamente entre 3 y 6 meses. Tiene la desventaja de ir asociado con presiones más altas los primeros días al bloquear la MTD. (figura 12)

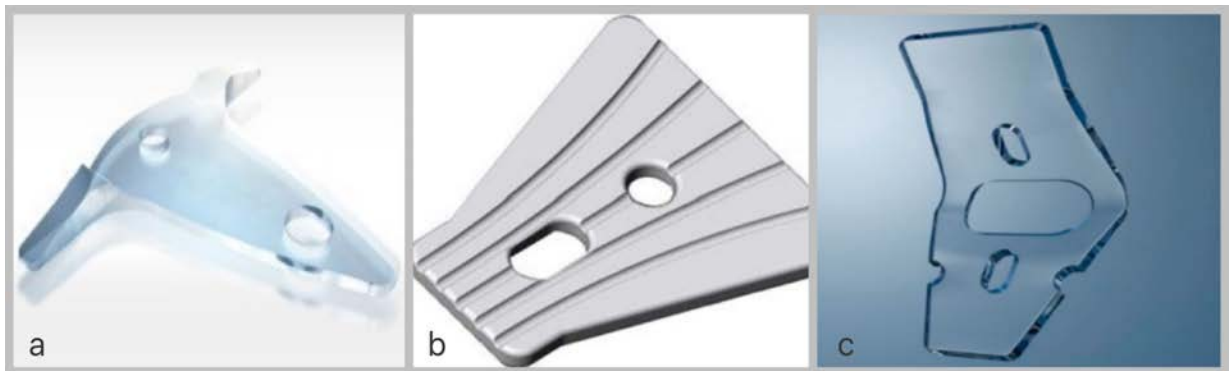


**Figura 12.** Implantes reabsorbibles para EPNP. a) Aquaflow (Staar Surgical AG, Nidau, Suiza), b) SkGel (Staar Surgical AG, Nidau, Suiza), c) Healaflow (Anteis, Geneva, Switzeland).

Entre los implantes no reabsorbibles encontramos el **T-Flux®** (IOL Tech laboratoires, La Rochelle, Francia), que fue el primero en aparecer. Está formado de Poly-Megma, un material acrílico muy hidrofílico y tiene forma de T (4 mm x 3.40 mm x 0.10 - 0.30), habiendo demostrado mantener PIO similares a los no reabsorbibles.<sup>98 99</sup> Fue el primero en introducirse en el espacio supraciliar;<sup>100</sup> el **Esnoper V-2000®** (AJL Ophthalmics, Álava, España) formado de HEMA (2-hidroxietilmetacrilato), siendo una evolución del Esnoper® original diseñado por el Dr. Julio de la Cámara. Tiene forma trapezoidal (2.85 x 3 x 1.40 mm) con surcos en su superficie para facilitar la salida del humor acuoso. También dispone de dos aberturas para permitir la introducción de suturas. Los resultados con el implante V-2000 localizado en posición supraciliar han sido publicados previamente.<sup>101 102</sup>



Por último, el implante sobre el que trata esta Tesis Doctoral, el **Esnoper Clip®** (AJL Ophthalmics, Álava, España), es la evolución del implante Esnoper V-2000®. Su diseño nos aportará los beneficios de ambas formas de implantación, tanto la supraciliar como la intraescleral, por lo que consta de un doble plato que plegado incrementa el flujo en estas dos vías. El Esnoper Clip® tiene forma trapezoidal, de 5,5 mm x 1,3 mm x 2,2 mm y 0,2 mm de grosor, que al quedar plegado ocupa un grosor de 0,4 mm. El plato pequeño tiene dos muescas laterales, lo que permitirá disminuir el movimiento en el espacio supraciliar (y nos indicará que parte se introduce en dicho espacio). Los resultados con este implante se muestran en esta Tesis Doctoral. (figura 13)



**Figura 13.** Implantes no reabsorbibles para EPNP. a) T-Flux® (IOL Tech laboratoires, La Rochelle, Francia), b) Esnoper V-2000® (AJL Ophthalmics, Álava, España), c) Esnoper Clip® (AJL Ophthalmics, Álava, España).

### 4.3.6 Estudios previos publicados

Existen numerosos estudios previos que tratan sobre la EPNP. Éstos son difíciles de comparar, debido a que los criterios de inclusión y las características de la muestra son distintas, la duración de los mismos varía, la técnica quirúrgica es algo diferente y los criterios de éxito difieren también entre ellos.

Si miramos la literatura publicada, con una búsqueda simple en Pubmed, encontramos más de 400 estudios que tratan la EPNP, con una tendencia creciente en los últimos años. (figura 14 y 15)



**figura 14 y 15:** capturas de "pubmed" donde se muestra como buscar la literatura de EPNP y los estudios publicados hasta la fecha.

Dada la abundancia de literatura al respecto, la siguiente tabla (tabla 5) resume los estudios publicados hasta la fecha, con un tamaño muestral importante ( $n > 30$ ), con una duración de

medio-largo plazo (mayor o igual a 2 años), descartando todos aquellos que hablen de glaucomas congénitos y aquellos en los que no se muestren los valores tensionales pre y postoperatorios (y que puedan centrarse en otros aspectos quirúrgicos).<sup>78 86 87 90 93-95 101 103-</sup>

118



Autor	Revista	Año	N	Tiempo	GPAA
Sanchez, E	International Ophthalmology	1996	86	24 m	
Mermoud, A	J Cataract and refractive surgery	1998	44	24 m	66
Karlen ME	British Journal of Ophthalmology	1999	100	36 m	52
Dahan, E	J Cataract and refractive surgery	2000	86	46 m	100
Ates, H	International Ophthalmology	2001	54	24 m	40
Shaarawy, T	J Cataract and refractive surgery	2001	105	60 m	53
Shaarawy, T	J Cataract and refractive surgery	2004	105	96 m	53
Shaarawy, T	British Journal of Ophthalmology	2004	52	48 m	27
Guedes, R	J Fr. Ophtalmol	2005	111	36 m	
Detry.Morel, M	Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie	2006	84	42 m	62.5
Kahairy, HA	Eye	2006	43	36 m	34
Galassi, F	Journal of Glaucoma	2008	97	60 m	
Anand, S	Eye	2008	119	24 m	94
Bissig, A	Journal of Glaucoma	2008	105	120 m	53
Russo, V	European Journal of Ophthalmology	2008	43	48 m	
Guedes, R	Ophthalmic surgery, lasers & imaging	2010	376	36 m	
Anand, N	Journal of Glaucoma	2011	160	36 m	125
Leszczyński, R	Graefe's archive for clinical and experimental	2012	39	24 m	22
Rho, S	Korean J Ophthalmol	2013	65	60 m	19
Al-Obeidan, S	Saudi Med J	2013	194	60 m	86
Anand, N	Journal of Glaucoma	2013	21	24 m	24
Loscos, J	International Ophthalmology	2015	48	24 m	38
Bettini, P	Journal of Glaucoma	2016	96	24 m	55
Hazem, H	Electronic Physician	2016	41	36 m	
Mercieca, K	Eye	2017	43	60 m	

**Tabla 5:** resumen de estudios publicados hasta la fecha de EPNP, con n>30 pacientes y seguimiento mayor a 2 años. (N= número de pacientes; m= meses; GPAA= glaucoma primario de ángulo abierto; GPX= glaucoma pseudoexfoliativo; Gpigm= glaucoma pigmentario; G Uveit= glaucoma uveítico; med= medicación; PIO= presión intraocular; GP= tasa de goniopuntura; 5-FU= 5-Fluorouracilo; MMC=Mitomomicina C; pac= pacientes; PC= progresión de la catarata; DC=desprendimiento de coroides; mp= tasa de microperforación)

GPX	Gpigm	G Uveit	Edad media	PIO prev	PIO final	%	Med final
				26.9 ± 8.9	14.8 ± 3.7	44.9%	0.24 ± 0.5
34	0		69.9 ± 11.4	26.7 ± 7.3	13.7 ± 3.7	48.2%	0.36 ± 0.7
20	3		71 ± 12.6	27.8 ± 8.6	13 ± 3.8	53.2%	0.2 ± 0.4
0	0		49 ± 11	30.4 ± 6.1	15.4 ± 4.1	49.3%	no med
60	0		68	24.7 ± 6.2	15.1 ± 4	38.8%	33.3% pac
26			75 ± 13	26.8 ± 7	11.8 ± 3	56%	0.5 ± 0.7
26			75 ± 13	26.8 ± 7	12 ± 3	55.2%	0.5 ± 0.7
11	2		72 ± 12	25.6 ± 5	12.7	50%	0.4 ± 0.6
			63.7 ± 13.1	22.6 ± 4.9	14.2 ± 2.9	37.1%	0.3 ± 0.7
5.3	2.9		64 ± 16	27.4 ± 8.5	15.3 ± 5.3	44%	1.3 ± 1.2
4	0		68.5 ± 10.1	28.1 ± 8.2	18.5 ± 4.6	34.1%	0.7 ± 1.1
			71.8 ± 9.9	20.6 ± 5.5	12.9 ± 1.8	37.7%	0.3 ± 0.5
9	1		79 ± 6.9	21.3 ± 5.2			0.2 ± 0.5
33	4		68 ± 12.6	26.8 ± 7.7	12.2 ± 4.7	54.5%	1.3 ± 1.1
			66.3 ± 3.2	25.3 ± 3	15.6 ± 4.3	38.3%	2.2 ± 1.1
			64.6 ± 14.7	23.7	13.1	44.7%	0.5
4	5		65 ± 12.1	24.0 ± 8.3	11.9 ± 4.5	50.4%	0.2 ± 0.7
12				26.4 ± 7.1	14.6 ± 4.1	44.7%	0.5 ± 0.6
			43.1 ± 17	30.5 ± 11.7	13.4 ± 3.8	56.1%	1.6 ± 1.3
11	5	47	44.9 ± 20.3	25.6 ± 10.3	13.5 ± 4	47.2%	0.2 ± 0.6
	1		67.3 ± 9.8	22.4 ± 7.2	14.9 ± 3.4	33.5%	
3	5		69 ± 10	24.6 ± 6.3	16.1 ± 3.4	34.6%	0.4 ± 0.1
7	12	8	56.5 ± 13.4	24.5 ± 7.7	8.9 ± 3.3	63.7%	0.1 ± 0.5
			54.8 ± 5.3	23.8 ± 1.8	16.8 ± 2.3	29.4%	
		43	52.8 ± 16.9	33.6 ± 12.0	16.4 ± 5.2	51.2%	0.8 ± 1.2

Autor.	Éxito completo	GP	Needling	Complicaciones
Sanchez, E	50% (PIO<22)	15%	26% (5-FU)	7% DC
Mermoud, A	69% (PIO<22)	23%	20% (5-FU)	5% DC
Karlen ME	45% (PIO<22)	41%	23% (5-FU)	7% PC
Dahan, E		no	56% reop (MMC)	1,1% DC
Ates, H	67% (PIO<19)	6%	no	2% DC
Shaarawy, T	62% (PIO<22)	46%	23.8% (5-FU)	6% DC 22% PC
Shaarawy, T	57% (PIO<22)	51%	23% (5-FU)	6% DC 22% PC
Shaarawy, T	53% (PIO<22)	48%	33% (5-FU)	11% PC
Guedes, R	83% (PIO<19)		17.3% (5-FU)	1% DC
Detry.Morel, M	39% (PIO objetivo)	62.6%	34%	20.5% mp
Kahairy, HA	19% (PI<22)	4.5%	4.7% (5-FU)	7% mp
Galassi, F	65% (PIO<17)	23.7%		1% DC; 2% mp
Anand, S	76% (PIO<19)	66.4%	19.3% (5-FU,MMC)	10% mp 1% DC
Bissig, A	48% (PIO<22)	60%	27% (5-FU)	17% nueva cirugía glaucoma
Russo, V	51% (PIO<22)	no	11.6% (5-FU)	2.3% edema macular; 2.3% PC
Guedes, R	58% (PIO<22)	13.3%		16.8% fracaso ampolla, 1.6% DC
Anand, N	78% (PIO<19)	66%	14.4% (5-FU,MMC)	8.2% nueva cirugía glaucoma
Leszczyński, R	85% (PIO<22)	12.8%	10.3%	5.1% DC
Rho, S	37% (PIO<22)	46.9%		10.2% PC
Al-Obeidan, S	82% (PIO<22)	24.4%	1%	10.8% nueva cirugía glaucoma
Anand, N	74% (PIO<19)	28.1%	6.3% (5-FU,MMC)	6% incarceration iridiana
Loscos, J		62.5%	4.2% (MMC)	6% DC
Bettini, P	60% (PIO<16)	58%	5.1% (5FU)	7% nueva cirugía glaucoma
Hazem, H	78% (PIO<22)			
Merciaca, K	51% (PIO<19)	27%	2% (5-FU)	37% recidiva uveitis

Analizando estos resultados con detenimiento, observamos que el primer estudio publicado con las características descritas previamente data de 1996, cuando ya se utilizaba implante de colágeno, pero no antimetabolito. No fue hasta 2005 cuando Guedes<sup>109</sup> realiza un estudio con 80 pacientes en los que se usó MMC y ya a partir del 2013 es anecdótico encontrar estudios en los que no se use MMC. El tamaño muestral varía entre 32 y 376 ojos, siendo mayoritarios los hombres a las mujeres, y destacar que a excepción del trabajo de Guedes,<sup>109</sup> la gran mayoría de los pacientes eran caucásicos. El seguimiento medio varía entre 2 y 10 años, siendo más frecuentes los estudios a dos años.

Observaciones
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP sin implante; sin MMC ni medicación
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP sin implante, MMC en 80 pacientes
EPNP +/- implante, +/- antimetabolito (MMC o 5FU)
EPNP sin implante y sin antimetabolito
EPNP + Implante (SkGel), no antimetabolito
FACO-EPNP, +/- implante, +/- antimetabolito (MMC)
EPNP + Implante de colágeno, no antimetabolito
EPNP + Implante (SkGel) + antimetabolito (MMC)
EPNP sin implante, MMC 0.2 mg/mL
FACO-EPNP, +/- implante, con antimetabolito (MMC)
very deep EPNP + Implante (SkGel)
EPNP + Implante de colágeno, con y sin MMC
EPNP + Implante (no, Sk-Gel, T-Flux o Viscoplus)
EPNP + MMC, con o sin implante (HEALON GV)
EPNP + Implante (ESNOOPER V-2000 supraciliar) + MMC
EPNP + Implante (Healaflo) + MMC
EPNP + Implante (membrana amniótica) + MMC
EPNP + +/- implante, + MMC

Mayoritariamente los pacientes presentaban GPAA, y únicamente un estudio de los incluidos trata monográficamente del glaucoma uveítico.<sup>118</sup> La edad media varía entre los 43 y los 79 años. La presión previa varía entre 20,6 y 33,6 mmHg y la del último control tras la cirugía, entre 8,9 y 18,5 mmHg. Los pacientes con presiones medias más altas eran uveíticos y en los que la presión media en el último control fue mayor no se usó ni implante ni antimetabolito. La disminución media de la PIO de todos los estudios fue del 39,5%, la tasa de complicaciones fue baja, con entre 1 y 7% de desprendimiento de coroides, entre 2 y 22% de progresión de cataratas, y entre 2 y 20% de microperforaciones intraoperatorias.



La medicación media en el último control varía desde la no adición en el caso de Dahan,<sup>104</sup> a 2,2 medicamentos por paciente. La tasa de goniopunturas varía entre algún estudio en el que no la realizaban, al 66,4% (media del 37%), y el needling desde no realizarlo al 34% (media del 16,1%). En la mayoría de los casos de needling se usó 5-FU como adyuvante. Finalmente, la tasa de éxito completo (que incluye pacientes a los que no se les ha añadido medicación) varía entre 19 y 83%, pero teniendo en cuenta que los criterios de éxito varían entre ellos, siendo más habitual presiones límite menores o iguales a 21 mmHg que 18 o 15 mmHg. Aquellos estudios con menos tiempo de seguimiento suelen ir asociados a mayor tasa de éxito completo (sin medicación asociada).

#### **4.4 Evaluación económica**

El glaucoma es la segunda causa más prevalente de ceguera en el mundo. Hasta la fecha, el control de la PIO es el factor de riesgo modificable más importante y reduciéndola se disminuye el riesgo de progresión.

Los estudios de coste-efectividad son escasos en la literatura médica. En 1988, el Glasgow trial determinó que el coste del tratamiento médico era mayor a la trabeculectomía.<sup>119 120</sup> En 2012, Guedes también concluyó que la cirugía no perforante era más efectiva y menos costosa que el tratamiento médico.<sup>121</sup>

Los costes los podemos dividir en directos e indirectos. Entre los directos incluiremos el coste de las visitas y pruebas complementarias, el transporte hasta las mismas, el de las

intervenciones quirúrgicas y el de la medicación. Entre los indirectos incluimos las horas perdidas por las visitas, bajas laborales post-cirugías y productividad.

Valorando todos los costes posibles, se ha llegado a la conclusión de que el tratamiento médico es el que se lleva la mayor parte de los mismos. Rylander<sup>122</sup> estimó que el coste anual de una única medicación en los Estados Unidos de América en 2008 variaba entre 150\$ y 873\$. Si hacemos este mismo cálculo en España, es de suponer que el coste de la medicación sería menor debido a nuestro sistema de compra farmacéutica y política de precios. Los pacientes con glaucoma moderado-severo producirán más costes que los pacientes con glaucoma precoz,<sup>123</sup> y los pacientes poco cumplidores producirán más costes que los más cumplidores. Al coste del tratamiento médico y el sobre-tratamiento, habrá que sumar un mayor número de visitas y pruebas complementarias ya que su enfermedad tendrá la tendencia a progresar más rápidamente. En estos casos una cirugía precoz sería mucho más coste-efectiva.<sup>124</sup>

El análisis económico de nuestras intervenciones, sobre todo en esta época de crisis eterna en la que estamos inmersos, debe ser parte de nuestra práctica diaria, pero un buen análisis riguroso es necesario para poder extraer conclusiones fidedignas. Si comparamos la EPNP con la trabeculectomía, con quien se comparan la gran mayoría de estudios debido a ser una de las cirugías más extendidas y estandarizadas, podemos concluir que preoperatoriamente, el número de visitas sería similar en ambas técnicas. El coste farmacológico sería inferior en la EPNP, debido que al ser una técnica con menor tasa de complicaciones la haríamos en un estadio más precoz de la enfermedad. Los costes quirúrgicos serían similares en ambas técnicas a excepción del implante que se utiliza en la EPNP, y los costes postquirúrgicos entendemos que podrían ser inferiores en la EPNP, ya que el número de visitas postoperatorias suele ser inferior a la trabeculectomía, debido a

una mayor tasa de complicaciones en la segunda, asociado a un manejo postoperatorio inmediato con visitas más frecuentes. Por último, el coste del tratamiento postoperatorio entendemos que sería similar en ambas técnicas.

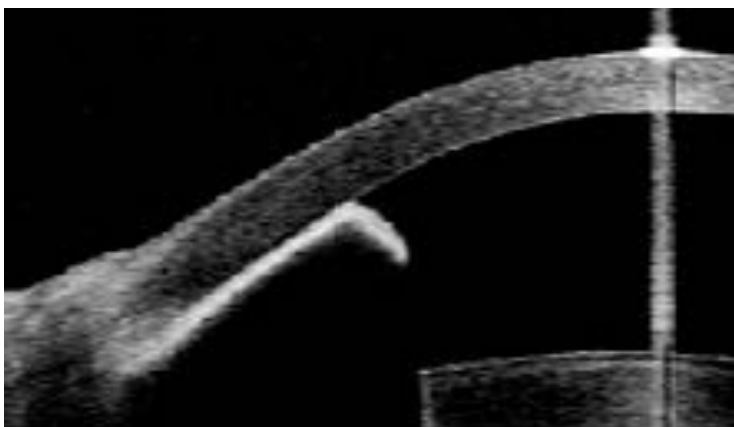
#### **4.5 Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) en el glaucoma**

En nuestro trabajo utilizamos el OCT-SA Visante® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) (figura 16). La OCT-SA es una modalidad de imagen estática, sin necesidad de contacto con el globo ocular, que aporta información cuantitativa y cualitativa de la córnea, la cámara anterior (CA), el ángulo de la CA, el iris y el cristalino. Ofrece diferentes secciones del globo ocular. El funcionamiento se basa en el intervalo de tiempo que tarda en reflejarse la luz desde los diferentes tejidos oculares. Permite obtener una imagen rápida, de alta resolución, reproducible y sin necesidad de contacto. La resolución de las imágenes de los OCT-SA actuales va desde las 18  $\mu\text{m}$  del Visante®, que adquiere 2000 A-scans por segundo, hasta las 4-7  $\mu\text{m}$  del Fourier domain OCT (FD-OCT).<sup>125</sup>

**Figura 16.** aspecto del OCT-SA Visante® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).



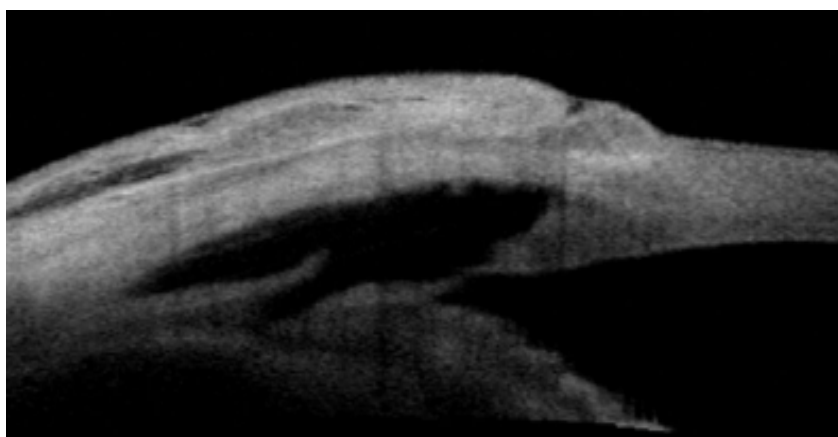
Es de utilidad en casos de ángulo cerrado, donde permite obtener imágenes de alta resolución del ángulo de la CA, pero es una exploración que no desbanca a la gonioscopia, que sigue siendo el método de referencia para determinar la susceptibilidad al cierre angular y para observar si existen o no goniosinequias con mayor fiabilidad. (figura 17)



**figura 17.** imagen de OCT-SA donde se observan sinequias anteriores (adherencia del iris con el trabéculum y cara interna de la cornea).

En casos de glaucoma de ángulo abierto, se está utilizando en investigación para analizar morfológicamente las estructuras de drenaje del acuoso en ojos con o sin glaucoma.<sup>126</sup> Tras

cirugía de glaucoma, podemos analizar la presencia de ampolla conjuntival, su pared y altura, la presencia de espacio supraciliar, el tamaño del lago intraescleral, y el grosor y la longitud de la membrana membrana trabeculodescemética (MTD). La OCT-SA nos permite obtener imágenes de alta calidad de las ampollas de filtración y nos da información que a menudo no podemos obtener únicamente con lámpara de hendidura. La imagen de las ampollas de filtración tras trabeculectomía fue observada en primer lugar en biomicroscopía ultrasónica (BMU).<sup>127 128</sup> Se han descrito cuatro tipos morfológicos de ampollas de filtración: difusas, quísticas, encapsuladas y planas. Más recientemente se ha realizado lo mismo con OCT-SA.<sup>129</sup> En varios estudios se analizan características internas de la ampolla de filtración y se obtiene un mayor éxito tensional en las de mayor grosor,<sup>129</sup> en aquellas con paredes hiporreflectantes, y con mayor número de quistes. Por el contrario, en las ampollas fallidas suele haber contacto entre la esclera y la conjuntiva, o aposición entre el colgajo escleral y su lecho.<sup>130 131</sup>



**Figura 18.** imagen macroscópica del área quirúrgica tras EPNP con Esnoper Clip®, observándose una ampolla difusa posterior y un amplio espacio intraescleral.

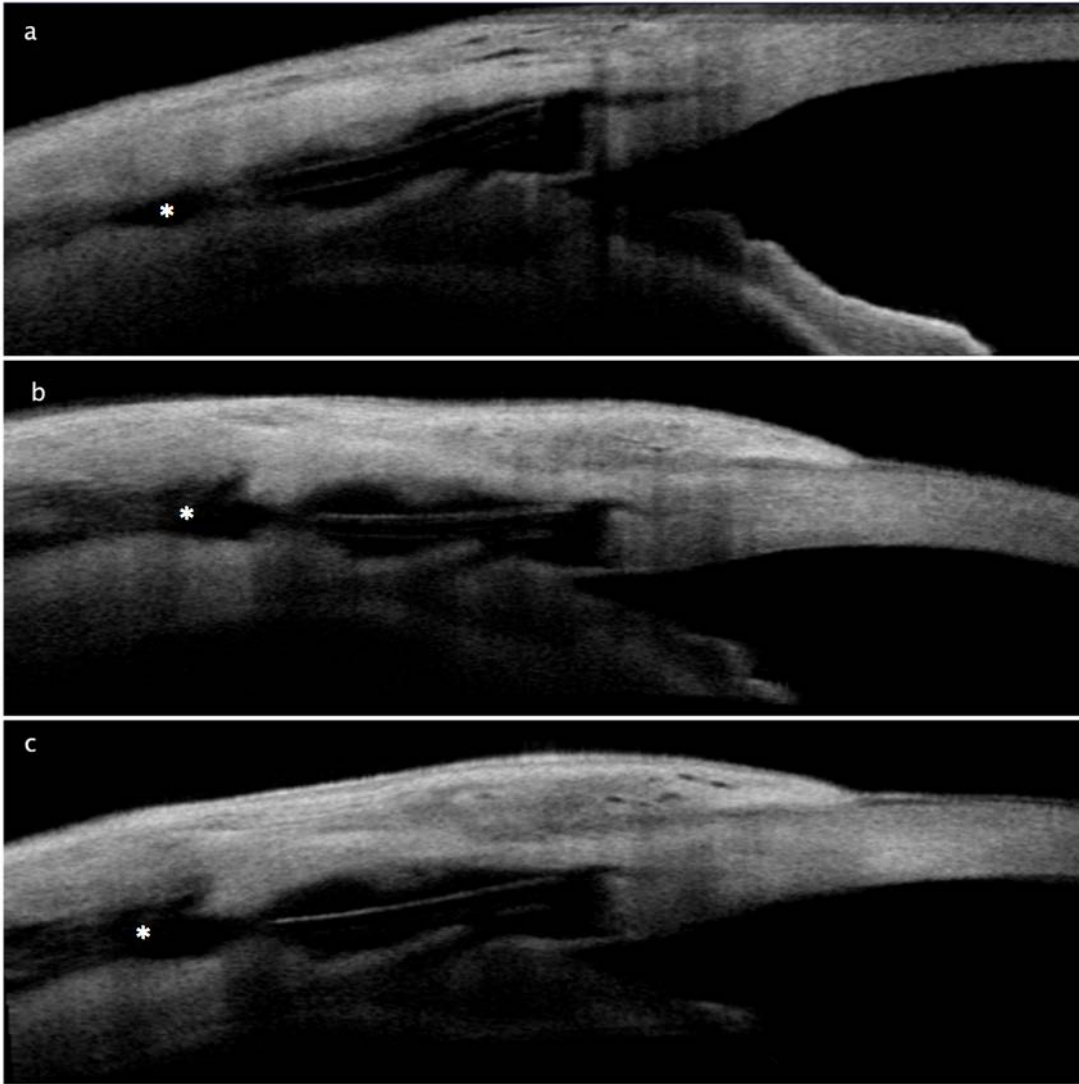
La OCT-SA es muy útil en el postoperatorio inmediato de la cirugía no perforante debido a que no requiere contacto. Permite valorar la integridad de la MTD, su longitud y su relación

con el iris, el espacio intraescleral y la participación del flujo uveoescleral en el drenaje del humor acuoso en algunos casos (figura 18). Se han descrito unos parámetros detectables mediante BMU con valor pronóstico que podríamos trasladar a la OCT-SA, como son los espacios hipoecogénicos subconjuntivales y transesclerales, el tamaño del lago intraescleral, el grosor de la MTD y la presencia de vacío supraciliar. En la cirugía no perforante, en la que se utilicen implantes para mantener el espacio virtual, ya sea intraescleral o supraciliar, la OCT-SA nos permite valorar la posición del mismo, si existe o no desplazamiento, medir el lago intraescleral en sus tres dimensiones y aproximar su volumen, y es muy útil a la hora de realizar estudios para comparar los valores obtenidos con los resultados tensionales, cosa que hemos querido reflejar en nuestra tesis doctoral.

Al obtener una imagen estática del aspecto de la ampolla de filtración, es posible hacer estudios longitudinales valorando los cambios producidos en el tiempo. Las figuras 19 y 20 muestran los cambios estructurales de la ampolla de filtración de la EPNP con implante Esnoper Clip®. En la figura 19 es posible localizar el espacio supraciliar (flechas blancas) y parece ser que es gracias a la filtración uveoescleral que mantiene un buen control de la PIO. En la figura 20, las OCT-SA mostraron unas ampollas difusas con microquistes en todos los controles postoperatorios (a, b, c), asociado a presencia de flujo posterior hacia el espacio subconjuntival. En este caso es difícil saber si existe filtración uveoescleral debido a la gran atenuación de la señal en las capas más profundas.



**figura 19.** OCT-SA de zona quirúrgica al mes (a) 12 meses (b) y 24 meses (c). Las flechas blancas muestran el flujo uveoescleral.



**Figura 20.** OCT-SA de zona quirúrgica al mes (a) 12 meses (b) y 24 meses (c), observándose una filtración transcleral importante en todas ellas (asterisco).





## **5. Material y métodos**

Realizamos un análisis prospectivo de pacientes con glaucoma de ángulo abierto para analizar la seguridad y efectividad del implante ESNOPER Clip® en la EPNP aislada al año en un primer artículo, y posteriormente EPNP aislada y combinada con facoemulsificación a los dos años junto al análisis morfológico del área quirúrgica en un segundo artículo.

### **5.1 Obtención de la muestra, criterios de inclusión y exclusión**

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva. Incluimos pacientes con glaucoma de ángulo abierto, con PIO alta a pesar de utilizar el máximo tratamiento médico tolerado. Los criterios de exclusión fueron cualquier cirugía ocular en los 6 meses previos, cualquier cirugía de glaucoma previa, retinopatía diabética moderada o severa, cualquier causa de neovascularización ocular, glaucoma juvenil, afaquia, glaucoma inflamatorio o traumático. El estudio está adherido a los postulados de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Germans Trias i Pujol. El consentimiento informado fue discutido y firmado por cada uno de los pacientes. Para determinar que existía progresión del glaucoma y por lo tanto que se requería un procedimiento quirúrgico para disminuir aún más la PIO, nos basamos en criterios tanto tensionales como de empeoramiento del defecto medio en el campo visual (Humphrey visual field). Todas las cirugías fueron realizadas por un único cirujano (J.L.A)

Las características de la muestra están descritas en los resultados y artículos adjuntos.

## 5.2 Técnica quirúrgica

Tras una correcta desinfección del globo ocular con betadine® diluido al 50%, colocamos una sutura de tracción corneal superior de Nylon 5/0 que nos permitirá centrar el campo quirúrgico en el área escleral superior. Realizamos una peritomía conjuntival superior de unas 3 horas con base fundus, lo más posterior posible, evitando dañar el músculo recto superior. Tras ésta procedemos a coagular la zona del lecho escleral mediante diatermia. El primer flap lo disecamos de forma cuadrada, de 5x5mm, y de un tercio del grosor escleral, extendiéndose 2 mm a córnea clara. Después impregnamos esponjas con mitomicina C a una concentración de 0.2 mg/ml, y las colocamos bajo el lecho del primer flap y en el espacio subconjuntival posterior. Las dejamos 2 minutos y al retirarlas drenamos el área subconjuntival con solución salina en abundancia. Posteriormente disecamos un flap profundo, de 4x4mm, de otro tercio del grosor escleral, iniciándolo en la parte más posterior y avanzando hacia el área trabecular. Al llegar al espolón escleral y la zona corneal, cortamos el flap profundo con unas pinzas “vanas” y con unas pinzas de capsulorrexis con una punta roma retiramos el suelo del canal de Schlemm con la membrana juxtacanalicular adherida al mismo. En algunas ocasiones es difícil discernir si la totalidad del canal se ha retirado, o bien si hemos disecado lo suficiente profundo. Con estas mismas pinzas es posible intentar extraer el tejido fibroso que consideremos necesario retirar. Tras esto, desempaquetamos el implante uveoescleral Esnoper Clip® (AJL Ophthalmic, Álava, Spain) y realizamos una

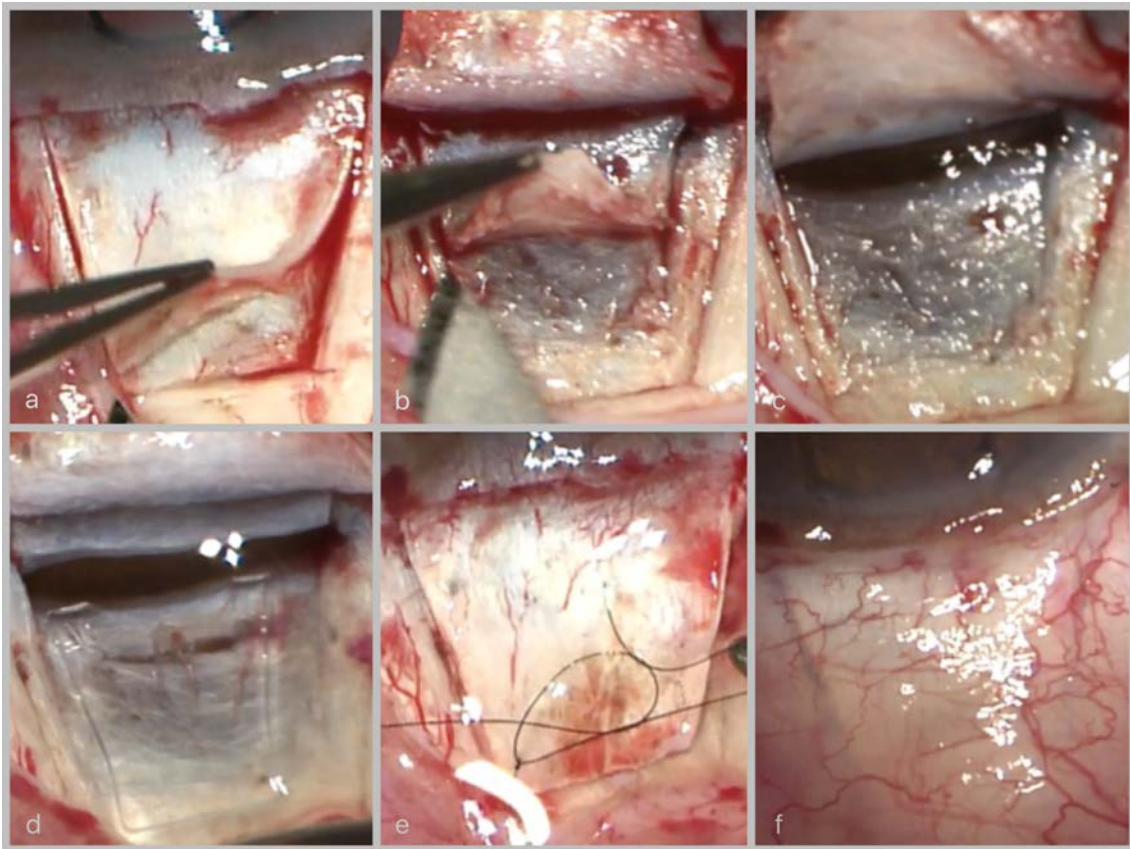
pequeña incisión escleral horizontal a 2 mm del espolón escleral, donde introducimos el plato pequeño del implante, quedando en el espacio supraciliar. Tras colocarlo, lo plegamos y dejamos el plato grande sobre el lecho escleral. No es necesario suturar el implante, ya que dispone de dos muescas laterales que evitan su desplazamiento anterior. Por último, aplicamos el flap superficial escleral y tenemos la opción de suturarlo en su parte posterior con un Nylon 10/0. Solo nos quedará suturar la conjuntiva en sus dos pilares laterales también con Nylon 10/0. En las cirugías combinadas introducimos profilácticamente el antibiótico *cefuroxima* en cámara anterior, excepto en los casos de alergia a la penicilina, en los que utilizamos *vancomicina*.

En las cirugías combinadas con facoemulsificación, realizamos la cirugía de la catarata mediante nuestra técnica estandarizada en un primer lugar, introduciendo acetilcolina al acabar para producir miosis y suturamos la incisión principal para mantener la estanquidad de la cámara anterior durante todo el proceso de la EPNP y evitar entrada accidental de MMC en la cámara anterior.

En el siguiente código QR es posible visualizar la cirugía según nuestra técnica habitual (figura 21). En la figura 22 se muestran los pasos más importantes de la cirugía.

**Figura 21.** Código QR para visualizar la cirugía EPNP con implante Esnooper Clip® tal y como se expone en esta Tesis.





**Figura 22.** Pasos de la cirugía descritos en el apartado anterior. a) disección del flap superficial; b) disección del flap profundo; c) retirada del flap profundo y visualización de la membrana trabeculodescemética; d) colocación de implante Esnoper Clip®; e) sutura del flap superficial; f) sutura conjuntival y aspecto de la ampolla de filtración intraquirúrgica.

### 5.3 Material quirúrgico

Como punto de tracción usamos Nylon de 5.0. Para la disección usamos tejas Wescott y pinzas finas con dientes. Utilizamos bisturíes de 45° (Surgistar® Vista Ca, USA) uno para el marcado y el plano de disección del flap superficial y otro para el flap profundo y el bolsillo supraciliar. Completamos la disección del flap superficial con un escarificador tipo Crescent

(Crescent knife angled bevel up, Surgistar® Ca, USA) y para la disección del flap profundo un escarificador de hoja más pequeña y circular (Microsurgery knife Alcon-Grieshaber®, Switzeland). Para retirar el suelo del canal de Schlemm utilizamos unas pinzas de capsulorrexis de punta roma y para las suturas, Nylon 10.0, un porta y pinzas finas sin dientes. En las cirugías combinadas con facoemulsificación, utilizamos viscoelástico Healon (Abbott medical optics, AMO, USA), pinzas de capsulorrexis y equipo de facoemulsificación Stellaris (Bausch + Lomb, Rochester, Nueva York, Estados Unidos). La figura 23 muestra la organización del campo estéril de la enfermera instrumentista.



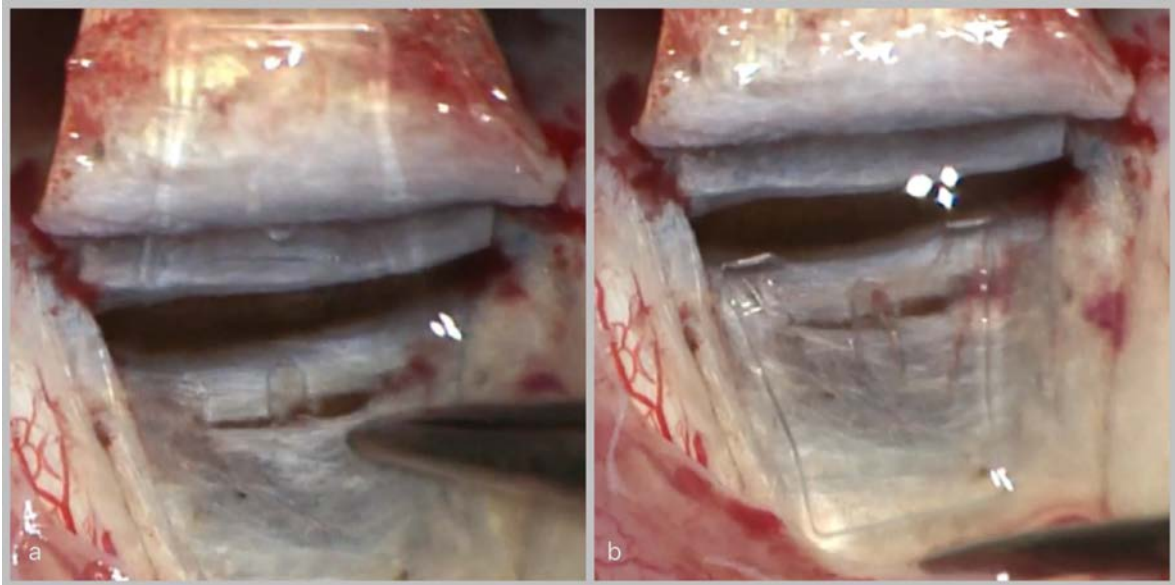
**Figura 23.** Campo estéril con el material quirúrgico en cirugía de esclerectomía profunda no perforante.

### 5.3.1 Implante Esnoper Clip®

El Esnoper Clip® es un implante uveoescleral no reabsorbible de HEMA (Hidroxietil Metacrilato). Tiene forma trapezoidal, de 0,2 mm de grosor y dimensiones 5,50mm X 1,30mm X 2,20mm. El plato pequeño se introduce en el espacio supraciliar, y para localizarlo dispone de dos muescas laterales que permitirán disminuir su movimiento en este espacio. El plato grande se deja en el espacio intraescleral. Su estructura no está marcada con surcos transversales, a diferencia del Esnoper V-2000®. (figuras 24 y 25)



**Figura 24.** Esnoper Clíp®, tanto en forma abierta como semiplegada. El segmento con las muescas laterales es la que se introduce en el espacio supraciliar.



**Figura 25.** localización del implante en el lecho escleral. a) de forma abierta, con el segmento estrecho insertado en el espacio supraciliar, y b) ya plegado. Las dos bisagras laterales quedan en contacto con la membrana trabeculodescemética.

## 5.4 Materiales exploratorios y pruebas complementarias

En las sucesivas visitas oftalmológicas, cuando fuera necesario, utilizamos los siguientes instrumentos oftalmológicos:

- Optotipos de agudeza visual: mejor agudeza visual corregida mediante test de Snellen.
- Tonometría: tonómetro de aplanación de Goldmann acoplado a una lámpara de hendidura, con proceso de calibrado periódicamente cada 6 meses con la barra de verificación que se suministra como accesorio



- Paquimetría ultrasónica: medida de grosor corneal con paquímetro UP-1000® (Nidek Co Japan).
- Campimetría: mediante el campímetro Humphrey® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).
- Tomografía de coherencia óptica de SA (OCT-SA): mediante Visante® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).
- Láser: El láser lo utilizamos para la iridoplastia y la goniopuntura; Visulas® YAG III Combi (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).
- Lentes: Para la valoración del fondo de ojo utilizamos lente de 90º (Volk) y para la goniopuntura y visualización del ángulo, la Magna View Gonio Laser Lens (Ocular Instruments® Bellevue, WA USA).

## **5.5 Tratamiento postoperatorio**

Como tratamiento postoperatorio se usó Ofloxacino (Exocin; Alcon Cusí SA, El Masnou, Barcelona, España) 4 veces al día durante 1 semana, y acetato de prednisona (10mg/mL) (Predforte; Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Ireland) 6 veces al día y posteriormente en pauta descendente durante 6 semanas.

## 5.6 Cronograma de visitas oftalmológicas

En el siguiente cronograma aparecen las exploraciones realizadas en cada una de las visitas oftalmológicas realizadas (tabla 6):

	Preop	Cirugía	24h	1m	3m	6m	12m	24m
<b>Agudeza Visual</b>	X			X	X	X	X	X
<b>Campimetría</b>	X					X	X	X
<b>OCT-SA</b>				X			X	X
<b>Tonometría</b>	X		X	X	X	X	X	X
<b>Paquimetría</b>	X							
<b>Gonioscopia</b>	X			X	X	X	X	X
<b>Funduscopia</b>	X		X	X	X	X	X	X

**Tabla 6:** Cronograma de visitas y exploraciones realizadas (Preop: preoperatorio; h: horas; m: meses).

## **5.7 Análisis morfológico con tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA)**

En el segundo artículo presentado, para analizar los cambios producidos en el área quirúrgica utilizamos la OCT-SA Visante®. Sus características y sus aplicaciones en glaucoma están descritas en la introducción de esta Tesis doctoral.

El protocolo diseñado para el análisis del área quirúrgica fue una OCT-SA seriada al mes, a los 12 meses y a los 24 meses tras la cirugía. Prestamos especial atención a los siguientes parámetros:

- la existencia o no de espacio intraescleral (comprendido entre el flap escleral superficial y el lecho escleral remanente). También analizamos la altura del mismo.
- la existencia o no de espacio supraciliar (línea hiporeflexiva bajo el lecho escleral, entre este y el cuerpo ciliar o coroides en su parte más posterior).
- el tipo de ampolla conjuntival (ya sea quística, difusa, plana o encapsulada; ver la página 931 del segundo artículo para una descripción visual).
- la presencia de microquistes (espacios quísticos hiporeflexivos en el espacio subconjuntival).
- la reflectividad del espacio supraescleral y subconjuntival (ya sea hiporeflexiva, intermedio o hiperreflexivo).

## 5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Todos los datos que aparecen en los artículos constan en forma de media aritmética y desviación estándar. El test de Saphiro-Wilk se ha usado para analizar si las variables cuantitativas seguían una desviación normal, y en las que lo seguían, se utilizó el análisis de variancia (ANOVA) para determinar las diferencias entre estas variables cuantitativas. En los otros casos se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman y el test de los rangos de Wilcoxon. Se determinó una  $p < 0,05$  para que los valores fueran estadísticamente significativos. El test correlación de Pearson se ha usado para determinar la relación entre PIO y espacio intraescleral, mientras que para la relación entre la PIO y las diferentes variables cualitativas del análisis del OCT-SA se usaron tanto el test U de Mann-Whitney y el de Kruskal-Wallis. La probabilidad de éxito se analizó mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.



## 6. Resultados y artículos publicados

### 6.1 Primer artículo

#### **Deep Sclerectomy With a New Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip®): 1-Year Outcomes**

*Esclerectomía profunda no perforante con un nuevo implante uveoescleral no reabsorbible (Esnoper-Clip®): Resultados a 1 año.*

Publicado en **Journal of Glaucoma**, Volumen 24, Número 6, agosto de 2015

*ISSN: 1057-0829; Online ISSN: 1536-481X; Impact Factor: 2.102*

La EPNP es un procedimiento para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Ésta se puede beneficiar del uso de MMC intraoperatoria o de implantes diseñados para evitar el colapso del área quirúrgica. Éstos se pueden introducir tanto en posición intraescleral como en posición supraciliar. Los objetivos de este primer trabajo fueron evaluar la seguridad y efectividad de la EPNP con Esnoper Clip®, diseñado en el departamento de glaucoma del Hospital Germans Trias i Pujol, así como los resultados al primer año.

#### **Muestra:**

Un total de 27 ojos de 27 pacientes fueron introducidos de forma prospectiva en el estudio, entre octubre de 2011 y enero de 2013. Entre ellos encontramos 16 pseudofáquicos y 11 fáquicos. Las características demográficas se pueden encontrar en la tabla 1 del artículo.

## Resultados

La presión media pasó de  $26.6 \pm 5.2$  mmHg a  $15.3 \pm 5$  mmHg ( $P < 0.001$ ) a los 12 meses de la cirugía, lo que representaba una reducción tensional del 42.5%. También hubo una reducción significativa del número de medicamentos, pasando de 2.5 de media previo a la cirugía a 0,3 de media a los 12 meses ( $P < 0.001$ ).

Respecto a la seguridad, no hubo complicaciones intraoperatorias. De las complicaciones postoperatorias, encontramos Seidel positivo a las 24h en 2 ojos (7.4%), hiphema en 2 ojos (7.4%), desprendimiento de coroides en 1 ojo (3.7%), todos ellos resueltos; y necesidad de inyección adicional de MMC en 4 ojos (14.8%) con una media de 1.5 inyecciones en estos ojos. No se encontró diferencia estadística en la variación de la agudeza visual mejor corregida ( $p=0.507$ ).

Por último, la goniopuntura con láser YAG la realizamos en 12 ojos (44.4%) con una media de 4.3 meses entre la cirugía y la misma. Como complicaciones encontramos un caso de DC que se resolvió sin complicación. La PIO pasó de 19.2 mmHg a 15.5 mmHg de media tras la goniopuntura, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

También analizamos la altura y volumen medio de la ampolla, siendo la altura de  $0.7 \pm 0.1$ mm y el volumen de  $3.9 \pm 1.3$ mm<sup>3</sup>, pero no realizamos correlaciones entre esta y las diferentes variables.<sup>91 100 102 132-140</sup>

# Deep Sclerectomy With a New Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip): 1-Year Outcomes

Jordi Loscos-Arenas, MD, PhD, Angels Parera-Arranz, MD,  
Pau Romera-Romera, MD, Jordi Castellvi-Manent, DUE,  
Antoni Sabala-Llopart, MD, and Julio de la Cámara-Hermoso, MD, PhD

**Purpose:** To report the safety and the effectiveness of deep sclerectomy (DS) with a new nonabsorbable uveoscleral hema implant (Esnoper-Clip) designed to increase trabecular and uveoscleral outflow and to achieve higher intrascleral blebs.

**Materials and Methods:** Twenty-seven eyes of 27 patients with open-angle glaucoma, who underwent DS with an Esnoper-Clip implant, were included in this study. All patients were followed up after 12 months.

**Results:** A significant decrease in intraocular pressure was observed after surgery, changing from a preoperative mean of  $26.6 \pm 5.2$  mm Hg to a postoperative mean of  $15.3 \pm 5$  mm Hg ( $P < 0.001$ ) at 12 months. There was also a significant reduction in the number of glaucoma drugs needed, varying from 2.5 per patient to 0.3 ( $P < 0.001$ ) 1 year after surgery. The main intrascleral lake height and volume at 12 months was  $0.7 \pm 0.1$  mm and  $3.9 \pm 1.3$  mm<sup>3</sup>, respectively. No intraoperative complications occurred. The main postoperative complications were a positive Seidel test result at 24 hours in 2 eyes (7.4%), hyphema in 2 eyes (7.4%), and choroidal detachment in 1 eye (3.7%). All these complications resolved successfully. The need for additional mitomycin-C injections was recorded in 4 eyes (14.8%), twice in 2 of them. Twelve eyes (44.4%) underwent postsurgical Nd:YAG laser goniopuncture with a mean time between surgery and this procedure of 4.3 months. Mean intraocular pressure after Nd:YAG laser goniopuncture decreased from 19.2 to 15.5 mm Hg ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** DS with an uveoscleral hema implant (Esnoper-Clip) is a safe and effective technique for the management of open-angle glaucoma.

**Key Words:** deep sclerectomy, open-angle glaucoma, Esnoper-Clip  
(*J Glaucoma* 2015;24:421–425)

Received for publication July 21, 2014; accepted February 15, 2015.  
From the Department of Ophthalmology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Servicio de Oftalmología, Universitat Autònoma Barcelona, Badalona, Barcelona, Spain.  
AJL Ophthalmics supports the Health Sciences Research Institute “Germans Trias i Pujol” Foundation.

**Disclosure:** The authors declare no conflict of interest  
**Reprints:** Jordi Loscos-Arenas, MD, PhD, Department of Ophthalmology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Servicio de Oftalmología, Universitat Autònoma Barcelona, Carretera de Canyet s/n, Badalona 08916, Barcelona, Spain (e-mail: jordiloscos4@hotmail.com).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

DOI: 10.1097/IJG.0000000000000253

Glaucoma is a complex eye disease which is the second cause of blindness in the world. It consists of the progressive deterioration of the layer of retinal nerve fibers and of the optic nerve, which lead to the appearance of defects in the visual field and of atrophy of the optic nerve. In the majority of cases, this pathology is associated with increased intraocular pressure (IOP) due to the inhibition of correct drainage of the aqueous humor of the eye. The management of glaucoma requires chronic treatment with a spectrum of therapeutic options including drugs, laser treatment, incisional filtration surgery, drainage devices, and surgical implants.

Deep sclerectomy (DS) is a nonpenetrating procedure for the treatment of open-angle glaucoma (OAG). This can be enhanced with intraoperative mitomycin-C (MMC) or with the use of implants designed to avoid secondary collapse by maintaining the space created after removing the deep scleral flap. These devices can be implanted intrasclerally or in the supraciliary space, with a view to facilitating trabecular and uveoscleral outflow. Its implantation in the scleral bed has been more widely practiced, but there are also a few reports of the placement of the implant in the supraciliary space<sup>1,2</sup> which indicate that it may be a promising alternative. It is still unknown whether placing



**FIGURE 1.** The new foldable uveoscleral hema implant (Esnoper-Clip) designed and developed at the Glaucoma Unit of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona (Universitat Autònoma of Barcelona), Spain.



an implant in the supraciliary space produces a higher reduction in IOP than in the scleral space, but the maintenance of both spaces seems to be related to satisfactory IOP control. One problem of supraciliary implantation is that the size of the intrascleral lake could be reduced and this could lead to less IOP reduction.<sup>1</sup> Esnoper-Clip is a new nonreabsorbable foldable hema implant with 2 ft, one for the intrascleral bed and the other for the supraciliary space. Its shape seeks to increase the trabecular and uveoscleral outflow, maintaining both spaces and achieve higher intrascleral blebs. The aim of this study was to evaluate the safety and effectiveness of this implant after a 12-month follow-up and if it could be an alternative to existing implants.

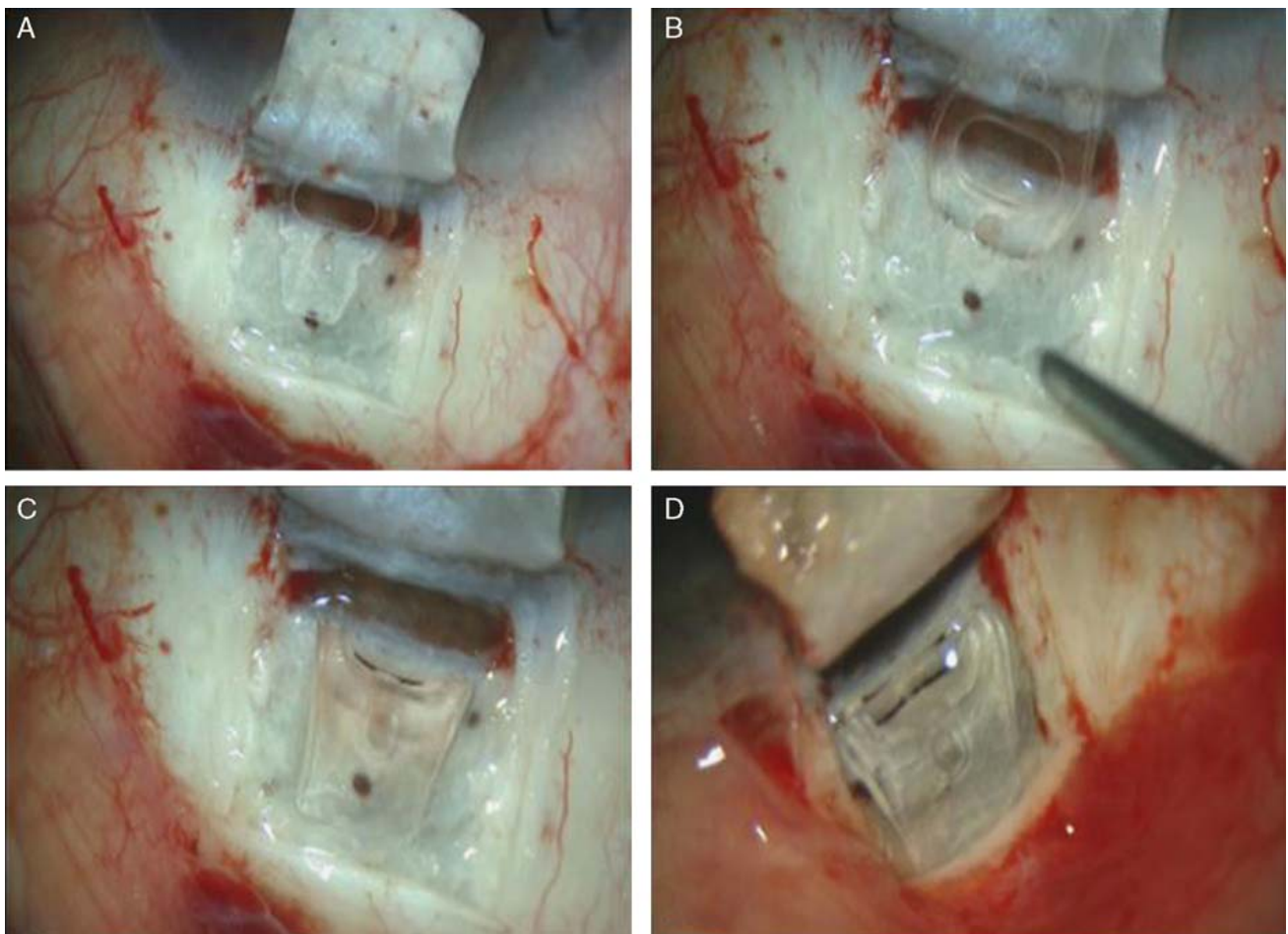
### MATERIALS AND METHODS

The implant used for all patients was the Esnoper-Clip (AJL Ophthalmics, Álava, Spain), a new uveoscleral hema implant developed at the Glaucoma Unit of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona (Universitat Autònoma of Barcelona, Spain). It is a nonreabsorbable

and foldable hema implant (2-hydroxyethyl methacrylate) with 2 ft designed to maintain supraciliary and intrascleral spaces and to achieve higher intrascleral blebs (Fig. 1).

### Patients

This study, to evaluate the safety and effectiveness of Esnoper-Clip implants, involved a prospective analysis of 27 eyes from 27 patients with OAG who underwent DS with an uveoscleral implant (Esnoper-Clip) implant between October 2011 and January 2013 followed up 1 year after surgery. Their surgical history included 16 uneventful phacoemulsifications, performed at least 6 months before surgery. All patients were over 18 years of age and presented with uncontrollable primary or secondary OAG IOP ( $\geq 21$  mm Hg), or were under maximal tolerable medical treatment. They signed the consent form approved by the Department of Ophthalmology of the Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona, Spain) and the study was conducted in accordance with the principles established in the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of the Hospital Germans Trias I Pujol (Barcelona, Spain). Exclusion criteria were prior



**FIGURE 2.** Surgical technique. A, Superficial scleral flap ( $5 \times 5$  mm<sup>2</sup>) of one third of the scleral depth, reaching 2 mm of clear cornea. B, Deep  $4 \times 4$  mm<sup>2</sup> scleral flap is dissected and removed, and Schlemm canal was deroofed with a capsulorhexis forceps. The implant has 2 plates; one was placed in a full-thickness suprachoroidal bag 2 mm behind the scleral spur. C, After folding the implant the other foot was placed into the intrascleral lake. It can be fixed without suturing because it has 2 lateral notches that do not allow anterior displacement. D, To achieve higher intrascleral blebs, an intrascleral pocket was created at the posterior limit of the intrascleral bed to fix the posterior edge of the implant, thereby helping to keep the scleral lips apart.

antiglaucoma surgery, or any other surgery which could have affected the conjunctiva in the region of the intervention, including cataract surgery 6 months before the present intervention, moderate or severe diabetic retinopathy, and other causes of ocular neovascularization. We also excluded glaucoma patients with a high risk of failure, that is those presenting with neovascularization, aphakia, inflammation, juvenile cases, and cases of posttrauma and postsurgery glaucoma.

In the preoperative assessment, patients underwent a complete examination including best-corrected visual acuity (BCVA) on a decimal scale, biomicroscopy, Goldmann tonometry, pachymetry (UP-1000; Nidek, Japan) gonioscopy, funduscopy, and the glaucoma therapy was recorded.

Follow-up visits were scheduled at 24 hours, 1, 3, 6, and 12 months after surgery, and included BCVA, slit-lamp examination, tonometry, gonioscopy, and funduscopy. Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) (Visante OCT; Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) which provides an objective method to assess the anterior segment of the eye and the surgical area, was performed at months 1, 3, 6, and 12, to the intrascleral bleb height at 90 and 180 degrees and the highest was chosen. To determinate the volume of the intrascleral lake, the semiellipsoid has been considered to be the most similar geometric shape. We calculated its value from the height (*H*), the vertical diameter or length (*L*), and the horizontal diameter or width (*W*) using the formula  $Volume = 1/6 \times \pi \times H \times L \times W$ . AS-OCT measurements and analysis were performed by the same investigator (J.C.M.).

**Surgical Technique**

All surgical operations were performed by the same surgeon (J.L.A.). A superior 4/0 nylon traction suture was passed through the superior cornea and a fornix-based conjunctival flap was dissected (Fig. 2A), followed by cauterization of bleeding vessels and dissection of the superficial scleral flap (5 × 5 mm<sup>2</sup>) of one third of the scleral depth, extending 2 mm into clear cornea. Afterwards, a MMC impregnated sheet was laid between the scleral flap and the remaining sclera as well as over the flap, and left there for 2 minutes and then irrigated thoroughly with balanced salt solution. Subsequently, a deeper 4 × 4 mm<sup>2</sup> scleral flap was dissected and removed, and Schlemm canal was deroofed with a capsulorhexis forceps. The implant has 2 plates; 1 was placed in a full-thickness suprachoroidal bag 2 mm behind the scleral spur, after the technique firstly described by Muñoz<sup>1</sup> (Fig. 2B). After folding the implant the other foot was placed into the intrascleral lake (Fig. 2C). It can be fixed without suturing because it has 2 lateral notches that do not allow anterior displacement. To achieve higher intrascleral blebs, an intrascleral pocket was created at the posterior limit of the intrascleral bed to fix the posterior edge of the implant, thereby helping to keep the scleral lips apart (Fig. 2D). No suture or a loose one, was used for the superficial scleral flap and the conjunctiva was sutured with a nylon 10/0. Postoperative treatment consisted of topical ofloxacin (Exocin; Alcon Cusí SA, El Masnou, Barcelona, Spain) 4 times a day during 1 week and prednisolone acetate (10 mg/mL) (Predforte; Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Ireland) 6 times a day, the latter in a descending dosage over 6 weeks. Goniotomy with the YAG laser (Visulas YAG III Combi; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) was performed when percolation of aqueous humor was considered insufficient.

**Statistical Analysis**

Statistical analyses were performed using SPSS software for Windows (version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL). All data were reported as means with SD. The differences in continuous variables before and after surgery were compared statistically using the nonparametric Friedman test. Differences in presurgery IOP values and those measured at each follow-up were analyzed using the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. Probability values <0.05 were considered to be statistically significant.

**RESULTS**

Demographics and characteristics of patients included in this study are shown in Table 1. Mean preoperative IOP was 26.6 ± 5.2 mm Hg. Twelve months later, we found a statistically significant reduction in IOP which had reached a mean of 15.3 ± 5 mm Hg (*P* < 0.001). This change represents a 42.5% reduction in IOP reduction (Table 2). There was also a statistically significant reduction in the number of medications after surgery, starting with a mean of 2.5 and arriving at 0.3 at the end of the study (*P* < 0.001) (Fig. 3). The most common type of glaucoma that was included in the study was primary open-angle glaucoma (88.9% of patients). The mean volume and height of the intrascleral bleb 12 months after surgery were 3.9 ± 1.3 mm<sup>3</sup> and 0.7 ± 0.1 mm, respectively (Fig. 3).

No intraoperative complications occurred. The main postoperative complications were Seidel at 24 hours in 2 eyes (7.4%), hyphema in 2 eyes (7.4%), choroidal detachment in 1 eye (3.7%), all of which resolved successfully and the need for additional MMC injections in 4 eyes (14.8%) (in 2 eyes, on 2 occasions). No statistically significant variation was found between preoperative and postoperative BCVA (*P* = 0.507). Twelve eyes (44.4%) underwent post-surgical Nd:YAG goniotomy (Nd:YAG GP) with a mean time between surgery and this procedure of 4.3

**TABLE 1.** Clinical and Demographic Characteristics of Patients Included in the Study

Age (y ± SD)	71.7 ± 7.1
Sex [n (%)]	
Male	11 (40.74)
Female	16 (59.26)
Eyes [n (%)]	
Right	15 (55.56)
Left	12 (44.44)
Phakic [n (%)]	11 (40.76)
Pseudophakic [n (%)]	16 (59.24)
Type of glaucoma [n (%)]	
NTG	1 (3.70)
POAG	24 (88.89)
PSXG	2 (7.41)
Pachymetry (µm ± SD)	533.2 ± 32.8
BCVA (decimal ± SD)	
Preoperative	0.67 ± 0.25
Postoperative	0.78 ± 0.19
Preoperative IOP (mm Hg ± SD)	
Preoperative	26.6 ± 5.2
Postoperative	15.3 ± 5.0
Medications (n ± SD)	
Preoperative	2.52 ± 0.89
Postoperative	0.26 ± 0.69

BCVA indicates best-corrected visual acuity; IOP, intraocular pressure; NTG, normal tension glaucoma; POAG, primary open-angle glaucoma; PSXG, pseudoexfoliative glaucoma.

**TABLE 2.** Intraocular Pressure Evolution and Numbers of Medications

	Preoperative	24 H	1 Mo	3 Mo	6 Mo	12 Mo
Intraocular pressure (mm Hg ± SD)	26.6 ± 5.2	7.3 ± 8.1	14.2 ± 6.5	12.7 ± 4.5	15.3 ± 4.6	15.3 ± 5.0
No. drugs (n ± SD)	2.52 ± 0.89	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.16 ± 0.62	0.26 ± 0.69
Goniopuncture (%)	—	0	3.7	18.5	25.9	44.4

months. Complications related to goniopuncture were limited to choroidal detachment in 1 eye that resolved uneventfully. In this case, IOP dropped from 20 to 2 mm Hg. The mean IOP after Nd:YAG GP decreased from 19.2 to 15.5 mm Hg ( $P < 0.001$ ).

**DISCUSSION**

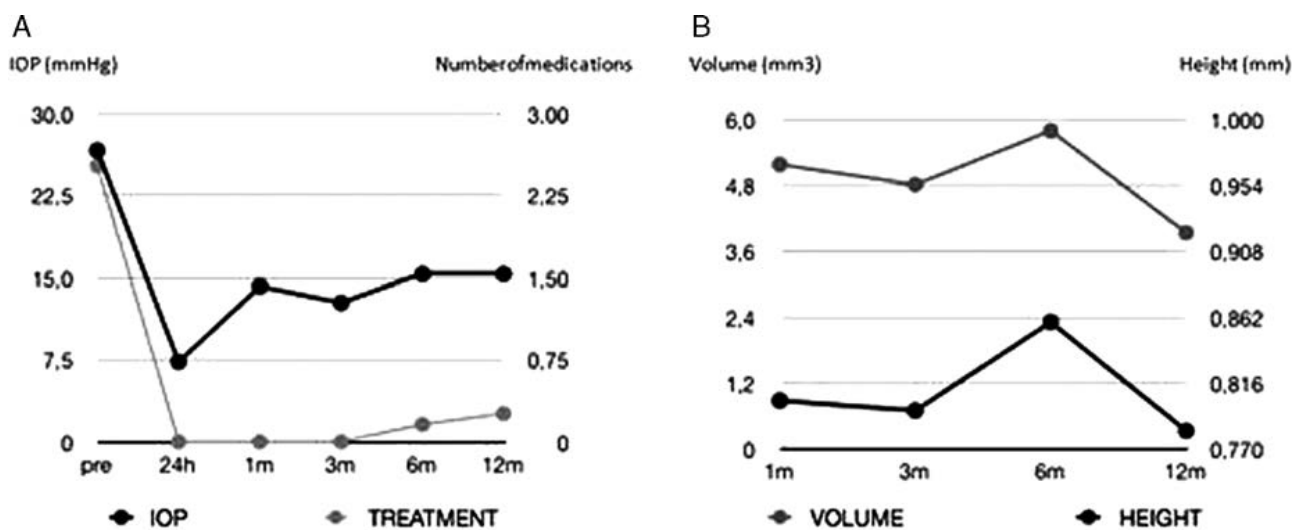
DS with a supraciliary implant is an alternative that has been shown to be safe and effective with different types of implants.<sup>1,2</sup> The main problem with this class of implants is that they are not specifically designed for this space, and so their effectiveness can be limited. The intrascleral lake can lose height or even collapse over time and probably lose efficacy, because intrascleral bleb height plays an important role in lowering IOP.<sup>3-5</sup> In contrast, intrascleral implants do not facilitate uveoscleral outflow as well as supraciliary implants.

Reports of supraciliary implantation are somewhat scarce and until now no studies with ultrasound biomicroscopy (UBM) or AS-OCT have been published. Muñoz<sup>1</sup> reported isolated DS and Bonilla et al<sup>2</sup> described phaco-DS resulting in IOP reductions from 26.4 ± 6.9 to 14 ± 3.3 mm Hg and 23 ± 5 to 18 ± 3 mm Hg, respectively, after 1 year. In these series, the number of medications was reduced from 2.8 to 0.3 and from 2.5 to 0.7, respectively. In our series, IOP decreased from 26.6 to 15.3 mm Hg and the number of drugs to be taken was reduced from 2.5 to 0.26 at 12 months. The incidence of complications is similar to that associated with intrascleral or supraciliary implantation described by other authors. We can conclude that the present technique has no more additional complications for DS than other alternatives.

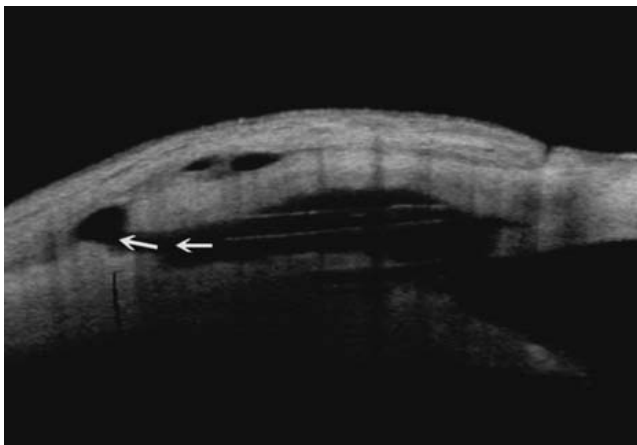
The importance and significance of the intrascleral and suprachoroidal spaces is a controversial issue, but currently it is widely accepted that both are good prognostic factors, but not the ones. This controversy may be due to discrepancies in findings using AS-OCT or UBM. UBM measurements have limited resolution and with AS-OCT, it is very difficult to determine the presence or absence of uveoscleral outflow.

Mavrakanas et al<sup>3</sup> and Fernandez-Buenaga et al<sup>4</sup> using AS-OCT, Perez-Rico without impant and Marchini et al<sup>5</sup> using UBM reported a positive inverse correlation between postoperative IOP and intrascleral bleb height. Mavrakanas et al<sup>3</sup> only investigated eyes having DS with a collagen implant and postoperatively clinically flat blebs, whereas Fernández-Buenaga et al<sup>4</sup> investigated a heterogeneous group of eyes after DS using 3 different implants (Aquaflow, Esnoper, SK-Gel). Both authors found bleb heights between 0.58 and 0.65 mm, respectively, and found a significant correlation between height and IOP with Esnoper and Aquaflow implants. Here, we have not studied the correlation between IOP and intrascleral volume or height, but we did calculate the mean median bleb height (0.78 ± 0.1 mm) and volume (3.9 ± 1.3 mm<sup>3</sup>) 12 months after operation. These values in volume ( $P = 0.706$ ) or height ( $P = 0.586$ ) were not significantly different to those before operation.

Another point to be considered is that the shape of our implant tries to keep the sclera lips apart, thereby facilitating transcleral outflow (Fig. 4). This could decrease the height and volume of the intrascleral lake but in contrast, transcleral outflow represents a link between the intrascleral lake and the conjunctival filtering blebs and it had been found with UBM<sup>6</sup> to be a positive prognostic factor. Perez-Rico et al<sup>5</sup> using AS-OCT reported transcleral outflow to be a positive factor in 89.4% of eyes, 5 years after DS



**FIGURE 3.** A, Mean changes in intraocular pressure (IOP) and number of medications (treatment). B, Mean changes in volume and height of the intrascleral lake.



**FIGURE 4.** Anterior segment optical coherence tomography. The intrascleral lake and supraciliary space after the implantation with transcleral outflow (arrows) can be observed.

without implant. This finding brings into question the mandatory use of implants in DS. The same author reported the association between lower IOP and maximum anteroposterior length, height, and intrascleral volume.

It had been published, in studies with UBM, as the tissue heals with scarring occupying the intrascleral lake<sup>6</sup> over time in almost 10% of eyes with<sup>7</sup> or without implants.<sup>8</sup> Using AS-OCT in eyes which have undergone DS without implant, the presence of the intrascleral lake had been revealed in 100% of the eyes after 5 years.<sup>5</sup> Discrepancies in these results are probably related to the trabeculo-Descemet membrane (TDM) thickness and to the fact that if there is insufficient peeling of the inner wall of Schlemm canal, enough outflow will not be achieved to maintain the intrascleral lake.

Uveoscleral outflow in different series has a prevalence from 7% to 60%.<sup>9,10</sup> However, these series are hardly comparable because they used different implants with varying follow-up times. Using UBM<sup>7,11</sup> it has been found that eyes with suprachoroidal filtration have lower IOP than those without suprachoroidal filtration, whereas other authors<sup>8</sup> could find no evidence of suprachoroidal filtration in any case, 1 year after surgery. Ravinet et al<sup>12</sup> also found a similar rate of IOP and postoperative treatments in eyes with or without hypochoic areas after DS with T-Flux and Healon GV. Supraciliary implantation probably favors either a ciliary body detachment with subsequent decrease in aqueous production, or choroidal resorption leading to low postoperative IOP. Although it seems logical to think that this could encourage late chronic ocular hypotony, there is no evidence of this in the literature or in the present series. Nevertheless, it should not be forgotten that young myopics are probably more likely to suffer from hypotony with supraciliary implantation.

The reported incidence of goniopuncture varies drastically from 4.7% to 63%. This wide variation is likely due to the application of different criteria, implants, and IOP

targets. The type of implant is likely a very significant factor in Nd:YAG GP as some implants may enhance more fibrosis over the TDM, or displacement above the TDM. This new device which we report here has 2 lateral notches that prevent this from happening, and even in cases in which it does not remain fixed in the suprachoroidal bag, its shape does not collapse the TDM which remains always free without any filtration limitations.

On the basis of the present findings, the uveoscleral implant (Esnoper-Clip) can be considered to be a promising alternative because it ensures the maintenance of both spaces helping to avoid collapse over time. Further clinical trials with long-term follow-up and a larger numbers of patients will be needed to assess the effectiveness of this new uveoscleral implant, the morphology of the surgical area, the real relevance of the intrascleral lake characteristics, and their correlation with reduced IOP.

## REFERENCES

1. Muñoz G. Nonstitch suprachoroidal technique for T-flux<sup>®</sup> implantation in deep sclerectomy. *J Glaucoma*. 2009;18:262–264.
2. Bonilla R, Loscos J, Valldeperas X, et al. Supraciliary hema implant in combined deep sclerectomy and phacoemulsification: one year results. *Open Ophthalmol J*. 2012;6:59–62.
3. Mavranakos N, Mendrinou E, Shaarawy T. Postoperative IOP is related to intrascleral bleb height in eyes with clinically flat blebs following deep sclerectomy with collagen implant and mitomycin. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:410–413.
4. Fernández-Buenaga R, Rebolledo G, Casas-Llera P, et al. A comparison of intrascleral bleb height by anterior segment OCT using three different implants in deep sclerectomy. *Eye (Lond)*. 2012;26:552–556.
5. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortiz C, Moreno-Salgueiro A, et al. 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:e86–e90.
6. Marchini G, Marraffa M, Brunelli C, et al. Ultrasound biomicroscopy and intraocular-pressure-lowering mechanisms of deep sclerectomy with reticulated hyaluronic acid implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:507–517.
7. Kazakova D, Roters S, Schnyder CC, et al. Ultrasound biomicroscopy images: long-term results after deep sclerectomy with collagen implant. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;40:918–923.
8. Khairy HA, Atta HR, Green FD, et al. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy. *Eye (Lond)*. 2005;19:555–560.
9. Chiou AG, Mermoud A, Underdahl JP, et al. An ultrasound biomicroscopic study of eyes after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology*. 1998;105:746–750.
10. Contreras I, Noval S, Muñoz-Negrete FJ, et al. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2006;81:445–450.
11. Cabrejas L, Rebolledo G, Muñoz-Negrete FJ, et al. An ultrasound biomicroscopy study of filtering blebs after deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Eur J Ophthalmol*. 2010;22:391–399.
12. Ravinet E, Bovey E, Mermoud A. T-Flux<sup>®</sup> implant versus Healon<sup>®</sup> GV in deep sclerectomy. *J Glaucoma*. 2004;13:46–50.



## 6.2 Segundo artículo

### **Two-year Results After Deep Sclerectomy With Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip®): Surgical Area Analysis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography**

*Resultados a dos años tras EPNP con implante uveoescleral y análisis del área quirúrgica usando Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior*

Publicado en el **Journal of Glaucoma**, volumen 26, Número 10, octubre 2017

*ISSN: 1057-0829; Online ISSN: 1536-481X; Impact Factor: 2.102*

Tras el primer artículo en el que valoramos los resultados tensionales al año de la cirugía, viendo la seguridad y efectividad de esta nueva técnica, en este segundo artículo nos centramos en los resultados a los dos años con un mayor número de pacientes, y adjuntamos un análisis cuantitativo y cualitativo de la ampolla conjuntival mediante OCT-SA.

#### **Muestra**

Incluimos 41 ojos de 41 pacientes, todos ellos caucásicos, seguidos durante un mínimo de 12 meses y en 36 ojos durante 24 meses (87.8%). Entre ellos, 31 eran fáquicos y 10 pseudofáquicos; y se realizó cirugía combinada con facoemulsificación en 16 casos. Otros datos demográficos se pueden encontrar en la tabla 1 del artículo.

## Resultados

La PIO pasó de  $27.3 \pm 6.3$  mmHg en el preoperatorio con  $2.54 \pm 0.78$  medicamentos antihipertensivos de media, a  $15.3 \pm 5.2$  mmHg a los 24 meses de la cirugía, con  $0.36 \pm 0.76$  fármacos de media ( $P < 0.0001$  en ambos casos). No encontramos diferencias entre las cirugías de EPNP y las combinadas con facoemulsificación excepto a las 24 horas postquirúrgicas ( $P = 0.004$ ). El éxito absoluto a los 24 meses fue del 61.1%, definido como pacientes con PIO inferiores o iguales a 18 mmHg sin adición de medicación antiglaucomatosa. La AV mejor corregida no cambió significativamente en la EPNP, mientras que en las cirugías combinadas con cataratas mejoró, pasando de 0,53 a 0,75 ( $P = 0,034$ ) (medido mediante optotipo de Snellen). De complicaciones postoperatorias encontramos Seidel en 4 ojos (10.3%), hiphema en 3 ojos (7.7%), y DC en 1 ojo (2.6%), todos ellos resueltos con éxito a las pocas semanas de la cirugía.

En el análisis con OCT-SA realizado al mes, a los 12 y 24 meses, observamos el espacio intraescleral en todos los casos. La media de la altura del espacio intraescleral fue de  $0.77 \pm 0.19$  mm al mes,  $0.78 \pm 0.22$  mm a los 12 y  $0.78 \pm 0.22$  mm a los 24 meses, no siendo una diferencia significativa estadísticamente. Observamos una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la altura del espacio intraescleral y la PIO al mes y a los 12 meses ( $r = +0.496$ ;  $P = 0.006$  y  $r = +0.410$ ;  $P = 0.026$ , respectivamente), lo que significa que ***a mayor PIO, mayor espacio intraescleral***. Otros parámetros analizados aparecen en la tabla 3 del artículo. Encontramos una asociación estadística entre la no uniformidad de la señal a nivel de la ampolla con una menor PIO (al mes y a los 24 meses correlacionándolo con la PIO de los 24 meses) y una asociación entre la presencia de microquistes conjuntivales con una menor PIO (a los 12 y 24 meses correlacionándolo con la PIO de los 24 meses).<sup>88 100 103 108 111 114 129 132-134 141-159</sup>

# Two-year Results After Deep Sclerectomy With Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip): Surgical Area Analysis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography

*Pau Romera-Romero, MD, Jordi Loscos-Arenas, MD, PhD, Aina Moll-Udina, MD, Nevena Romanic-Bubalo, MD, Jordi Castellvi-Manent, OD, and Xavier Valldeperas, MD, PhD, FEBO*

**Purpose:** To report 2-year results of deep sclerectomy (DS) with mitomycin C and the uveoscleral implant Esnoper-Clip (AJL Ophthalmics, Álava, Spain), a nonabsorbable hema implant, and the morphologic analysis of the surgical area with anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT).

**Materials and Methods:** In total, 41 eyes of 41 patients with medically uncontrolled open angle glaucoma who underwent DS with the uveoscleral implant were included in this prospective interventional study. Patients were recruited and selected sequentially. All patients were followed at least for 12 months and 36 of them for 24 months. Absolute success was defined as intraocular pressure (IOP)  $\leq 18$  mm Hg and  $\geq 20\%$  of IOP reduction without topical medication. Relative success was defined with the same criteria but with the addition of any antihypertensive medication. Primary outcomes were IOP decrease in the postoperative stage. Secondary outcomes were number of medication, best-corrected visual acuity changes, rate of goniotomy, needle revision, and AS-OCT analysis of the bleb area. AS-OCT analysis, using Visante OCT, was performed at 1, 12, and 24 months.

**Results:** Absolute success rate was 68.3% at 12 months and 61.1% at 2 years. Relative success was 78.0% and 71.4%, at 12 and 24 months, respectively. A significant IOP decrease was observed, from  $27.3 \pm 6.3$  to  $14.9 \pm 4.4$  mm Hg at 12 months and  $15.3 \pm 5.2$  mm Hg at 24 months ( $P < 0.001$ ). There was also a significant reduction in the number of medications, dropping from a mean of 2.5 to 0.28 one year and 0.36 two years after the surgery ( $P < 0.001$ ). Main postoperative complications were transient: 4 eyes with seidel phenomenon at 24 hours (10.3%), 3 hyphema (7.7%), and 1 choroidal detachment (2.6%). Mean intrascleral space height, measured by AS-OCT, was 0.78 mm and it showed a significant positive correlation with IOP at 12 months. Neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser goniotomy was performed in 25 eyes (61%) at 12 months and in 27 (66.8%) by 24 months.

**Conclusions:** DS with the uveoscleral implant is a safe and effective procedure to lower IOP in open angle glaucoma patients. IOP reduction is maintained over 2 years and is correlated to the postoperative height of the intrascleral bleb. Supraciliary implantation reduces intrascleral lake dependency, being a simultaneous drainage alternative to the subconjunctival pathway.

**Key Words:** ophthalmology, glaucoma, deep sclerectomy, uveoscleral implant, nonpenetrating glaucoma surgery, anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT

(*J Glaucoma* 2017;26:929–935)

Open angle glaucoma (OAG) is a progressive optic neuropathy that leads to blindness in its final stage. Lowering intraocular pressure (IOP) is the only proven intervention to arrest the disease progression.<sup>1</sup> A surgical approach is indicated when medical or laser therapy is unable to sufficiently decrease the rate of visual field loss in these patients. Trabeculectomy is the most commonly performed surgical procedure although deep sclerectomy (DS) is a safe and effective option.<sup>2–14</sup> The use of spacer implants, to avoid future collapse of the intrascleral space, may improve the long-term success of DS.<sup>2,6–9</sup> Some authors have reported better outcomes placing these devices in the intrascleral space<sup>8,11</sup> and some others in the supraciliary<sup>13,14</sup> space. Other authors, though, could not find any benefit after using these devices.<sup>8,12</sup>

Esnoper-Clip (AJL Ophthalmics, Álava, Spain) (EC) is a nonabsorbable foldable hema (2-hydroxyethyl methacrylate) uveoscleral implant developed by our group at the Glaucoma Unit of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain). AJL Ophthalmic (Alava, Spain) supports the Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol (IGTP). It has been designed with 2 footplates (Fig. 1): one placed in the intrascleral space and the other in the supraciliary space. The shape of the device has been designed to maintain the patency of both spaces and the aqueous humor outflow in the long postoperative period. We have previously published the first-year results after DS with EC.<sup>15</sup> In this study we report the 2-year results of this technique and the morphologic evaluation of the bleb area using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT).<sup>15–30</sup>

## MATERIALS AND METHODS

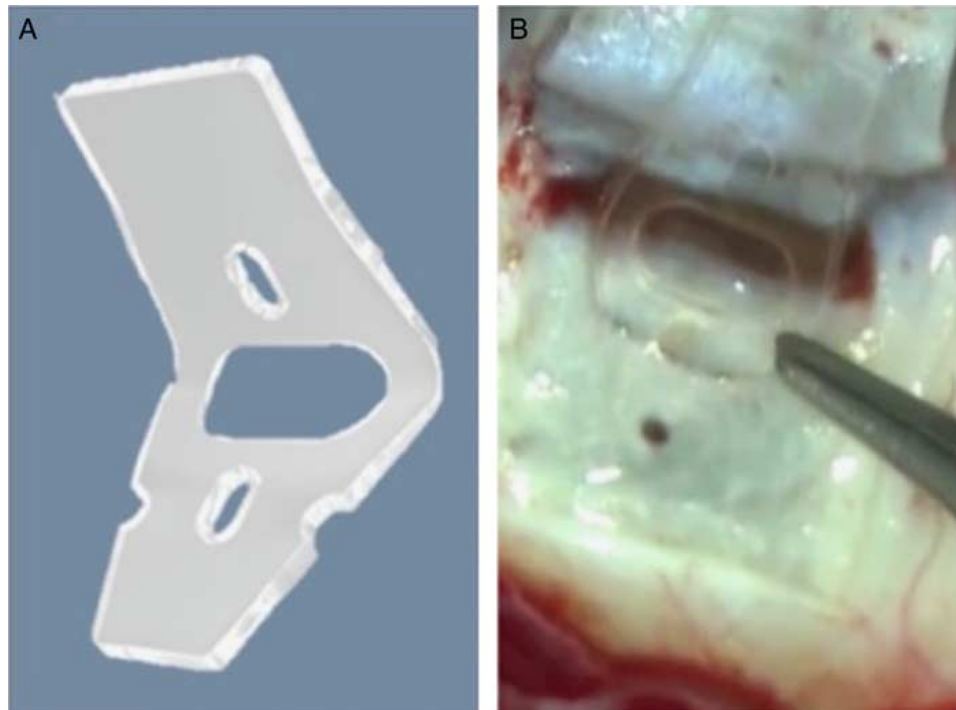
Patients with OAG, with uncontrolled IOP after standardized maximum antihypertensive medications were prospectively enrolled in this study. Patients were selected sequentially. Exclusion criteria were any previous glaucoma surgery, cataract surgery in the previous 6 months before inclusion, moderate or severe diabetic retinopathy, any

Received for publication April 19, 2017; accepted July 22, 2017.  
From the Ophthalmology department, carretera de Canyet, S/N, 08916 Badalona, Barcelona, Spain.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.  
Reprints: Pau Romera-Romero, MD, “Carrer Pompeu Fabra num 10, 2º 7ª, Cornellà de Llobregat, 08940, Barcelona, Spain” for “Ophthalmology department, carretera de Canyet, S/N, 08916 Badalona, Barcelona, Spain”, (e-mail: romera.pau@gmail.com).

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.  
DOI: 10.1097/IJG.0000000000000756





**FIGURE 1.** A, Esnoper-Clip uveoscleral implant. B, One plate is placed in the supraciliary space and the other in the intrascleral space, without folding. The plate with 2 notches (small one) is placed in the supraciliary space. Figure 1 can be viewed in color online at [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com).

cause of ocular neovascularization, juvenile glaucoma, aphakia, ocular inflammation, and traumatic glaucoma.

The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Informed consent form was discussed and signed by all the patients. This study is part of a doctoral thesis in the Department of Surgery of Universitat Autònoma de Barcelona.

### Ophthalmologic Examinations

All patients underwent DS with the nonabsorbable uveoscleral implant using the technique previously described by our group.<sup>15</sup> All surgeries were performed by the same surgeon (J.L.-A.). Mitomycin C (MMC) was used in a 0.2 mg/mL concentration for 2 minutes after superficial flap dissection. Postoperative treatment consisted of topical ofloxacin (Exocin; Alcon Cusi SA, El Masnou, Barcelona, Spain) 4 times a day for 1 week and prednisolone acetate (10 mg/mL) (Predforte; Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Ireland) 6 times a day, tapered over 6 weeks. Bleb needle revision with MMC (0.2 mg/mL) was performed when subconjunctival scarring was observed by the investigator and goniotomy (GP) with YAG laser (Visulas YAG III Combi; Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) was performed when aqueous humor outflow through the trabeculodescemet membrane was considered insufficient and target IOP was not reached.

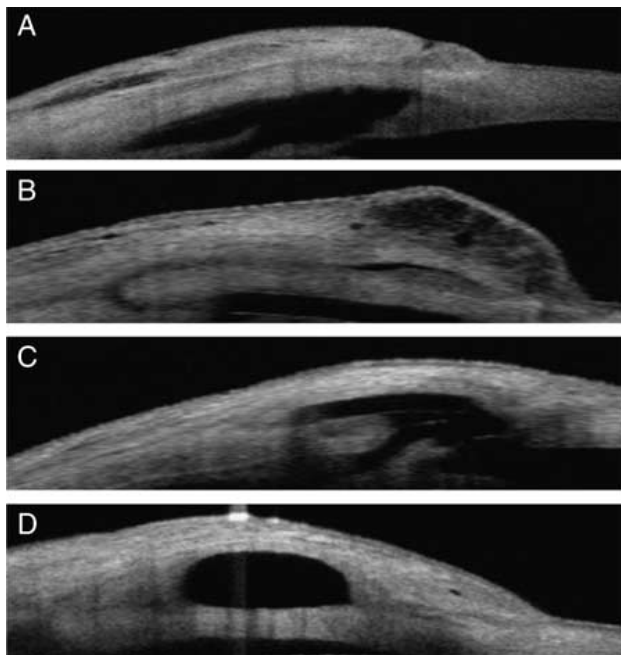
Best-corrected visual acuity (BCVA) on a decimal scale, pachymetry (UP-1000; Nidek, Gamagori, Japan), Goldmann tonometry, gonioscopy, fundus examination, and topical medication were recorded in all visits. Visits were scheduled 24 hours, 1, 3, 6, 12, and 24 months after the surgery and data were obtained at all these time frames. Postoperative IOP is shown as a total and percentual

decrease. Primary outcomes were IOP decrease in the postoperative stage. Absolute success was defined as  $IOP \leq 18$  mm Hg and  $\geq 20\%$  of IOP reduction without topical medication. Relative success was defined with the same criteria of an absolute success but with the addition of any antihypertensive medication and its results are also shown. Secondary outcomes were number of medication, BCVA changes, rate of GP, needle revision, and AS-OCT analysis of the bleb area. GP and bleb needle revision were not considered as postoperative failure.

### Postoperative Morphologic Bleb Examination

AS-OCT (Visante, Carl Zeiss Meditec) was used to analyze the surgical area and subconjunctival blebs, 1, 12, and 24 months after the intervention. Patients were asked to look downwards and the upper eyelid was retracted to expose the superior bulbar conjunctiva. Between 1 to 3 scans were performed and the highest intrascleral bleb height was selected and measured with the calliper provided by the proprietary software. All scans were analyzed by the same ophthalmologist (P.R.-R.) in a blind manner.

Conjunctival blebs were classified as diffuse, cystic, flat, or encapsulated (Fig. 2) according to the classification described by Leung et al.<sup>19</sup> Conjunctival blebs were also divided into uniform or multiform, when multiple layers or areas of hyporeflexivity were observed. Furthermore, the presence of microcysts (small hyporeflexive areas in the subconjunctival space), subconjunctival or suprascleral hyper or hyporeflexivity (compared with normal sclera), and the visualization of the supraciliary space (a thin hyporeflexive line between the choroid and the sclera) were registered (Fig. 3). Aqueous humor circulation through the scleral flap reaching the subconjunctival space, defined as transcleral outflow, was also recorded.



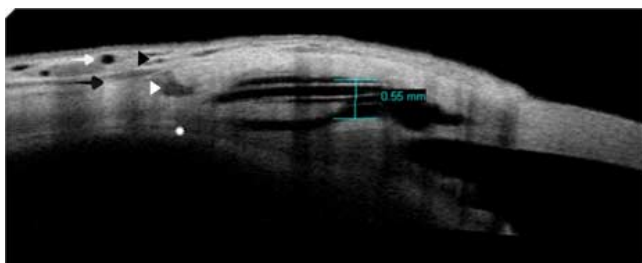
**FIGURE 2.** Examples of bleb patterns found in our patients: diffuse (A), cystic (B), flat (C), encapsulated (D).

**Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL). All data were reported as means with SD. Saphiro-Wilk test was used to test the normality of continues variables. The differences in continuous variables (change in IOP) were analyzed with analysis of variance test and the nonparametric Friedman test. The probability of complete success was analyzed by Kaplan-Meier survival curves. The Pearson correlation was used to assess the relationship between IOP and intrascleral space height. The Mann-Whitney *U* and Kruskal-Wallis test were used to compare categorical AS-OCT findings and IOP. Probability values <0.05 were considered to be statistically significant.

**RESULTS**

In total, 41 eyes of 41 patients were included in this study. All patients were followed for at least 12 months and 36 of them (87.8%) for 2 years. Demographic data are



**FIGURE 3.** Bleb height (mm). Microcysts (white arrow) are seen and low subconjunctival and suprascleral intensity (black arrowhead and black arrow, respectively) with a multiform bleb pattern. Also, it is possible to identify the 2 plates of the implant, a longer one superiorly in the intrascleral space and the lower and shorter that is introduced in the supraciliary area, and a transcleral outflow (with arrowhead) and suprachoroidal flow (white dot). Figure 3 can be viewed in color online at [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com).

shown in Table 1. Sixteen surgeries (39%) were combined with phacoemulsification. No surgical complications were observed in any procedure.

BCVA changed after DS from 0.72 to 0.74 (decimal Snellen chart) at 12 months ( $P=0.64$ ) and 0.72 at 24 months ( $P=0.97$ ). When cataract surgery was combined with DS, BCVA changed from 0.53 to 0.75 at 12 months ( $P=0.034$ ) and 0.64 at 24 months ( $P=0.37$ ). Main postoperative complications were: Seidel phenomenon at 24 hours in 4 eyes (10.3%), hyphema in 3 eyes (7.7%), and choroidal detachment in 1 eye (2.6%). All complications had a successful resolution.

IOP was significantly reduced after surgery compared with baseline in all assessments ( $P<0.0001$ ). Mean IOP dropped from  $27.3 \pm 6.3$  to  $7.8 \pm 7.2$  mm Hg at 24 hours,  $14.5 \pm 6.6$  mm Hg at 1 month,  $14.3 \pm 4.4$  mm Hg at 3 months,  $15.8 \pm 4.0$  mm Hg at 6 months,  $14.9 \pm 4.4$  mm Hg at 12 months, and  $15.3 \pm 5.2$  mm Hg at 24 months. We did not find significant differences in IOP outcomes or in the number of postoperative medications when we compared simple DS procedures with combined DS with phacoemulsification in any of the time frames during the 2-year follow-up, except for the immediate postoperative assessment at 24 hours, that could be explained by retained viscoelastic or different postoperative inflammation rates ( $P=0.004$ , Mann-Whitney *U*). The number of antihypertensive topical medications varied from  $2.54 \pm 0.78$  to  $0.03 \pm 0.16$  at 6 months,  $0.28 \pm 0.68$  at 12 months and  $0.36 \pm 0.76$  at 24 months ( $P<0.0001$  in all visits). Percentage of patients using medication was 17.1% at 12 months and 22.2% at 24 months (Table 2 and Fig. 4).

Absolute success rate was 68.3% at 12 months and 61.1% at 2 years (Fig. 5). Relative success was 78% and 71.4%, at 12 and 24 months, respectively. Neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser GP was performed in 25 eyes (61%) at 12 months and in 27 (66.8%) by 24 months. Needle revision rate was 22.5% and 27.7%, at 12 and 24 months, respectively.

**AS-OCT Morphology Analysis**

AS-OCT was performed at 1, 12, and 24 months. Intrascleral space was detected in all patients. Mean intrascleral height was  $0.77 \pm 0.19$  mm at 1 month,  $0.78 \pm 0.22$  mm at 12 months, and  $0.78 \pm 0.22$  mm at 24 months ( $P=0.68$ ). We found a statistically significant positive correlation between IOP and intrascleral height at 1 month and 12 months ( $r=+0.496$ ;  $P=0.006$  and  $r=+0.410$ ;  $P=0.026$ , respectively), but not at 24 months ( $r=+0.08$ ;  $P=0.72$ ) showing that higher IOP was associated with higher intrascleral space in our group of patients.

Supraciliary space was observed in 16 (53%), 20 (64%), and 9 (37%) eyes at 1, 12, and 24 months, respectively. Transcleral outflow was seen in 21 (70%), 18 (58%), and 7 (29%) eyes at the same timepoints, respectively. Table 3 shows other bleb area parameters compared with mean postoperative IOP at 1, 12, and 24 months. Table 4 shows the statistically significant results comparing bleb analysis parameters reported at 1, 12, and 24 months with IOP at 1, 12, and 24 months, respectively.

**DISCUSSION**

DS with the uveoscleral implant (EC) is a safe and effective therapeutical option for the management of OAG. In our study, this surgical technique resulted in a 40% decrease in IOP, sustained over 2 years, and a 61.1% absolute

**TABLE 1.** Patient Demographics

No. eyes	41
Mean age (years ± SD)	71 ± 7.6
Sex (male/female)	22/19
Race: white	100%
Type of glaucoma (no. eyes)	
Primary open angle glaucoma	32
Pigmentary dispersion glaucoma	1
Pseudoexfoliation glaucoma	5
Myopic glaucoma	1
Corticoid-related glaucoma	1
Normal tension glaucoma	1
Lens status (no. eyes)	
Phakic	31
Pseudophakic	10
Surgery (no. eyes)	
DS	25
DS+phacoemulsification	16
Preoperative IOP (mean ± SD) (mm Hg)	27.3 ± 6.3
Preoperative medications (mean ± SD)	2.5 ± 0.8
Preoperative VA (Snellen, mean ± SD)	0.65 ± 0.23
VA 12 mo after DS (mean ± SD)	0.75 ± 0.26
Pachymetry (mean ± SD) (µm)	533 ± 35

DS indicates deep sclerectomy; IOP, intraocular pressure; VA, visual acuity.

success at 24 months. Our results are in concordance to previous publications on DS.<sup>2-14,31</sup> Mermoud et al<sup>2</sup> and Shaarawy et al<sup>8</sup> had an absolute success rate, at 24 months using a collagen implant, of 69% and 63.4%, respectively, but they defined success as IOP < 21 mm Hg. Anand<sup>4</sup> reported a 75.9% success rate at 24 months with the same threshold and with hyaluronic acid implant (SKGEL, Corneal Inc., France) and MMC. The number of postoperative medications to lower IOP in our study was quite low, being 0.28 and 0.36 at 12 and 24 months, respectively, compared with other authors.<sup>6-8,11,14,31</sup> Our GP rate (61%) is similar to reported in other publications,<sup>4,6,8-11,14</sup> between 41% to 71%. But we do not consider GP as a surgical failure as we perform it routinely when target IOP is not satisfactory in any of the postoperative visits.

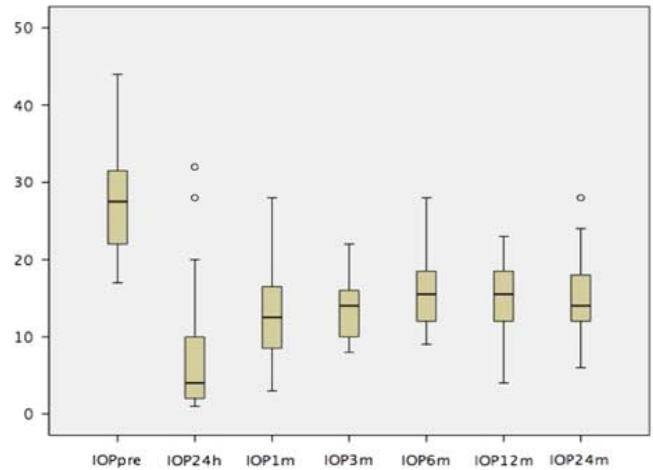
From the eyes classified as failure, 30% of them were so within the first month after DS. We attribute this to a superficial dissection during surgery and poor filtration through the trabeculodescemetic membrane or to an early subconjunctival scarring process after the surgical intervention. Consistently, eyes that had a uniform bleb pattern in AS-OCT 1 month after the DS (no multiple layers visible in conjunctival bleb analysis) had a significantly higher IOP at 24 months.

**TABLE 2.** IOP Variation During the Preoperative and Postoperative Stage in Deep Sclerectomy With the Uveoscleral Implant

	IOP (mm Hg)	% Reduction	Meds	P
Preoperative	27.3 ± 6.3		2.54 ± 0.78	
24 h	7.8 ± 7.2	70 ± 28	0.00	< 0.0001
1 mo	14.5 ± 6.6	44 ± 26	0.00	< 0.0001
3 mo	14.3 ± 4.4	45 ± 20	0.00	< 0.0001
6 mo	15.8 ± 4	39 ± 21	0.03 ± 0.16	< 0.0001
12 mo	14.9 ± 4.4	42 ± 20	0.28 ± 0.68	< 0.0001
24 mo	15.3 ± 5.2	40.2 ± 24	0.33 ± 0.73	< 0.0001

Results in mean ± SD.

IOP indicates intraocular pressure; meds, number of medications.

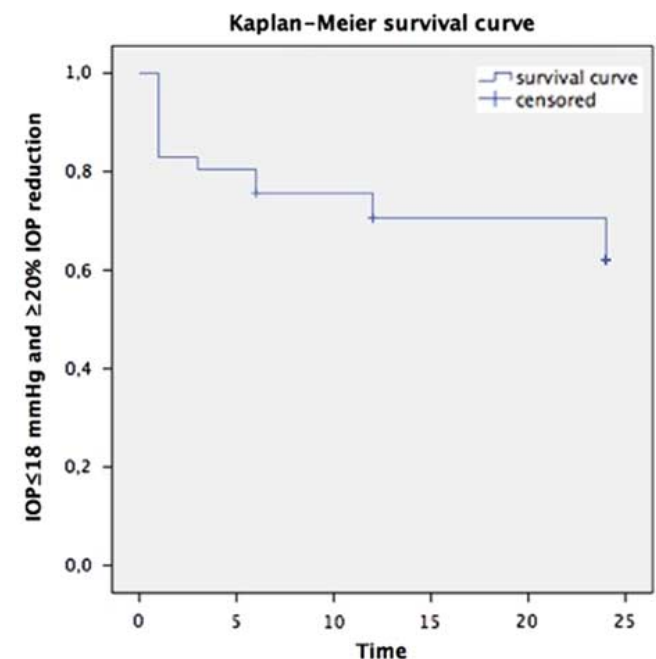


**FIGURE 4.** IOP variation during the preoperative and postoperative deep sclerectomy with uveoscleral implant. IOP indicates intraocular pressure; pre, preoperative stage. Figure 4 can be viewed in color online at [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com).

**Morphologic Analysis of the Surgical Area**

AS-OCT analysis of surgical area has been described in previous reports,<sup>12,16-30</sup> either in trabeculectomy and DS. Vieira et al<sup>18</sup> published a morphologic analysis of 5 cases of DS with EC without describing changes in the morphology of the surgical area over time. Our study is the first report doing a systematic and sequential bleb analysis with AS-OCT in DS with EC.

We observed intrascleral space in 100% of patients. Previous reports found it in 22% to 100% of cases, with no implant usage.<sup>12,26,29</sup> These huge differences between studies could be explained by the criteria used for the detection of the intrascleral space, considering a positive finding either true spaces or mild hyporefective areas. In all



**FIGURE 5.** Kaplan-Meier survival curve of absolute success (IOP ≤ 18 mmHg and ≥ 20% IOP reduction). IOP indicates intraocular pressure. Figure 5 can be viewed in color online at [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com).

**TABLE 3.** AS-OCT Analysis of Categorical Variables in Bleb Morphology and IOP 1, 12, and 24 Months After Deep Sclerectomy With Uveoscleral Implant

IOP Factor	1 mo (n = 30)	12 mo (n = 31)	24 mo (n = 24)
Transcleral flow			
Seen	14.5 ± 4.6 (n = 21)	15.4 ± 4.5 (n = 18)	15.7 ± 5.9 (n = 7)
Not seen	15.3 ± 4.6 (n = 9) (P = 0.482)	15.82 ± 4 (n = 13) (P = 0.97)	16.5 ± 5.2 (n = 17) (P = 0.85)
Supraciliary space			
Seen	14.6 ± 6.2 (n = 16)	15.6 ± 4.1 (n = 20)	16 ± 5.7 (n = 9)
Not seen	15.0 ± 7.4 (n = 14) (P = 0.73)	15.4 ± 4.7 (n = 11) (P = 0.93)	16.4 ± 5.3 (n = 15) (P = 0.86)
Microcysts			
Seen	13.4 ± 4.7 (n = 24)	14.8 ± 4.4 (n = 7)	8.7 ± 3.1 (n = 3)
Not seen	20 ± 10.2 (n = 6) (P = 0.532)	15.7 ± 4.3 (n = 24) (P = 0.69)	17.3 ± 4.6 (n = 21) (P = 0.008)
Subconjunctival space			
Low intensity	13.1 ± 4.5 (n = 19)	14.1 ± 5.7 (n = 10)	12.3 ± 5.6 (n = 6)
Medium intensity	17.5 ± 7.3 (n = 8)	17.1 ± 3.3 (n = 11)	17 ± 4.1 (n = 7)
High intensity	17.3 ± 12.9 (n = 3) (P = 0.68)	15.25 ± 2.9 (n = 10) (P = 0.75)	18 ± 5.1 (n = 11) (P = 0.08)
Suprascleral space			
Low intensity	11.6 ± 4 (n = 9)	14.5 ± 6 (n = 8)	14 ± 6.5 (n = 4)
Medium intensity	14.3 ± 4.1 (n = 16)	14.8 ± 3.7 (n = 9)	16 ± 3.7 (n = 9)
High intensity	20.2 ± 11.1 (n = 5) (P = 0.52)	16.7 ± 3.6 (n = 14) (P = 0.844)	17.2 ± 6 (n = 11) (P = 0.66)
Uniformity			
Not uniform	13.6 ± 4.7 (n = 27)	13.3 ± 4.6 (n = 8)	13.3 ± 5.1 (n = 9)
Uniform	22.7 ± 12.9 (n = 3) (P = 0.24)	16.4 ± 3.9 (n = 23) (P = 0.44)	18.1 ± 4.7 (n = 15) (P = 0.024)
Bleb morphology			
Flat	20 ± 12 (n = 3)	16.4 ± 3.3 (n = 18)	18.1 ± 4.7 (n = 15)
Diffuse	14.9 ± 6.3 (n = 20)	14.3 ± 5.6 (n = 11)	13.7 ± 5.8 (n = 7)
Cystic	11.5 ± 2.4 (n = 5)	14 ± 2.8 (n = 2)	12 (n = 1)
Encapsulated	12.5 ± 0.7 (n = 2) (P = 0.52)	(n = 0) (P = 0.63)	12 (n = 1) (P = 0.12)

Results are expressed in mean ± SD.

Statistical analysis Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test.

AS-OCT indicates anterior segment optical coherence tomography; IOP, intraocular pressure.

of our patients, intrascleral height was large enough to contain the implant. Although we found a positive correlation between IOP and intrascleral bleb height, other authors found an inverse correlation.<sup>12,16,25,26</sup> Mavrakas et al<sup>25</sup> found an inverse correlation in eyes with DS and clinically absent subconjunctival blebs at 8 ± 5 months after

the surgery. This apparent contradiction may be due to the size of the uveoscleral implant and to the supraciliary implantation of our device. We found a mean intrascleral height of 0.78 ± 0.22 mm, whereas Mavrakas et al<sup>25</sup> found a 0.58 ± 0.16 mm with an absorbable porcine device (AquaFlow), Konstantopoulos et al<sup>26</sup> 0.44 ± 0.16 mm and Gutiérrez-Ortiz et al<sup>29</sup> 0.33 ± 0.16 mm, both without using any device. The EC implant footplate is placed in the supraciliary space and it is possible that a significant part of the outflow drains through this route rather than the classic subconjunctival pathway. This would reverse the correlation between IOP and intrascleral bleb height. Theoretically, the presence of both a transcleral (subconjunctival) and a suprachoroidal flow would make this space flatter, whereas when the scleral flap is completely sealed, the intrascleral space will increase due to a direct pressure effect (Fig. 6). Fakhraie et al,<sup>23</sup> in trabeculectomy, found a positive correlation between the bleb height and IOP, and also justified it as a “pushing effect of IOP through the surgical area.”

We observed a transcleral outflow in 58% eyes at 12 months and 29% eyes at 24 months, with no correlation with better IOP control. Konstantopoulos et al<sup>26</sup> found it in 55% of eyes, also with no correlation with IOP. Supraciliary space was seen in 64% of eyes at 12 months and 37% eyes at 24 months. The same author did not detect it in any case whereas other authors<sup>12,29</sup> found it in nearly 80% of cases, in DS or phaco-DS. There is an extreme variability in this

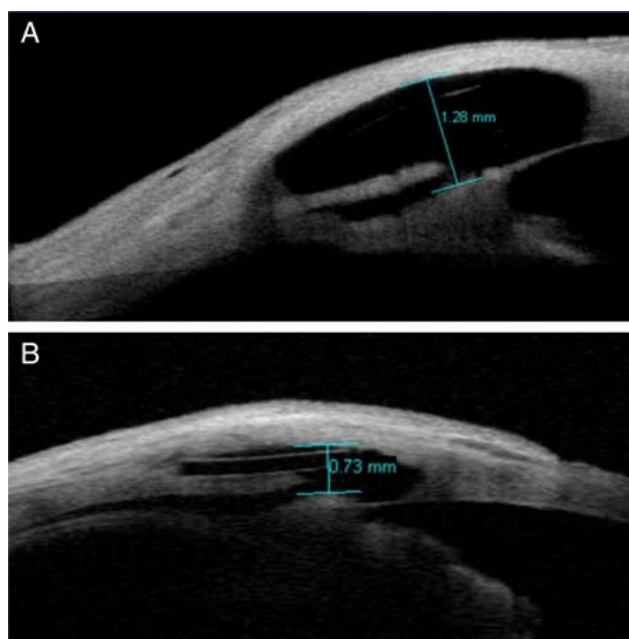
**TABLE 4.** Statistically Significant Results Comparing Bleb Analysis Parameters Exposed in Table 3 With IOP at 1, 12, and 24 Months

Factor	IOP (24 mo)	P
Uniformity 1 mo		
Not uniform	14.7 ± 4.3	0.038*
Uniform	20.7 ± 4.2	
Uniformity 24 mo		
Not uniform	13.3 ± 5.1	0.024*
Uniform	18.1 ± 4.7	
Microcysts 12 mo		
Seen	11.6 ± 3.3	0.029*
Not seen	16.7 ± 4.5	
Microcysts 24 mo		
Seen	8.7 ± 3.1	0.008*
Not seen	16.6 ± 3.9	

Results are expressed in mean ± SD.

\*Statistical analysis Mann-Whitney U test.

IOP indicates intraocular pressure (mm Hg).



**FIGURE 6.** Intrascleral bleb height is not related with IOP control 12 months after surgery. A, Uveoscleral outflow decreases intrascleral height dependence (IOP 10 mm Hg). B, Bleb height is not related with IOP control (IOP 18 mm Hg). IOP indicates intraocular pressure. Figure 6 can be viewed in color online at [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com).

finding, and it could be explained either due to technique variations or low detection of the supraciliary space with Visante in some cases, for example, in patients with thick bleb walls and elevated blebs, as signal is attenuated before getting into that depth. We believe that ultrasound biomicroscopy could be more useful to detect this space in these situations.

In the conjunctival bleb analysis, eyes with multiform blebs had significantly lower IOP than those with uniform bleb walls. In addition, visualization of microcystic areas correlated with a significantly lower IOP at 24 months. Our findings are in agreement with other reports, which attempted to correlate early postoperative morphologic features of the conjunctival bleb after trabeculectomy with IOP, measured with AS-OCT.<sup>23,30</sup>

In summary, we report favorable outcomes 2 years after DS and EC implantation with maintenance of supraciliary and intrascleral spaces (the second in 100% of cases) avoiding scleral collapse. We observed that a higher intrascleral lake height was not related with IOP control, because supraciliary implantation reduces intrascleral lake dependency. The limitations of this study include not having a control group, decreased number of patients with good quality AS-OCT scans over time, which could have an effect in the results. Other studies comparing different type of implants are necessary to give more information about the benefit of supraciliary implantation in glaucoma surgery.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was undertaken in Hospital Germans Trias i Pujol facilities and is part of a doctoral thesis in Universitat Autònoma de Barcelona. The authors acknowledge Nitin Anand for his contribution and comments that greatly improved the manuscript.

#### REFERENCES

1. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. The early manifest glaucoma trial group. Early manifest glaucoma trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106:2144–2153.
2. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:323–331.
3. El Sayyad F, Helal M, El-Kholify H, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107:1671–1674.
4. Anand S, Anand N. Combined phacoemulsification and deep sclerectomy (PDS) with intraoperative mitomycin C (MMC) augmentation. *Eye*. 2008;22:1040–1049.
5. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, et al. Efficacy and tolerability of nonpenetrating filtering surgery in the treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2010;224:138–146.
6. Karlen ME, Sanchez E, Schnyder CC, et al. Deep sclerectomy with collagen implant: medium term results. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:6–11.
7. Mansouri K, Shaarawy T, Wedrich A, et al. Comparing polymethylmethacrylate implant with collagen implant in deep sclerectomy: a randomized controlled trial. *J Glaucoma*. 2006;15:264–270.
8. Shaarawy T, Nguyen C, Schnyder C, et al. Comparative study between deep sclerectomy with and without collagen implant: long term follow up. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:95–98.
9. Devloo S, Deghislaga C, Van Malderen L, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy without or with autologous scleral implant in open-angle glaucoma: Medium-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1206–1212.
10. Anand N, Kumar A, Gupta A. Primary phakic deep sclerectomy augmented with mitomycin C. Long-term outcomes. *J Glaucoma*. 2011;20:21–27.
11. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye*. 2005;19:298–302.
12. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortiz C, Moreno-Salgueiro A, et al. Visante anterior segment optical coherence tomography analysis of morphologic changes after deep sclerectomy with intraoperative mitomycin-C and no implant use. *J Glaucoma*. 2014;23:86–90.
13. Muñoz G. Nonstitch supraciliary technique for T-flux implantation in deep sclerectomy. *J Glaucoma*. 2009;18:262–264.
14. Loscos J, Valdeperas X, Langhor K, et al. Deep sclerectomy with supraciliary hema implant (Esnoper V-2000): results and complications. *Int Ophthalmol*. 2015;35:693–699.
15. Loscos-Arenas J, Parera-Arranz A, Romera-Romera P, et al. Deep sclerectomy with a new nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip): 1-year outcomes. *J Glaucoma*. 2015;24:421–425.
16. Fernández-Buenaga R, Rebolleda G, Casas-Llera P, et al. A comparison of intrascleral bleb height by anterior segment OCT using three different implants in deep sclerectomy. *Eye*. 2012;26:552–556.
17. Sharma R, Sharma A, Arora T, et al. Application of anterior segment optical coherence tomography in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:311–327.
18. Vieira L, Noronha M, Lemos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography imaging of filtering blebs after deep sclerectomy with Esnoper-Clip implant: one-year follow-up. *J Curr Glaucoma Pract*. 2014;8:91–95.
19. Leung CK, Yick DW, Kwong YY, et al. Analysis of bleb morphology after trabeculectomy with Visante anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:340–344.
20. Singh M, See JLS, Aquino MC, et al. High-definition imaging of trabeculectomy blebs using spectral domain optical coherence tomography adapted for the anterior segment. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:345–351.

21. Hirooka K, Takagishi M, Baba T, et al. Stratus optical coherence tomography study of filtering blebs after primary trabeculectomy with a fornix-based conjunctival flap. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:60–64.
22. Nakano N, Hangai M, Nakanishi H, et al. Early trabeculectomy bleb walls on anterior-segment optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1173–1182.
23. Fakhraie G, Kohansal S, Eslami Y, et al. Correlation between filtering bleb clinical morphology, anterior segment optical coherence tomography findings, and intraocular pressure. *Iranian J Ophthalmol.* 2011;23:21–28.
24. Park HYL, Ahn MD. Imaging of trabeculectomy blebs with Visante anterior segment optical coherence tomography after digital ocular compression. *Japan J Ophthalmol.* 2012;56:38–45.
25. Mavranakas N, Mendrinou E, Shaarawy T. Postoperative IOP is related to intrascleral bleb height in eyes with clinically flat blebs following deep sclerectomy with collagen implant and mitomycin. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:410–413.
26. Konstantopoulos A, Yadegarfar ME, Yadegarfar G, et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy: a morphological study with anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:708–714.
27. Mastropasqua R, Fasanella V, Agnifili L, et al. Anterior segment optical coherence tomography imaging of conjunctival filtering blebs after glaucoma surgery. *Biomed Res Int.* 2014;2014:610623.
28. Napoli PE, Zucca I, Fossarello M. Qualitative and quantitative analysis of filtering blebs with optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol.* 2014;49:210–216.
29. Gutiérrez-ortíz C, Pérez-rico C, Moreno-salgueiro A, et al. Visante anterior segment optical coherence tomography analysis of morphologic changes in the anterior segment structures after deep sclerotomy versus phaco-deep sclerotomy with intraoperative Mitomycin-C and no implant use. *Semin Ophthalmol.* 2015;13:1–7.
30. Khamar MB, Soni SR, Mehta SV, et al. Morphology of functioning trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol.* 2013;62:711–714.
31. Mesci C, Erbil HH, Karakurt Y, et al. Deep sclerectomy augmented with combination of absorbable biosynthetic sodium hyaluronate scleral implant and mitomycin C or with mitomycin C versus trabeculectomy: long-term results. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012;40:197–207.



## 7. Discusión

La cirugía en el glaucoma supone reto para el cirujano oftalmólogo, siempre buscando un equilibrio entre la presión alta y la hipotonía, entre la fibrosis y la avascularidad extrema, entre la hipo e hiperfiltración, entre la alta efectividad y alta tasa de complicaciones o la baja efectividad con mayor seguridad. La esclerectomía profunda no perforante (EPNP) actualmente representa el equilibrio en todo este universo de procedimientos en el que nos vemos envueltos. Es una técnica filtrante que nos permite obtener PIO similares a la trabeculectomía, obteniendo unas ampollas de filtración más predecibles y difusas y con una tasa de complicaciones muy inferior a ésta. Esto es debido a que la resistencia al flujo no la realiza únicamente la esclera y la conjuntiva, sino que está focalizada en la membrana trabeculodescemética (MTD), que nos separará la cámara anterior del ojo con el espacio intraescleral y subconjuntival.

### **Esclerectomía profunda no perforante (EPNP) con el implante uveoescleral**

Dentro de los implantes de la EPNP, el implante uveoescleral Esnoper Clip® (EC) es el único que nos permite actuar sobre las dos vías de drenaje (subconjuntival y uveoescleral).

Según hemos podido comprobar en nuestros dos artículos publicados, la EPNP con EC es una técnica segura y efectiva en el manejo del glaucoma de ángulo abierto. La cirugía supraciliar con los implantes que disponíamos anteriormente tenían la desventaja de no



estar diseñados específicamente para este espacio, por lo que su efectividad podría estar limitada. Fue Muñoz<sup>100</sup> quien primero la describió con el T-flux® en EPNP aislada y posteriormente Bonilla<sup>102</sup> con el Esnoper® en cirugías combinadas con facoemulsificación, presentando unos descensos tensionales de  $26.4 \pm 6.9$  a  $14 \pm 3.3$  mmHg y  $23 \pm 5$  a  $18 \pm 3$  mmHg respectivamente, al año de la cirugía, y un descenso del número de fármacos tópicos de 2.8 a 0.3 y de 2.5 a 0.7 respectivamente. Uno de los mayores problemas que podrían presentar los implantes en posición supraciliar diferentes al EC es que el espacio intraescleral fuera perdiendo su altura con el tiempo e incluso colapsarse, debido a que no existe porción del implante que ocupe dicho espacio. Con el EC, como hemos visto en nuestra tesis doctoral, observamos cómo se mantiene a los dos años posteriores a la cirugía.

## Seguridad

Concluimos que es una técnica segura porque no hemos encontrado complicaciones severas. En primer lugar, en ninguno de los dos estudios publicados observamos complicaciones intraoperatorias. De las complicaciones postoperatorias, en el primer trabajo encontramos Seidel positivo a las 24h en 2 ojos (7.4%), hiphema en 2 ojos (7.4%), desprendimiento de coroides en 1 ojo (3.7%), todos ellos resueltos en menos de 1 semana. En el segundo trabajo, Seidel en 4 ojos (10.3%), hiphema en 3 ojos (7.7%), y desprendimiento coroideo en 1 ojo (2.6%), que corresponde al mismo paciente que en el primer trabajo, todos ellos resueltos con éxito. Al comparar nuestras complicaciones con lo publicado hemos observado lo siguiente:

- **Complicaciones intraoperatorias severas.** No tuvimos casos de hemorragia supracoroidea, temida como la peor complicación posible. Es una complicación muy rara y más frecuente tras trabeculectomía y cirugía con implante de drenaje (válvula

de Ahmed, tubo de Baerveldt, etc.).<sup>160 161</sup> Bettin<sup>162</sup> la describe tras goniopuntura en un paciente intervenido de EPNP, siendo éste el único caso publicado al respecto.

- **Macroperforación de la MTD:** no tuvimos ningún caso, debido a que en estos casos la cirugía la solemos reconvertir a trabeculectomía, y en muchos casos no usamos ningún implante, por lo que no los incluiríamos en este estudio. Esta depende de la habilidad del cirujano y de la anatomía del ángulo camerular. Se ha descrito entre el 0 y 20,5% y desciende a medida que avanzamos en nuestra curva de aprendizaje.<sup>94</sup>  
95 110 111 163 164
- **Desprendimiento de coroides (DC):** nuestra tasa fue baja, de 1 caso en ambos trabajos, dado que en la literatura se describe entre 1 y 7%. Es importante remarcar que realizar una implantación supraciliar no ha ido asociado a un aumento de la tasa de DC ni maculopatía, y que tanto en nuestro caso como en la mayoría de trabajos se resuelven en su totalidad antes del mes posterior a la cirugía.
- **Seidel:** es moderadamente frecuente en el posoperatorio precoz, debido a un mal ajuste de las suturas, fuga por el borde conjuntival mal posicionado o por un exceso de filtración los primeros días tras la cirugía. En nuestro trabajo aparece entre el 7-10% de los casos, similar a lo publicado (1-22%).<sup>95 101</sup>
- **HipHEMA o microhipHEMA** postoperatorio precoz: su análisis puede llegar a ser algo subjetivo, siendo infradiagnosticado en muchos casos. Comparado con lo publicado entre un 2-16%, nosotros lo encontramos en un 7% de los casos.<sup>108 101 111</sup>
- **Atalamia:** no tuvimos ningún caso de atalamia completa. Algún grado de hipotalamia, sobre todo en los casos de gran descenso tensional es frecuente, pero subjetivo a la hora de cuantificarlo. Se ha descrito entre el 0% y 11,6%.<sup>78 108 113</sup> Anand<sup>114</sup> tuvo una tasa del 15% en aquellos casos en los que se había microperforado la MTD intraoperatoriamente.

- **Hipotonía tardía:** no tuvimos ningún caso. Algunos casos publicados aparecen en los artículos de Mercieca,<sup>118</sup> que describe 2/43 en pacientes con uveítis; Loscos,<sup>101</sup> con 1 caso (2,08%) con implante Esnoper V-2000® en posición supraciliar; 2,6% de Al-Obeidan<sup>164</sup> en un estudio retrospectivo de 200 casos de EPNP; y Anand<sup>114</sup> en 3 casos (2,5%) todos ellos tras la goniopuntura.
- **Incarceración iridiana** en la MTD: no tuvimos ningún caso. Al realizar la goniopuntura, en casos en los que la raíz iridiana se encuentra muy aproximada a la MTD, sobre todo en ángulos grado 2-3, acostumbramos a realizar una iridoplastia sectorial para alejarla e impedir su desplazamiento anterior. Algunos estudios la recogen entre un 2,1% y 5,8%.<sup>78 95 101 110 164</sup> También creemos que la utilización del implante es beneficiosa a la hora de evitar picos altos de PIO tras esta. Los bordes anteriores del implante, al quedar plegado, crean como una especie de bucle que al desplazarse hacia anterior y contacta con la MTD, la compartimentan en 3 zonas (las zonas laterales y la que queda en el interior de los dos pilares del implante). De esta manera, si existe una incarceration, ésta suele ocupar uno de estos tres espacios, y no la totalidad, permitiendo que exista zona de la MTD funcionando y susceptible de recibir una goniopuntura.
- **Migración del implante:** no tuvimos ningún caso de migración fuera del lecho escleral. Al-Obedan<sup>164</sup> describe un caso de migración del SKgel (0,5%).
- **Glaucoma maligno:** no tuvimos ningún caso. Descrito en un 2% por Sanchez,<sup>86</sup> 2,3% por Anand,<sup>78</sup> 1 caso por Karlen<sup>87</sup> y Bissig.<sup>90</sup>
- **Catarata:** se ha descrito una progresión de la catarata entre el 2 y 22% de los casos. En nuestros trabajos no hemos realizado un análisis que contemple ni la evolución ni la necesidad de cirugía de cataratas tras la EPNP, dado que se requiere un seguimiento a más largo plazo. Este podría ser uno de los posibles objetivos de futuro.

## **Agudeza Visual**

La agudeza visual se mantuvo estadísticamente sin cambios o bien mejoró en los casos combinados con cirugía de cataratas. Esto está en concordancia con estudios previos,<sup>101 103 106 115 116 118</sup> mientras que en otros detectaron una disminución en la visita final respecto a la visita preoperatoria.<sup>110 118</sup> Cabe señalar que en muchos casos es debido a que se formó catarata significativa que producía una disminución de la agudeza visual reversible. Mermoud<sup>103</sup> comparó la EPNP con la trabeculectomía, observando una estabilización visual en la primera mientras que existía un descenso visual significativo en la segunda.

## **Reducción de la Presión intraocular (PIO)**

En nuestros estudios hemos descrito una disminución de más del 40% de la PIO que se mantenía a lo largo de dos años, con una tasa de éxito de más del 60% a los 24 meses. En el primer trabajo, la PIO pasó de 26.6 a 15.3 mmHg a los 12 meses con una reducción del número de fármacos de 2.5 de media a 0.26. En el segundo, la PIO pasó de 27.3 mmHg con 2.54 medicamentos antihipertensivos de media, a 15.3 mmHg con 0.36 fármacos de media, a los 24 meses de la cirugía. El éxito absoluto (PIO <19 mmHg sin adición de tratamiento tópico) fue del 61,1%. Estos resultados están en concordancia con estudios publicados previamente. Si analizamos los estudios publicados con un periodo de seguimiento de medio-largo plazo, en primer lugar hay que nombrar a Mermoud y Shaarawy, uno de los padres de la EPNP,<sup>103 108 145</sup> quienes encontraron a los 24 meses también éxitos del 69% y 63,4% respectivamente con la utilización de implante de ácido hialurónico, pero con un objetivo tensional mayor (<22 mmHg). Anand<sup>111</sup> reporta un 75,9% de éxito con el mismo objetivo tensional que en nuestra tesis y con implante de SkGel. Analizando el resto de

estudios, las presiones finales variaron entre 8,9 y 18,5 mmHg y los éxitos absolutos entre un 19% en un estudio a 36 meses y 85% en un estudio a 24 meses con el implante SkGel. La tasa de medicación variaba entre 0,1 y 2,2 fármacos antihipertensivos de media. Observamos que es casi imposible comparar unos estudios con otros, ya sea por tipo de pacientes, edades, zonas geográficas distintas, técnica quirúrgica, utilización o no de implante y tipo de antimetabolitos. Pero podemos concluir que en el 95% de los analizados la PIO disminuyó más del 30%, lo que representaría la consecución del objetivo tensional.

En nuestro segundo trabajo, de los ojos que clasificamos como fracasos, debido a que la presión era mayor a 18 mmHg en dos o más controles sucesivos o bien habíamos añadido tratamiento tópico, el 30% de ellos lo hicieron durante el primer mes. Atribuimos este hecho o bien a una disección no lo suficiente profunda de la MTD, o bien debido a un proceso cicatricial precoz y severo en estos pacientes. Esto lo pudimos constatar al observar que los casos en los que existía una ampolla de filtración uniforme (sin visualización de varias capas en el análisis con OCT-SA) al mes de la cirugía, la PIO a los 24 meses era significativamente superior a los casos en que la ampolla era de aspecto multiforme, lo que es indicativo de que las cirugías no funcionaban de forma satisfactoria desde un principio. Y lo mismo con la visualización de microquistes, señal de que existía una correcta filtración conjuntival.

### **Tasa de goniopuntura (GP)**

La incidencia de GP varía entre 6% y 71% en los estudios analizados (en nuestro caso fue del 61% a los 12 meses y del 66% a los 24 meses). Esta variabilidad es debida a la utilización de diferentes criterios para realizarla, ya sea por requerir de unas presiones objetivo más bajas, o la de evitar a toda costa la adición de terapia hipotensora tópica. Nosotros no

consideramos la GP como fracaso de la cirugía, ya que creemos que es parte del propio procedimiento quirúrgico debida a la fibrosis que se produce en la MTD en muchos casos, lo que convierte un procedimiento no perforante en uno perforante. Las ventajas que aporta el Esnoper Clip® respecto al resto de implantes es que, aunque se desplace anteriormente en el postoperatorio y contacte con la MTD, al quedar plagado nunca llega a bloquearla completamente, dejando espacio central libre entre las dos porciones del implante que evita el colapso de la misma, y siendo este espacio donde será posible realizar la GP.

## **Needling**

La revisión con aguja (needling) en el postoperatorio la realizamos cuando existe una fibrosis que bloquea la filtración a nivel transescleral y subconjuntival, observándose unas ampollas aplanadas y unos bordes del flap escleral de aspecto sellado. En nuestro caso fue del 22.5% a los 12 meses y del 27,7% a los 24 meses. En todos los casos añadimos Mitomicina C (MMC) para evitar la fibrosis posterior. Revisando los estudios analizados vemos que su utilización también es muy variable entre especialistas, entre un 1% y un 34%. Clásicamente se utilizaba 5-FU como antifibrótico, pero la MMC es más potente para evitar la fibrosis y cicatrización posterior, y es la que más se usa en la actualidad. Hay que tener en cuenta que el efecto de la MMC es aditivo, por lo que en casos en los que exista riesgo de ampollas avasculares es mejor no utilizarla. En nuestro caso consideramos que el needling ha sido efectivo si PIO disminuye a menos de 10 mmHg y nunca lo realizamos en más de 2 ocasiones.

## **Análisis morfológico del área quirúrgica**

La importancia de la ampolla intraescleral y el flujo uveoescleral en la cirugía de glaucoma son aspectos controvertidos, pero está aceptado que su presencia es un factor de buen pronóstico en el postoperatorio.

En el primer trabajo únicamente analizamos la evolución del volumen y la altura a lo largo del primer año, observando una tendencia a su reducción sin significación estadística. En el segundo realizamos un análisis más completo, localizando el espacio intraescleral en todos los casos, no así el espacio supraciliar. Pero obtuvimos una significación estadística positiva entre la PIO y la altura del lago intraescleral al mes y al año de la cirugía, a diferencia de Mavrakanas,<sup>132</sup> Fernandez-Buenaga<sup>133</sup> y Perez-Rico.<sup>134</sup> Mavrakanas<sup>132</sup> encontró una correlación inversa en ojos operados de EPNP con ampolla conjuntival clínicamente ausente (a los 8 meses de la cirugía de media). Esta aparente contradicción entre los dos trabajos podría ser debida al tamaño del implante EC y a la implantación supraciliar del mismo. Nosotros encontramos una altura media del espacio intraescleral al año de  $0.78 \pm 0.22$  mm, mientras Mavrakanas la encontró de  $0.58 \pm 0.16$  mm con el implante porcino absorbible AquaFlow® en posición intraescleral. Konstantopoulos<sup>154</sup> de  $0.44 \pm 0.16$  mm y Gutiérrez-Ortiz de  $0.33 \pm 0.16$  mm, los dos sin usar ningún implante. Uno de los platos del EC se coloca en posición supraciliar y es posible que una parte significativa del drenaje lo haga sobre esta vía. Esto lo que producirá es una inversión de la correlación entre la PIO y la altura del lago intraescleral. Teóricamente, la presencia de ambas vías de filtración, la transescleral y la uveoescleral hará el espacio intraescleral más estrecho, mientras que cuando el flap escleral esté totalmente sellado a la esclera circunscrita o no exista filtración supraciliar, el espacio intraescleral crecerá debido a un efecto directo de la PIO. Fakhraie<sup>152</sup> ya describió el efecto

directo de la PIO sobre la altura de la ampolla tras trabeculectomía. Este efecto lo podemos observar en la figura 6 de nuestro segundo artículo, en la página 934.<sup>166</sup>

También analizamos otros factores morfológicos de la ampolla de filtración conjuntival. En primer lugar, valoramos la uniformidad de este espacio, observando una relación estadísticamente significativa entre la presencia de espacios no uniformes al mes y a los 24 meses de la cirugía y la presión a los 24 meses de la cirugía. Lo mismo pasó con la presencia de microquistes a los 12 y 24 meses de la cirugía. En ambos casos, la PIO final era más baja que en los casos de ampollas de características uniformes y en los que no se encontraban microquistes. Todos estos hallazgos están en concordancia con estudios previos en cirugía de trabeculectomía, quienes intentaron correlacionar aspectos postoperatorios precoces de las ampollas de filtración con el éxito tensional a los 6 meses de la cirugía,<sup>152 158</sup> viendo que aquellas ampollas de aspecto multiforme se correlacionaban con PIO más bajas a los 6 meses de la cirugía.

También buscamos la presencia de filtración transescleral, que estaría representado por una continuación de la zona hiporeactiva del lago intraescleral hacia el espacio subconjuntival. En nuestro caso fue visible en el 58% de los ojos a los 12 meses y en el 29% de los mismos a los 24 meses, pero sin encontrar una correlación con un mejor control tensional. Konstantopoulos<sup>154</sup> también lo describió en un 55% de los casos, tampoco encontrando correlación con el control de la PIO, mientras que Perez-Rico<sup>134</sup> lo describió como un factor pronóstico positivo, encontrándolo en un 89,4% de los casos a los 5 años posteriores a EPNP sin implante. Hay que tener en consideración que el OCT-SA nos realiza un único corte de 2 dimensiones, por lo que no observemos filtración transescleral visible en nuestros cortes no significa que no exista.



Respecto al flujo uveoescleral, lo encontramos en el 64% de los ojos a los 12 meses y en el 37% de los ojos a los 24 meses, no encontrando una correlación entre su presencia y una PIO más baja. El mismo autor<sup>154</sup> no la detectó en ningún caso mientras que otros<sup>134 157</sup> la encontraron casi en el 80% de los casos. Observamos como existe una gran variabilidad en estos datos, ya sea debida a la difícil medición e interpretación de los resultados, o bien a la baja capacidad de detección del espacio supraciliar por el OCT-SA (sobretudo en casos de ampollas gruesas en las que la señal se atenúa antes de llegar a la profundidad de este espacio). En estos casos el disponer de la biomicroscopía ultrasónica (BMU) nos sería de gran utilidad. La presencia de flujo uveoescleral tras cirugía de glaucoma es común incluso sin implantación supraciliar, y se ha relacionado con un mayor descenso tensional.<sup>91</sup>

Respecto al análisis de la intensidad de los espacios subconjuntival, supraciliar y al tipo de ampolla (plana, difusa, quística o encapsulada), no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los espacios temporales, aunque si observamos los datos de la tabla 3 de nuestro segundo artículo, en la página 933,<sup>166</sup> vemos como existe una tendencia a obtener presiones más altas en aquellas ampollas planas respecto a las difusas al mes, 12 y 24 meses, presiones más altas en las ampollas uniformes también en todos los controles, así como presiones más altas en aquellas ampollas que presentaban espacios subconjuntivales y supraesclerales de moderada/alta intensidad respecto a los de baja intensidad. Todos estos datos nos hacen intuir que la presencia de ampolla conjuntival sigue siendo clave para el éxito de la EPNP, incluso aunque dispongamos de filtración uveoescleral.

La utilización o no de implante en la EPNP sigue siendo hoy en día cuestión de debate entre los cirujanos de glaucoma. Desde que Mermoud<sup>108</sup> en 2004 describiera PIO significativamente más bajas en el grupo con implante de colágeno (15,1 vs 12,6 a los 2 años), se entendió que el uso del implante aportaría un plus a esta cirugía, sobre todo en

aquellos casos en que meses posteriores a la misma requirieran de goniopuntura, ya que el implante facilitaría el mantenimiento de un espacio que teóricamente habría disminuido por culpa del descenso de la filtración a través de la MTD. La utilización de un implante colocado a nivel supraciliar lo que busca es justamente incrementar este flujo, conseguir presiones objetivo más bajas evitando el colapso de este espacio con el tiempo. Además, también favorecería a un desprendimiento del cuerpo ciliar parcial con la subsiguiente disminución de la producción de humor acuoso. Aun así, a tenor de nuestros resultados, son raros los casos de hipotonía clínicamente significativa en este tipo de implantación.



## 8. Conclusiones

Una vez llegados a este punto, es importante dar una respuesta a aquellos objetivos que nos impusimos al inicio del trabajo. Concluimos que:

8.1 La EPNP con implante uveoescleral reduce la PIO de forma significativa hasta 24 meses posteriores a la intervención, observando un descenso tensional del  $40.2 \pm 24 \%$  a los 24 meses ( $p < 0.0001$ ).

8.2 La EPNP con implante uveoescleral reduce la tasa de medicación de forma significativa hasta 24 meses posteriores a la intervención, pasando de  $2.54 \pm 0.78$  en el preoperatorio a  $0.33 \pm 0.73$  a los 24 meses.

8.3 La EPNP con implante uveoescleral es una técnica segura que presenta una baja tasa de complicaciones, no presentando ninguna complicación grave y solucionándose todas ellas a los pocos días postcirugía.

8.4 Al describir los factores del área quirúrgica relacionados con el éxito tensional, concluimos:

8.4.1 Existía una correlación positiva entre la altura del lago intraescleral y la PIO al mes y al año de la cirugía.

8.4.2 No existe una diferencia de PIO significativa según el tipo de ampolla.

- 8.4.3 La presencia de flujo transescleral no condiciona un mejor control de la PIO de forma estadísticamente significativa.
- 8.4.4 La presencia de flujo uveoescleral no condiciona un mejor control de la PIO de forma estadísticamente significativa.
- 8.4.5 La presencia de baja reflectividad subconjuntival y supraescleral no condiciona un mejor control de la PIO de forma estadísticamente significativa.
- 8.4.6 La presencia de microquistes a los 12 y 24 meses y la presencia ampollas de filtración de aspecto no uniforme al mes y a los 24 meses de la cirugía está asociado a un mejor control de la PIO de forma estadísticamente significativa a los 24 meses de la cirugía.

La técnica quirúrgica descrita en esta tesis doctoral sigue siendo y seguramente lo seguirá en un futuro nuestra técnica de elección en el glaucoma de ángulo abierto, debido a su buen perfil de seguridad, baja tasa de complicaciones y buena satisfacción por parte del paciente. La utilización del implante uveoescleral nos aporta, desde nuestro punto de vista y a tenor de nuestros resultados, un plus que no debemos dejar de lado. Por otro lado, aún quedan aspectos a mejorar, como son la fibrosis conjuntival que condiciona en muchos casos la ampolla conjuntival, y la proliferación fibrótica sobre la membrana trabeculodescemética, que haría descender la filtración a través de la misma.

## 9. Bibliografía

1. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2224-2228.
2. Klein R, Klein BEK. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5-13.
3. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CCW, et al. Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:477-485.
4. Antón A, Andrada MT, Mujica V, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma.* 2004;13:371-376.
5. Kyari F, Abdull MM, Bastawrous A, et al. Epidemiology of glaucoma in sub-saharan Africa: prevalence, incidence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 20:111-125.
6. Day AC, Baio G, Gazzard G, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1162-1167.
7. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma 4th Edition*; 2014.
8. Chowdhury UR, Hann CR, Stamer WD, et al. Aqueous humor outflow: Dynamics and disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:2993-3003.
9. Hann CR, Vercnocke AJ, Bentley MD, et al. Anatomic Changes in Schlemm's Canal and Collector Channels in Normal and Primary Open-Angle Glaucoma Eyes Using Low and High Perfusion Pressures. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014;55:5834-5841.
10. Esporcatte BLB, Tavares IM. Normal-tension glaucoma: An update. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79:270-276.
11. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 1998;105:209-215.
12. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, et al. Prevalence of Normal Tension Glaucoma in Obstructive

- Sleep Apnea Syndrome Patients. *J Glaucoma*. 2007;16:42-46.
13. Nongpiur ME, Haaland B a., Perera S a., et al. Development of a score and probability estimate for detecting angle closure based on anterior segment optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:32-38.
  14. Sun X, Dai Y, Chen Y, et al. Primary angle closure glaucoma what we KNOW and what we don't know. *Prog Retin Eye Res*. 2016:1-20.
  15. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1389-1397.
  16. Javanbakht M, Azuara-Blanco A, Burr JM, et al. Early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle closure glaucoma: an economic evaluation based on data from the EAGLE trial. *BMJ Open*. 2017;6:e013254.
  17. Kakoulidis K, Cernak A, Cernak M. Morphologic changes of anterior segment of the eye after cataract surgery. *Cesk Slov Oftalmol*. 2011;67:111-114.
  18. Shams PN, Foster PJ. Clinical outcomes after lens extraction for visually significant cataract in eyes with primary angle closure. *J Glaucoma*. 2012;21:545-550.
  19. Medeiros FA, Weinreb RN. Is corneal thickness an independent risk factor for glaucoma? *Ophthalmology*. 2012;119:435-436.
  20. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108:1779-1788.
  21. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1995;102:1810-1812.
  22. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ AD. Linking Structure and Function in Glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:249-271.
  23. Braakman ST, Thomas Read A, W-H Chan D, et al. Colocalization of Outflow Segmentation and Pores Along the Inner Wall of Schlemm's Canal. *Exp Eye Res*. 2015;130:87-96.
  24. Ammar DA, Lei TC, Gibson EA, et al. Two-photon imaging of the trabecular meshwork. *Mol Vis*. 2010;16:935-944.
  25. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, et al. Aqueous outflow - A continuum from

- trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res.* 2016;57:108-133.
26. Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery 1 Medical Student (Final Year). *J Curr Glaucoma Pr.* 2016;1010:13-20.
  27. Ocklind A. Effect of Latanoprost on the Extracellular Matrix of the Ciliary Muscle. A Study on Cultured Cells and Tissue Sections. *Exp Eye Res.* 1998;67:179-191.
  28. Pederson JE, Gaasterland DE, MacLellan HM. Uveoscleral aqueous outflow in the rhesus monkey: importance of uveal reabsorption. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16:1008-7.
  29. Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1992;110:206-210.
  30. Zhou Y-S, Xu J, Peng J, et al. Research progress of stem cells on glaucomatous optic nerve injury. *Int J Ophthalmol.* 2016;9:1226-1229.
  31. Costa L, Cunha JP, Amado D, et al. Diabetes Mellitus as a Risk Factor in Glaucoma's Physiopathology and Surgical Survival Time: A Literature Review. *J Curr glaucoma Pract.* 2015;9:81-85.
  32. Bell K, und Hohenstein-Blaul N von T, Teister J, et al. Modulation of the immune system for the treatment of glaucoma. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15.
  33. Yang G, Sau C, Lai W, et al. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *J Neuroophthalmol.* 2015;344:1173-1178.
  34. Jia X, Yu J, Liao S-H, et al. Biomechanics of the sclera and effects on intraocular pressure. *Int J Ophthalmol.* 2016;9:1824-1831.
  35. Coudrillier B, Pijanka JK, Jefferys JL, et al. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera. *PLoS One.* 2015; 10:e0131396.
  36. Roy Chowdhury U, P Fautsch M. Intracranial Pressure and Its Relationship to Glaucoma: Current Understanding and Future Directions. *Med hypothesis, Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4:71-80.
  37. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, et al. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye.* 2014;28:58-65.
  38. Saeedi O, Pillar A, Jefferys J, et al. Change in choroidal thickness and axial length with change



- in intraocular pressure after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 2014;98:976-979.
39. Kadziauskiene A, Kuoliene K, Asoklis R, et al. Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:586-591.
  40. Chen S, Wang W, Gao X, et al. Changes in Choroidal Thickness After Trabeculectomy in Primary Angle Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;55:2608-2613.
  41. Leske M, Connell A, Wu S-Y, et al. Risk Factors for Open-angle Glaucoma: The Barbados Eye Study. *JAMA Ophthalmol*. 1995;113:918-924.
  42. Singh K, Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:84-87.
  43. Ross AH, Jackson TE, Wertheim MS, et al. Analysis of the diurnal intraocular pressure profile pre and post trabeculectomy using 24-hour monitoring of intraocular pressure. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:400-403.
  44. Kiddee W, Atthavuttisilp S. The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6047.
  45. Konstas AGP, Topouzis F, Leliopoulou O, et al. 24-Hour Intraocular Pressure Control with Maximum Medical Therapy Compared with Surgery in Patients with Advanced Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113:761-765.
  46. Erb C. "Early Manifest Glaucoma Trial" (EMGT): Update 2004. *Ophthalmologe*. 2005;102:219-221.
  47. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of Glaucomatous Progression Between Untreated Patients With Normal-Tension Glaucoma and Patients With Therapeutically Reduced Intraocular Pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;93:487-497.
  48. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701-713.
  49. 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;120:714-720.
  50. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study.

- Ophthalmology*. 1998;106:653-662.
51. Rocha-Sousa A, Rodrigues-Araújo J, Gouveia P, et al. New Therapeutic Targets for Intraocular Pressure Lowering. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:261386.
  52. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf*. 2017;15(4):723-729.
  53. Negrete FJM, Lemij HG, Erb C. Switching to preservative-free latanoprost: Impact on tolerability and patient satisfaction. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:557-566.
  54. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, et al. Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Adv Ther*. 2014;31:1213-1227.
  55. Cavet ME, DeCory HH. The Role of Nitric Oxide in the Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Latanoprostene Bunod: Review of Nonclinical Studies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34:52-60.
  56. Polat J, Grantham L, Mitchell K, et al. Repeatability of selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1437-1441.
  57. Lin SC. Endoscopic and Transscleral Cyclophotocoagulation for the Treatment of Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:238-247.
  58. Kaplowitz K, Kuei A, Klenofsky B, et al. The use of endoscopic cyclophotocoagulation for moderate to advanced glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:395-401.
  59. de Jong L, Lafuma A, Aguadé AS, et al. Five-year extension of a clinical trial comparing the EXPRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:527-533.
  60. Lavia C, Dallorto L, Maule M, et al. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0183142.
  61. Shaarawy T. Glaucoma surgery: Taking the sub-conjunctival route. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22:53.
  62. Krasnov MM. Externalization of Schlemm's canal (sinusotomy) in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1968;52:157-161.

63. Mermoud A. Sinusotomy and deep sclerectomy. *Eye (Lond)*. 2000;14:531-535
64. Zimmerman TJ, Kooner KS, Ford VJ, et al. Trabeculectomy vs. nonpenetrating trabeculectomy: a retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1984;15:734-740.
65. Fyodorov, SN. Non-penetrating deep sclerectomy in open angle glaucoma. *Eye Microsurg*. 1989;1:52-55.
66. Hamard P, Valtot F, Sourdille P, et al. Confocal microscopic examination of trabecular meshwork removed during ab externo trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1046-1052.
67. Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol*. 32:149-170.
68. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin-C. *Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol*. 1983;9:172-173.
69. Anand N, Bong C. Deep Sclerectomy With Bevacizumab and Mitomycin C: A Comparative Study. *J Glaucoma*. 2013;0:1-7.
70. Anand N, Atherley C. Deep sclerectomy augmented with mitomycin C. *Eye (Lond)*. 2005;19:442-450.
71. Yamamoto T, Sakuma T, Kitazawa Y. An ultrasound biomicroscopic study of filtering blebs after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1995;102:1770-1776.
72. Crowston JG, Akbar AN, Constable PH, et al. Antimetabolite-induced apoptosis in Tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:449-454.
73. Georgopoulos M, Vass C, El Menyawi I, et al. In vitro Diffusion of Mitomycin-C into Human Sclera after Episcleral Application: Impact of Diffusion Time. *Exp Eye Res*. 2000;71:453-457.
74. Singh K, Egbert PR, Byrd S, et al. Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:48-53.
75. Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SL, et al. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1150-1154.
76. Park H-YL, Kim JH, Park CK. VEGF Induces TGF- $\beta$ 1 Expression and Myofibroblast Transformation after Glaucoma Surgery. *Am J Pathol*. 2013;182:2147-2154.

77. Coote MA, Ruddle JB, Qin Q, et al. Vascular Changes After Intra-bleb Injection of Bevacizumab. *J Glaucoma*. 2008;17:517-518.
78. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37:148-50.
79. Simsek T, Cankaya AB, Elgin U. Comparison of Needle Revision with Subconjunctival Bevacizumab and 5-Fluorouracil Injection of Failed Trabeculectomy Blebs. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28:542-546.
80. Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, et al. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:352-357.
81. Al Obeidan SA. Incidence, efficacy and safety of YAG laser goniopuncture following nonpenetrating deep sclerectomy at a university hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29:95-102.
82. Shetty RK, Wartluft L, Moster MR. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *J Glaucoma*. 2005;14:52-56.
83. Koukkoulli A, Musa F, Anand N. Long-term outcomes of needle revision of failing deep sclerectomy blebs. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:99-106.
84. Kozlov VI, Bagroy SN, Anisimova SY et al. Nonpenetrating deep sclerectomy with collagen. *Eye Microsurg*. 1990;3:44-50.
85. Ates H, Uretmen O, Andaç K, et al. Deep sclerectomy with a nonabsorbable implant (T-Flux): preliminary results. *Can J Ophthalmol*. 2003 Oct;38:482-8.
86. Sanchez E, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hédiguer SE, Mermoud A. Deep sclerectomy: results with and without collagen implant. *Int Ophthalmol*. 1996;20:157-162.
87. Karlen ME, Sanchez E, Schnyder CC, Sickenberg M, Gonin J. Deep sclerectomy with collagen implant : medium term results. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:6-11.
88. Mansouri K, Shaarawy T, Wedrich A, Mermoud A. Comparing polymethylmethacrylate implant with collagen implant in deep sclerectomy: a randomized controlled trial. *J Glaucoma*. 2006;15:264-270.
89. Chiou AG, Mermoud A, Hédiguer SE, et al. Ultrasound biomicroscopy of eyes undergoing deep sclerectomy with collagen implant. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:541-544.

90. Bissig A, Rivier D, Zaninetti M, et al. Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *J Glaucoma*. 2008;17:680-686.
91. Kazakova D, Roters S, Schnyder CC, et al. Ultrasound biomicroscopy images: long-term results after deep sclerectomy with collagen implant. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:918-923.
92. Anand N, Bong C. Deep sclerectomy with bevacizumab and mitomycin C: a comparative study. *J Glaucoma*. 2015;24:25-31.
93. Galassi F, Giambene B. Deep sclerectomy with SkGel implant: 5-year results. *J Glaucoma*. 2008;17:52-56.
94. Leszczyński R, Formińska-Kapuścik M, Bubała-Stachowicz B, et al. Nonpenetrating very deep sclerectomy with hyaluronic acid implant vs trabeculectomy- a 2-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:1835-1841.
95. Bettin P, Di Matteo F, Rabiolo A, et al. Deep Sclerectomy With Mitomycin C and Injectable Cross-linked Hyaluronic Acid Implant: Long-term Results. *J Glaucoma*. 2016;25:e625-9.
96. Roy S, Thi H Do, Feusier M, et al. Crosslinked sodium hyaluronate implant in deep sclerectomy for the surgical treatment of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:70-76.
97. Välimäki JO. Pilot study of glaucoma drainage implant surgery supplemented with reticulated hyaluronic acid gel in severe glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25:140-144.
98. Schreyger F, Scharioth G, Baatz H. SKGEL® Implant Versus T-Flux® Implant in the Contralateral Eye in Deep Sclerectomy with Phacoemulsification: Long-Term Follow-Up. *Open Ophthalmol J*. 2008;2:57-61.
99. Studeny P, Baxant A-D, Vranova J, Kuchynka P, Pokorna J. Deep Sclerectomy with Nonabsorbable Implant (T-Flux) in Patients with Pseudoexfoliation Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-5.
100. Muñoz G. Nonstitch suprachoroidal technique for T-flux implantation in deep sclerectomy. *J Glaucoma*. 2009;18:262-264.
101. Loscos J, Valldeperas X, Langohr K, et al. Deep sclerectomy with supraciliary hema implant (Esnoper® V-2000): results and complications. *Int Ophthalmol*. 2015;35:693-699.
102. Bonilla R, Loscos J, Valldeperas X, et al. Supraciliary Hema Implant in Combined Deep

- Sclerectomy and Phacoemulsification: One Year Results. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:59-62.
103. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:323-331.
  104. Dahan E, Drusedau MU. Nonpenetrating filtration surgery for glaucoma: control by surgery only. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:695-701.
  105. Ates H, Andac K, Uretmen O. Non-penetrating deep sclerectomy and collagen implant surgery in glaucoma patients with advanced field loss. *Int Ophthalmol.* 2001;23:123-128.
  106. Shaarawy T, Karlen M, Schnyder C, et al. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1770-1778.
  107. Shaarawy T, Mansouri K, Schnyder C, et al. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1225-1231.
  108. Shaarawy T, Nguyen C, Schnyder C, et al. Comparative study between deep sclerectomy with and without collagen implant: long term follow up. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:95-98.
  109. Guedes RAP, Guedes VMP. Nonpenetrating deep sclerectomy in Brazil: a 3-year retrospective study. *J Fr Ophtalmol.* 2005;28:191-196.
  110. Detry-Morel M, Detry MB. Five-year experience with non penetrating deep sclerectomy. *Bull la Société belge d'ophtalmologie.* 2006;299:83-94.
  111. Anand S, Anand N. Combined phacoemulsification and deep sclerectomy (PDS) with intraoperative mitomycin C (MMC) augmentation. *Eye (Lond).* 2008;22:1040-1049.
  112. 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;18:751-757.
  113. Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Does phacoemulsification affect the long-term success of non-penetrating deep sclerectomy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41:228-235.
  114. Anand N, Kumar A, Gupta A. Primary phakic deep sclerectomy augmented with mitomycin C: long-term outcomes. *J Glaucoma.* 2011;20:21-27.
  115. Rho S, Kang SY, Hong S, et al. Long-term results of deep sclerectomy with small collagen

- implant in Korean. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27:34-38.
116. Al-Obeidan SA, Mousa A, Naseem A, et al. Efficacy and safety of non-penetrating deep sclerectomy surgery in Saudi patients with uncontrolled open angle glaucoma. *Saudi Med J.* 2013;34:54-61.
  117. Helmy H. Phacoemulsification combined with deep sclerectomy augmented with mitomycin and amniotic membrane implantation in chronic primary open angle glaucoma with cataract. *Electron physician.* 2016;8:2218-2226.
  118. Mercieca K, Steeples L, Anand N, et al. Deep sclerectomy for uveitic glaucoma: long-term outcomes. *Eye (Lond).* 2017;31:1008-1019.
  119. Ainsworth JR, Jay JL. Cost analysis of early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma. *Eye (Lond).* 1991;5:322-328.
  120. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, et al. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 12;CD004399
  121. Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Cost-effectiveness comparison between non-penetrating deep sclerectomy and maximum-tolerated medical therapy for glaucoma within the Brazilian National Health System (SUS). *Arq Bras Oftalmol.* 2012;75:11-15.
  122. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:106-113.
  123. Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Resources use, costs and effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy according to glaucoma stage. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74:400-404.
  124. Ting NS, Li Yim JF, Ng JY. Different strategies and cost-effectiveness in the treatment of primary open angle glaucoma. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;6:523-530.
  125. Li H, Jhanji V, Dorairaj S, et al. Anterior Segment Optical Coherence Tomography and its Clinical Applications in Glaucoma. 2006;1000:68-74.
  126. Hong J, Xu J, Wei A, et al. Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of Schlemm's canal in Chinese subjects with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120:709-715.
  127. Avitabile T, Russo V, Uva MG, et al. Ultrasound-biomicroscopic evaluation of filtering blebs

- after laser suture lysis trabeculectomy. *Ophthalmologica*. 1998;212:17-21.
128. McWhae JA, Crichton AC. The use of ultrasound biomicroscopy following trabeculectomy. *Can J Ophthalmol*. 1996;31:187-191.
  129. Singh M, See JLS, Aquino MC, et al. High-definition imaging of trabeculectomy blebs using spectral domain optical coherence tomography adapted for the anterior segment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37:345-351.
  130. Kawana K, Kiuchi T, Yasuno Y, et al. Evaluation of trabeculectomy blebs using 3-dimensional cornea and anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116:848-855.
  131. Pfenninger L, Schneider F, Funk J. Internal reflectivity of filtering blebs versus intraocular pressure in patients with recent trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2450-2455.
  132. Mavrakanas N, Mendrinos E, Shaarawy T. Postoperative IOP is related to intrascleral bleb height in eyes with clinically flat blebs following deep sclerectomy with collagen implant and mitomycin. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:410-413.
  133. Fernández-Buenaga R, Rebolleda G, Casas-Llera P, et al. A comparison of intrascleral bleb height by anterior segment OCT using three different implants in deep sclerectomy. *Eye*. 2012;26:552-556.
  134. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortíz C, Moreno-Salgueiro A, et al. 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:e86-90.
  135. Marchini G, Marraffa M, Brunelli C, et al. Ultrasound biomicroscopy and intraocular-pressure-lowering mechanisms of deep sclerectomy with reticulated hyaluronic acid implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:507-517.
  136. Chiou AG, Mermoud A, Underdahl JP, et al. An ultrasound biomicroscopic study of eyes after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology*. 1998;105:746-750.
  137. Contreras I, Noval S, Muñoz-Negrete FJ, et al. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:445-450.
  138. Cabrejas L, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, et al. An ultrasound biomicroscopy study of



- filtering blebs after deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:391-399.
139. Ravinet E, Bovey E, Mermoud A. T-Flux implant versus Healon GV in deep sclerectomy. *J Glaucoma*. 2004;13:46-50.
140. Khairy HA, Atta HR, Green FD, et al. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy. *Eye (Lond)*. 2005;19:555-560.
141. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106:2144-2153.
142. El Sayyad F, Helal M, El-Kholify H, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107:1671-1674.
143. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, et al. Efficacy and tolerability of nonpenetrating filtering surgery in the treatment of open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2010;224:138-146.
144. Devloo S, Deghislage C, Van Malderen L, et al. Non-penetrating deep sclerectomy without or with autologous scleral implant in open-angle glaucoma: Medium-term results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1206-1212.
145. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)*. 2005;19:298-302.
146. Loscos-Arenas J, Parera-Arranz A, Romera-Romera P, et al. Deep Sclerectomy With a New Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip): 1-Year Outcomes. *J Glaucoma*. 2015;24:421-425.
147. Sharma R, Sharma A, Arora T, et al. Application of anterior segment optical coherence tomography in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 59:311-327.
148. Vieira L, Noronha M, Lemos V, et al. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Imaging of Filtering Blebs after Deep Sclerectomy with Esnoper- Clip Implant : One-year Follow-up. 2014;8:91-95.
149. Leung CK, Yick DW, Kwong YY, et al. *Analysis of Bleb Morphology after Trabeculectomy with*

- Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography. The British journal of ophthalmology.* 2007;91:340-344
150. Hirooka K, Takagishi M, Baba T, et al. Stratus optical coherence tomography study of filtering blebs after primary trabeculectomy with a fornix-based conjunctival flap. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:60-64.
  151. Nakano N, Hangai M, Nakanishi H, et al. Early trabeculectomy bleb walls on anterior-segment optical coherence tomography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1173-1182.
  152. Fakhraie G, Kohansal S, Eslami Y, et al. Correlation between filtering bleb clinical morphology, anterior segment optical coherence tomography findings, and intraocular pressure. *Iran J Ophthalmol.* 2011;23:21-2.
  153. Park HYL, Ahn MD. Imaging of trabeculectomy blebs with Visante anterior segment optical coherence tomography after digital ocular compression. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:38-45.
  154. Konstantopoulos A, Yadegarfar ME, Yadegarfar G, et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy: a morphological study with anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2013:708-714.
  155. Mastropasqua R, Fasanella V, Agnifili L, et al. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Imaging of Conjunctival Filtering Blebs after Glaucoma Surgery. *BioMed Res Int.* 2014:610623.
  156. Napoli PE, Zucca I, Fossarello M. Qualitative and quantitative analysis of filtering blebs with optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol.* 2014;49: 210–216.
  157. Gutiérrez-ortiz C, Pérez-rico C, Moreno-salgueiro A, et al. Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of Morphologic Changes in the Anterior Segment Structures after Deep Sclerotomy Versus Phaco-Deep Sclerotomy with Intraoperative Mitomycin-C and No Implant Use Visant. *Seminars in Ophthalmology.* 2015;538:1-7.
  158. Khamar MB, Soni SR, Mehta S V, et al. Morphology of functioning trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62:711-714.
  159. Mesci C, Erbil HH, Karakurt Y, et al. Deep sclerectomy augmented with combination of absorbable biosynthetic sodium hyaluronate scleral implant and mitomycin C or with mitomycin C versus trabeculectomy: Long-term results. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40:e197.

160. Duke R, Ikpeme A. Primary Congenital Glaucoma with Delayed Suprachoroidal Hemorrhage following Combined Trabeculotomy Trabeculectomy and 5-Fluorouracil. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2015;2015:1-6.
161. Schwartz S, Vaziri K, Kishor K, et al. Incidence of postoperative suprachoroidal hemorrhage after glaucoma filtration surgeries in the United States. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:579-584.
162. Rabiolo A, Bettin P, Fiori M, et al. Delayed suprachoroidal hemorrhage following Nd:YAG laser goniotomy: a case report. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25:e40-1.
163. Khairy H a, Green FD, Nassar MK, et al. Control of intraocular pressure after deep sclerectomy. *Eye (Lond).* 2006;20:336-340.
164. Al-Obeidan SA, Mousa A, Naseem A, et al. Surgery in Saudi patients with uncontrolled open angle glaucoma. 2013;34:54-61.
165. Kitsos G, Aspiotis M, Alamanos Y, et al. Results of a modified non-penetrating deep sclerectomy in the treatment of open angle glaucoma with or without cataract. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:695-701.
166. Romera-Romero P, Loscos-Arenas J, Moll-Udina A, et al. Two-year Results After Deep Sclerectomy With Nonabsorbable Uveoscleral Implant (Esnoper-Clip). *J Glaucoma.* 2017;26:929-935.







