



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Efectos de la aplicación de Ranibizumab subconjuntival posquirúrgico en pacientes con glaucoma neovascular sometidos a implante de válvula Ahmed

TESIS

que para obtener el título de:
CIRUJANO OFTALMÓLOGO
presenta:

Dra. Dafne Escartín Fierros

ASESORES:

Dr. Gian Franco Diez Cattini
Adscrito del departamento de Glaucoma

Dr. José Francisco Ortega Santana
Jefe del departamento de Glaucoma



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
PROFESOR TITULAR DE LA UNAM

DR. ÓSCAR BACA LOZADA
PROFESOR ADJUNTO

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
PROFESOR ADJUNTO / JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR
DIRECTOR MÉDICO

DRA. STEPHANIE VOORDUIN RAMOS
SUBJEFE DE ENSEÑANZA

DR. GIAN FRANCO DIEZ CATTINI
ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ FRANCISCO ORTEGA SANTANA
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos:

A mis padres Jesús y Evelyn por darme todas las herramientas, el apoyo incondicional y el amor para alcanzar todos mis sueños. Por ser siempre mis consejeros y mis más grandes maestros de vida. Este, como todos mis logros, es tan suyo como mío. Los amo. Ñah.

A mi hermano, Luis Eduardo, por enseñarme lo verdaderamente importante en esta vida. Porque, aunque a veces estés un poquito lejos, siempre estás.

A mi esposo Roy, por ser mi compañero de vida, por seguirme en todas mis locuras, por nunca dejarme caer. Por ser mi persona y el amor de mi vida.

A mi maestro, asesor y amigo Franco, por todo el apoyo, consejos y tiempo invertido; por ser un gran ejemplo a seguir.

A mis güeros, por acompañarme en este viaje y por llenarlo de color y risas, por hacer los días pesados menos difíciles, ya que pocos saben el verdadero valor de la amistad. Un reconocimiento especial a Fer, por la asesoría y paciencia durante la realización de este trabajo, que no existiría sin su ayuda.

A mis amigos Daniel, Yaneli, Rebe, Elena, Kike, Sam, Viris, Mauro...mis bonitas...por media vida de amistad, alegrías, llanto, derrotas y logros. Gracias por compartir conmigo una experiencia más.

A mis maestros y compañeros por aportar su granito de arena para mi formación y crecimiento personal y profesional.

Por último, a mi. Porque la vida es dura, pero yo soy más. Y ser bueno no es fácil, pero vale la pena cada segundo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	2
2.2 EL GLAUCOMA NEOVASCULAR	4
2.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA COLOCACIÓN DE VÁLVULA DE AHMED	8
2.4 COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DE VÁLVULA AHMED	8
2.5 FACTORES DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR Y SU RELACIÓN CON EL GLAUCOMA NEOVASCULAR.....	9
2.6 AGENTES ANTIANGIÓGENICOS, UNA NUEVA ALTERNATIVA	11
3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.....	14
3.1 JUSTIFICACIÓN:	14
3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
3.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
3.4 OBJETIVO GENERAL	15
3.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3.6 HIPÓTESIS.....	16
4 METODOLOGÍA	17
4.1 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO:	17
4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
4.3 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
4.4. VARIABLES.....	18
5. CRITERIOS	21
5.1 DE INCLUSIÓN	21
5.2 DE NO INCLUSIÓN	21
5.3 DE ELIMINACIÓN	22
6. RESULTADOS	23
6.1 DESCRIPCIÓN BASAL DE LA POBLACIÓN	23
6.2 COMPORTAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO	24
6.3 FRECUENCIA DE COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	25
6.4 DIFERENCIA DENTRO DE LOS GRUPOS.....	26
6.5 DIFERENCIA ENTRE LOS GRUPOS.....	30
6.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	32
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	41
8. APÉNDICE	42
ASPECTOS ÉTICOS	42
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
CONSENTIMIENTO INFORMADO:	44
REFERENCIAS.....	46

PRESENTACIÓN

Título

Efectos de la aplicación de Ranibizumab subconjuntival posquirúrgico en pacientes con glaucoma neovascular sometidos a implante de válvula Ahmed

Investigadores

Investigador responsable

Dra. Dafne Escartín Fierros.

Asesores

Dr. José Francisco Ortega Santana

Médico Cirujano Oftalmólogo, Especialista en Glaucoma. Jefe de Servicio de Glaucoma.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz

Dr. Gian Franco Diez Cattini

Médico Cirujano Oftalmólogo, Especialista en Glaucoma. Adscrito del servicio de

Glaucoma. Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz

Periodo de realización

Mayo de 2018 a Diciembre de 2019

Correspondencia

Departamento de Glaucoma.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

1. INTRODUCCIÓN

El glaucoma neovascular es una de las complicaciones más graves y de peor pronóstico visual en los pacientes con retinopatía diabética proliferativa. Su curso suele ser agudo o subagudo con elevación importante de la presión intraocular (PIO) y neuropatía óptica consecuente, resultando en baja visual en ocasiones irreversible.

La fisiopatogenia del glaucoma neovascular en pacientes con retinopatía diabética proliferativa parte de la isquemia retiniana con aumento en la producción de factores angiogénicos compensadores, principalmente factores de crecimiento endotelial, que generan neovascularización tanto retiniana como del segmento anterior, provocando obstrucción de la malla trabecular y consecuente elevación de la presión intraocular.

Los agentes antiangiogénicos han resultado ser una buena opción terapéutica en patologías con vascularización retiniana y del segmento anterior. Estos medicamentos han demostrado generar una rápida regresión de los neovasos, lo que modifica la historia natural de esta patología e incluso genera una diferencia en el proceso de cicatrización posquirúrgico. Se han utilizado como coadyuvantes en la cirugía filtrante de glaucoma, para evitar la proliferación fibroblástica y neovascularización, y la fibrosis secundaria.

En el presente estudio se pretende evaluar los efectos de la aplicación de ranimizumab subconjuntival posterior a cirugía de colocación de válvula Ahmed en pacientes con glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética proliferativa, ya que se conocen los resultados favorables que presenta la aplicación de antiangiogénicos y otros animetabolitos en otros tipos de cirugías de glaucoma como trabeculectomías, sin embargo, no se conoce el efecto junto con la colocación de válvulas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 La Retinopatía Diabética

La retinopatía diabética (RD) comprende una complicación microvascular de la Diabetes Mellitus, siendo incluso la más común y con menor sintomatología inicialmente, empezando su desarrollo hasta 7 años antes del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. En países en desarrollo se encuentra dentro de las tres primeras causas de ceguera, y en países desarrollados en la principal causa de ceguera en personas de 20 a 74 años de edad. ¹ En México, hasta 71% de los pacientes diagnosticados con diabetes presentan algún grado de retinopatía diabética, de los cuales 37% presentan variante no proliferativa, mientras que hasta 63% retinopatía diabética proliferativa.²

Dentro de los factores de riesgo para desarrollarla se encuentra en primer lugar la hiperglucemia sostenida, niveles altos de lípidos séricos, excreción elevada de albúmina urinaria.²

El daño a los tejidos causado por la diabetes se debe al tiempo prolongado de hiperglucemia mediado por los siguientes mecanismos³:

- Activación de la proteincinasa C por el diacilglicerol
- Formación de productos finales de glicosilación avanzada
- Actividad de la aldosa reductasa
- Incremento en la vía de la hexosamina y liberación de citocinas inflamatorias
- Estrés oxidativo

La clínica se relaciona directamente con la fisiopatología de la retinopatía diabética, misma que se explica principalmente por la muerte de los pericitos capilares por la glicosilación de las proteínas de la membrana basal de la pared capilar, lo que genera un aumento en la

permeabilidad de los vasos, permitiendo la salida de plasma rico en lipoproteínas, que se perciben como exudados duros o circinados, dilataciones de la pared vascular, que se presenta como microaneurismas o rupturas de la misma que se observan como microhemorragias. Puede sumarse microtrombos, oclusión capilar e isquemia retiniana, generando microinfartos de retina que se expresan como exudados blandos u algodonosos que consecuentemente general liberación de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) con la consecuente aparición de neovasos retinianos.²

Bioquímicamente, esto se explica por la saturación de la enzima aldosa reductasa, que produce sorbitol a partir de glucosa, así como la enzima sorbitol deshidrogenasa, que transforma, más lentamente, sorbitol en fructosa. El NADP⁺ y NADH procedentes de estas reacciones desvían el metabolismo de la glucosa a la síntesis de diacil-glicerol, que es un activador natural de la proteína kinasa C (PKC), quien aumenta la expresión de endotelina-1. Esta citocina disminuye el flujo vascular, haciendo que el pericito libere VEGF.⁴

El Global Diabetic Retinopathy Project Group (GDRPG) clasificó la retinopatía diabética según el grado de severidad, como se describe: Sin RD aparente (sin alteraciones funduscópicas), retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve cuando se presenta únicamente con microaneurismas, RDNP moderada, considerada en la presencia de más que sólo microaneurismas, pero menos de la RDNP severa, RDNP severa, al cumplir alguno de los siguientes criterios: más de 20 hemorragias intrarretinianas en los cuatro cuadrantes, arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes, anomalías microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes, y retinopatía diabética proliferativa (RDP) cuando existe neovascularización o hemorragia prerretiniana o vítrea.⁵

Existen a su vez varias complicaciones de la retinopatía diabética, desde edema macular diabético, hemorragias vítreas, desprendimientos de retina, etc. Una de las complicaciones más devastadoras de la retinopatía diabética es el glaucoma neovascular, que puede estar presente entre el 1.87 y 3.8% de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa², que si bien no es de las complicaciones más comunes, sí de las que representan mayor impacto negativo en el pronóstico visual del paciente.

2.2 El glaucoma neovascular

El glaucoma es un grupo de patologías de etiología heterogénea que se caracterizan por neuropatía óptica en un patrón específico que condiciona pérdida visual progresiva e irreversible. Actualmente es la primera causa de ceguera irreversible en el mundo y se calcula que para el 2020 existan alrededor de 80 millones de pacientes afectados por glaucoma mundialmente.⁶ El daño visual por glaucoma se relaciona mayormente al aumento de presión intraocular, por lo que el manejo va encaminado a la disminución de la misma. Cuando el tratamiento médico resulta insuficiente, la cirugía filtrante suele ser el siguiente paso en el tratamiento; estas cirugías van encaminadas a crear una vía de drenaje para el humor acuoso de manera que drene de la cámara anterior a un espacio subtenoniano y/o subconjuntival.⁷ Sin embargo, el éxito a largo plazo de la cirugía filtrante puede verse comprometido por el proceso de cicatrización y la formación de tejido fibroso sobre la vía alterna de drenaje del humor acuoso, debido a procesos como angiogénesis, activación, migración y proliferación fibroblástica, lo que compromete la disminución de la PIO y subsecuentemente perpetúa el daño al nervio óptico.⁸

El glaucoma neovascular es una forma severa de glaucoma secundaria a procesos isquémicos o inflamatorios de la retina. Dentro de las casusas más frecuentes se encuentran la retinopatía diabética, la oclusión de la vena central de la retina o de rama venosa de la retina y el síndrome ocular isquémico.⁹ Esto se debe a que la isquemia retiniana produce factores vasogénicos, principalmente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que estimulan la formación de neovasos en el segmento anterior y el ángulo, con las consecuentes alteraciones del drenaje del humor acuoso.¹⁰

La neovascularización del segmento anterior comienza con finos vasos posteriores al iris, localizados en una malla de tejido conectivo con fibroblastos y miofibroblastos que crecen hacia delante del iris hacia el margen pupilar, se extienden sobre la superficie del iris y posteriormente hasta el ángulo, cruzando el espolón escleral hasta la malla trabecular, donde inicialmente, el ángulo se encuentra aparentemente abierto, y progresivamente se va desarrollando una membrana fibrovascular que eventualmente se retrae, generando sinequias anteriores periféricas culminando en un cierre angular, la consecuente elevación de la presión intraocular y la neuropatía óptica secundaria.^{4,11,12}

Clínicamente se presenta como glaucoma agudo o subagudo con disminución de la agudeza visual, dolor ocular, hiperemia conjuntival, edema corneal microquístico y presión intraocular elevada. El curso clínico se divide en 4 etapas¹¹:

- 1) Rubeosis iridis: presencia de neovasos en el área pupilar y/o ángulo iridocorneal. PIO normal. Los pacientes se mantienen asintomáticos
- 2) Ángulo abierto: Rubeosis moderada del iris y ángulo con crecimiento de tejido fibrovascular no visible sobre el trabéculo y disminución del filtrado de humor acuoso.

PIO aumenta progresivamente y puede haber signos inflamatorios en el segmento anterior.

- 3) Ángulo cerrado: severa neovascularización del iris y ángulo, rubeosis intensa e incluso ectropión uveal. Contracción de la membrana fibrovascular con cierre progresivo del ángulo, formación de sinequias periféricas e inflamación del segmento anterior, inyección ciliar y edema corneal
- 4) Estadio final: cierre angular completo. PIO >50 mmHg. Presenta síntomas como disminución de la agudeza visual, dolor intenso, cefalea, náusea y vómito.

El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno son vitales para el pronóstico visual. Se puede iniciar manejo médico, preferentemente con medicamentos que disminuyan la producción de humor acuoso como antagonistas β -adrenérgicos, α -2 adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos y sistémicos; puede agregarse ciclopléjicos y esteroides para disminuir la inflamación y el dolor, así como ayudar a aclarar los medios ópticos,¹³ sin embargo, el tratamiento quirúrgico a largo plazo de elección son los implantes valvulares. Ya que la isquemia retiniana es la principal etiología del glaucoma neovascular, al tener la posibilidad con medios claros se debe emplear la panfotocoagulación retiniana de ser posible para mejorar el resultado.⁴

El estándar de oro para el tratamiento de isquemia retiniana con la subsecuente neovascularización es la panfotocoagulación. Sin embargo, el problema que representa la aplicación de laser es que no actúa únicamente sobre la retina isquémica, que es la responsable de la vascularización anormal, sino también sobre células de retina sana sin hipoxia, con lo que no sólo se obtiene el beneficio de la regresión de vascularización sino que tiene efectos sobre el campo visual permanentes.¹⁴ Además es importante tomar en

cuenta que lleva varias semanas y en la mayoría de las veces, más de una sesión de laser para observar la regresión de la neovascularización. Los pacientes con glaucoma neovascular tienen compromiso visual irreversible si no se controla la presión intraocular de manera pronta, por lo que en ocasiones no es posible esperar a los resultados y el efecto en la presión intraocular de la panfotocoagulación.

Uno de los tratamientos más utilizados para el control de la presión intraocular de los pacientes con glaucoma neovascular de cualquier etiología es la colocación de dispositivos de filtración. Éstos se dividen en dos, de acuerdo con su acción: los que restringen el flujo y los que no restringen el flujo. Los que restringen el flujo, o valvulados generan una resistencia al flujo de humor acuoso a través de ellos, con la intención de disminuir la incidencia de hipotonía ocular durante el periodo postoperatorio temprano. El más utilizado en cirugía de glaucoma neovascular es la válvula de Ahmed, a pesar de que los pacientes con esta patología tienen mayor riesgo de fallo quirúrgico, y el pronóstico visual puede ser pobre debido a la progresión de la enfermedad de base.¹⁵

Se prefiere el uso de válvula ya que se ha reportado hasta un 80% de fallo posterior a trabeculectomía sin antimetabolitos adyuvantes en estos pacientes,¹⁶ presumiblemente por acción de las sustancias proangiogénicas y proinflamatorias que desencadenan fibrosis secundaria en el área quirúrgica.¹⁷ Incluso con el tratamiento adyuvante con antimetabolitos, el glaucoma neovascular se asocia a una tasa de éxito de solo 28% a los 5 años posterior a la cirugía,¹⁸ por lo que se considera que el padecerlo es un factor de riesgo para fallo de trabeculectomía.

2.3 Técnica quirúrgica de la colocación de válvula de Ahmed

El dispositivo valvulado más utilizado para el tratamiento de glaucoma hoy en día es la válvula de Ahmed, introducida en 1993 por Marteen Ahmed¹⁹.

Se compone de un cuerpo o plato de polipropileno o silicón, un tubo de silicón y un plato que se encuentra entre el plato y el tubo, donde se encuentra la válvula *per se*. Ésta consiste en dos membranas de elastómero de silicona que se colocan en una cámara que es más ancha en su entrada y más angosta en su salida, lo que permite que, por medio de diferencias de presión, se mantenga abierta con presiones entre 8 y 12 mmHg.¹⁶

La técnica quirúrgica consiste en la elección de un cuadrante, generalmente temporal superior o nasal superior, peritomía, colocación y fijación del implante a 8 milímetros del limbo y tunelización y colocación del tubo hacia la cámara anterior iniciando a 4 mm del limbo, finalmente cubriendo el implante con conjuntiva.²⁰

2.4 Complicaciones de la cirugía de Válvula Ahmed

Las complicaciones más comunes de la aplicación de la válvula Ahmed tanto en pacientes con glaucoma neovascular como de otras patologías son, en primer lugar, hiphema, hipotonía, efusión coroidea, obstrucción del tubo de drenaje valvular.⁷ Existen otras complicaciones como edema corneal, glaucoma maligno, endoftalmitis, blebitis, e hipertensión ocular transitoria conocida como fase hipertensiva posterior a la colocación de la válvula²¹.

La fase hipertensiva se define como una elevación de la presión intraocular por arriba de los 21 mmHg dentro de los 3 meses posteriores a la colocación de una válvula de Ahmed, posterior a la reducción de la presión intraocular por debajo de 22 mmHg durante la primera

semana postoperatoria que no sea causado por obstrucción o retracción del tubo ni por mal funcionamiento de la válvula, asociado a disminución de edema con aparición de fibrosis sobre el área valvular²² Se puede decir que se ha resuelto la fase hipertensiva cuando se tiene una PIO <22 mmHg junto con una reducción de 3 o más mmHg de la PIO con el mismo tratamiento hipotensor o al reducir al menos un medicamento hipotensor. Se ha reportado su inicio desde la 4 semana postoperatorio y puede durar hasta 16 semanas²³, en caso de resolver.

Se han intentado varios abordajes para disminuir la respuesta inflamatoria y fibrosis postquirúrgica después de la colocación de implantes valvulares con la finalidad de disminuir las complicaciones y mejorar el resultado postquirúrgico. Kuljaca et al implementaron un régimen de prednisona oral y ácido flufenamínico para mejorar el resultado de los implantes de Molteno²⁴, sin embargo, se relacionó a un gran número de efectos sistémicos. También se ha utilizado tratamiento tópico como la mitomicina C, como en un estudio realizado por Costeno, en el que se aplicó mitomicina durante la cirugía de coloración de implante de Molteno, sin poder concluir que éste tenía efectos beneficiosos²⁵; por otra parte, Perkins realizó un estudio similar encontrando mejor control de la PIO en pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con mitomicina C.²⁶

2.5 Factores de Crecimiento Endotelial Vascular y su relación con el glaucoma neovascular

El VEGF es una glicoproteína homodimérica caracterizada por un aminoácido homólogo al factor de crecimiento derivado de plaquetas.^{27,28} es producido en diferentes tipos de células; desde fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, plaquetas, neutrófilos, células de músculo liso, etc.²⁹ La familia de moléculas de VEGF consiste en una serie de ligandos,

donde VEGF-A es el más relacionado con actividad proangiogénica, con sus cinco isoformas con diferentes longitudes en las cadenas de aminoácidos que las forman. La isoforma predominante, y clave para la neovascularización es la VEGF₁₆₅ de 45 kDa.³⁰ Junto con VEGF₁₂₁, mientras que VEGF₁₈₉ se relaciona más con fibrosis. La función de estos factores de crecimiento esta mediada por la unión de receptores transmembrana tirosina cinasa VEGFR-1 y VEGFR-2³¹; asimismo, se une con receptores específicos para cada isoforma encontrados tanto en células endoteliales como no endoteliales.

Los factores de crecimiento, en especial el VEGF, son vitales para la inducción de angiogénesis que promueve la migración de células inflamatorias y fibroblastos para la reparación de heridas, lesiones y formación de tejido de granulación. Durante el desarrollo embrionario o posterior a una lesión, el VEGF es de vital importancia para la formación de vasos tanto *de novo*, como cuando los preexistentes están bloqueados; actúa como un agente mitogénico, quimiotáctico, inductor de la permeabilidad vascular y ayuda a la supervivencia celular a través de la inhibición de la apoptosis.^{32,33} En contraparte, los factores de crecimiento endotelial tienen un efecto de formación de neovasos patológicos en condiciones de inflamación como en el glaucoma neovascular,³⁴ entre otras patologías. Basado en estos datos, se ha postulado que el uso de moduladores selectivos de estos factores de crecimiento puede mejorar la eficacia de la cirugía de glaucoma, y al mismo tiempo hacerla segura.³⁵

En el glaucoma neovascular es frecuente la necesidad de tratamiento quirúrgico para el control de la presión intraocular, debido al cierre angular que generan las membranas vasculares en las estructuras del ángulo. Conociendo que el proceso de reparación de heridas consta de una serie de pasos continuos pero con procesos simultáneos y

coordinados: 1) homeostasis, 2) inflamación, 3) diferenciación, proliferación y migración celular 4) angiogénesis controlada 5) regeneración de tejido epitelial sobre la lesión y 6) síntesis, entrecruzamiento y alineación de las fibras de colágeno,³⁶ y entendiendo que el éxito de la cirugía filtrante de glaucoma radica esencialmente en la inhibición de este proceso para evitar el bloqueo de la fístula generada como vía alterna de salida del humor acuoso puede comprenderse la teórica utilidad del uso de antiangiogénicos.

Se conoce la utilidad de antimetabolitos como el 5-fluorouracilo y la mitomicina en procedimientos de cirugía filtrante de glaucoma por su efecto sobre la migración y proliferación fibroblástica y vascular, sin embargo se ha relacionado con complicaciones como alteraciones corneales, daño escleral e incluso necrosis, hipotonía y adelgazamiento de la bula con posible ruptura e infección secundario a su uso por el mecanismo de acción tan poco definido de estos medicamentos.³ Es por esto que el estudio de la terapia con antiangiogénicos está cobrando mucha importancia actualmente.

2.6 Agentes antiangiogénicos, una nueva alternativa

Los agentes antiangiogénicos han sido usados como terapia adyuvante en procesos de neovascularización secundario a isquemia retiniana como en retinopatía diabética proliferativa, membrana neovascular senil, idiopática, miópica, neovascularización secundaria a oclusión venosa de retina, etc.³ Desde su aparición como tratamiento en la degeneración macular relacionada con la edad, se marcó una nueva era en el tratamiento de enfermedades retinianas neovascularizantes, y posteriormente se iniciaron nuevas investigaciones para el uso de antiangiogénicos en otras patologías con VEGF elevado,

como es el caso del glaucoma neovascular, donde se ha utilizado como tratamiento adyuvante en cirugía filtrante.³⁷

El ranibizumab (Lucentis; Genetech, South San Francisco, CA, USA) es un fragmento de anticuerpo monoclonal (fab) humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Difiere del bevacizumab por 6 aminoácidos; su peso molecular de 48 kDA y no está glucosilado. Debido a su estructura más simple y su mayor afinidad al VEGF, éste requiere menores cantidades que el bevacizumab para generar el mismo efecto antiVEGF.³⁸

Su mecanismo de acción es la unión con alta afinidad a las isoformas de VEGF-A, impidiendo la unión de este a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de células endoteliales y neovascularización, así como exudación vascular, lo que contribuye a la progresión de la neovascularización tanto retiniana como del segmento anterior.³⁹

El uso de antiangiogénicos ha sido estudiado en el contexto de cirugía filtrante de glaucoma con el fin de mejorar el pronóstico posterior a la intervención en pacientes con este diagnóstico. A pesar de que los niveles de antiangiogénico con consecuente bloqueo de receptores VEGF alcanzados por vía intravítrea son mayores, su uso en cirugía de glaucoma es limitado, ya que el efecto que se busca es extraocular, por lo que se ha estudiado la aplicación subconjuntival como terapia adyuvante en cirugía de glaucoma. Tal es el caso de un estudio realizado por Kahook en el que se comparó el uso de RBZ intravítreo en la trabeculectomía junto con mitomicina C tópica contra mitomicina tópica únicamente, donde se concluyó que los pacientes a quienes se les aplicó el antiangiogénico tuvieron bulas menos vascularizadas con mayor tasa de éxito.⁴⁰

Algunos autores han propuesto el uso de antiangiogénico subconjuntival, como en el estudio conducido por Memarzadeh, en el que se aplicó tratamiento antiangiogénico adyuvante en ojos de conejos a los que se les realizó trabeculectomía. Se reportó una mayor supervivencia de la bula de filtración en los especímenes en los que se aplicó antiangiogénico subconjuntival, contra los que se aplicó 5 fluorouracilo o el grupo control, e incluso se comprobó histopatológicamente una menor cantidad de tejido fibroso en la zona de cirugía en este grupo. ⁴¹ Estos hallazgos fueron comprobados también por Ozgonul et al también en ojos de conejos con trabeculectomía con el uso de Bevacizumab en comparación con solución salina balanceada y 5FU, con resultados similares a los previos, con evidencia de una bula de filtración más grande, con valores de PIO más bajos, menor inflamación, neovascularización y fibrosis en el grupo de inyección de antiangiogénico. ⁴²

En el caso específico del glaucoma neovascular, se han realizado una serie de estudios con el uso de anticuerpos anti-VEGF tanto por vía tópica, intracameral o intravítrea. Existen varios estudios en los que se han utilizado diferentes antiangiogénicos en el glaucoma neovascular, y el ranibizumab no es la excepción. Por ejemplo, en un estudio por Luke et al en el que se aplicó RBZ intravítreo como terapia adyuvante en el GNV en diez pacientes, obteniendo una disminución del la PIO de 18 mmHg a las dos semanas de aplicación e incluso hubo regresión de la *rubeosis iridis* en algunos casos ⁴³

Aun así, los efectos de los agentes antiangiogénicos como tratamiento para el glaucoma neovascular son temporales, con una duración promedio de 4 a 6 semanas,⁴⁴ y no se ha demostrado su utilidad como monoterapia para este padecimiento, sin embargo, la

combinación de estos agentes con terapias convencionales es muy prometedora, por el efecto dual que generan.

3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

3.1 Justificación:

Debido a la posible participación de mediadores de inflamación presentes en la cámara anterior y en la superficie ocular posterior al procedimiento, la sobrevida en los procedimientos de glaucoma podría acortarse.

El control de los mediadores de inflamación y de angiogénesis podría tener beneficios para mejorar los resultados quirúrgicos, principalmente en el caso de pacientes diabéticos que cursan con un estado inflamatorio crónico que promueve la angiogénesis.

El uso de antiangiogénicos como adyuvantes posterior a cirugía de glaucoma ha sido pobremente documentado; algunos estudios donde se ha utilizado el bevacizumab subconjuntival posterior a cirugía filtrante han tenido resultados favorables en la sobrevida de la bula de filtración, la fibrosis del sitio quirúrgico y la reacción inflamatoria postquirúrgica.

Se ha estimado que los antiangiogénicos subconjuntivales proveen beneficios similares a los antimetabolitos usados convencionalmente en cirugía filtrante; sin embargo, hasta ahora se desconoce el comportamiento en pacientes diabéticos con cirugía de válvula de Ahmed.

Con este estudio se pretende ampliar el panorama conocido sobre la aplicación subconjuntival de antiangiogénicos, específicamente ranibizumab, en casos de glaucoma neovascular con tratamiento quirúrgico de válvula de Ahmed.

3.2 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los efectos de la aplicación de ranibizumab subconjuntival postquirúrgico en pacientes con glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética proliferativa sometidos a implante de válvula Ahmed?

3.3 Planteamiento del Problema

Se desconoce si la administración de antiangiogénico subconjuntival postquirúrgica disminuye la frecuencia de complicaciones y mejora el resultado visual. Obtener estos datos sentaría las bases para el desarrollo de nuevos tratamientos adyuvantes encaminados en mejorar la sobrevida de la válvula de Ahmed y disminuir la comorbilidad en sujetos diabéticos con glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética.

3.4 Objetivo General

Describir la evolución de las características clínicas de los pacientes a quienes se les aplica ranibizumab subconjuntival posterior a colocación de válvula Ahmed como tratamiento adyuvante de glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética.

3.5 Objetivos Específicos

1. Identificar la relación de la PIO postquirúrgica con la aplicación de ranibizumab subconjuntival postquirúrgico.

2. Calcular el riesgo de aumento de la presión intraocular en pacientes con y sin la aplicación postquirúrgica de antiangiogénico subconjuntival.
3. Registrar el tiempo en que la presión intraocular se mantiene dentro de parámetros normales posterior a la colocación de la válvula Ahmed en pacientes con y sin aplicación de ranibizumab subconjuntival postquirúrgico.
4. Estimar la incidencia de complicaciones en pacientes con dosis postquirúrgica de antiangiogénico.
5. Calcular la frecuencia de complicaciones en pacientes con y sin aplicación postquirúrgica de antiangiogénico.

3.6 Hipótesis

H1: Los pacientes que reciben una dosis postoperatoria de antiangiogénico subconjuntival presentan menor frecuencia de complicaciones que aquellos que no reciben tratamiento antiangiogenico subconjuntival postquirúrgico.

H0: Los pacientes que reciben una dosis postoperatoria de antiangiogénico subconjuntival presentan la misma frecuencia de complicaciones que aquellos que no reciben tratamiento antiangiogénico subconjuntival postquirúrgico.

4 METODOLOGÍA

4.1 Descripción operativa del estudio:

Se realizó un muestreo secuencial aleatorizado por conveniencia. A los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio y se les solicitó firmar un consentimiento informado.

Todos los sujetos tenían glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética y eran candidatos para cirugía de válvula de Ahmed con medios claros a quienes se les aplicó previo a tratamiento quirúrgico panfotocoagulación con laser argón.

A todos los sujetos se les aplicó una dosis de ranibizumab subconjuntival (0.05 ml con 0.5 mg) mediante técnica aséptica de 24 a 72 horas previo a la cirugía.

Posterior a la cirugía, se dividió la muestra en dos grupos de 30 pacientes cada uno mediante una aleatorización simple. Al primer grupo (Grupo 1) se aplicó ranibizumab subconjuntival en región temporal superior (0.05 ml con 0.5 mg) una semana posterior a la cirugía; al segundo grupo (Grupo 2) se le aplicó una inyección subconjuntival de solución salina como placebo. Se llevó seguimiento de ambos grupos mediante citas de control a las 24 horas, siete días, 30 días y de manera mensual hasta los 6 meses y 12 meses posteriores a la cirugía. En cada visita se registró la agudeza visual, presión intraocular y el uso de medicamentos hipotensores. Se llenó el instrumento de recolección de datos en cada visita y los datos finalmente se vaciaron en la base de datos construida en el programa Microsoft Excel 2017. El análisis clínico correspondiente se realizó en el programa IBM SPSS versión 23.

4.2 Análisis estadístico

Se estableció la normalidad de la muestra mediante la prueba de Shapiro-Wilk, se encontró que presentan una distribución no normal todas las variables.

La comparación entre variables cualitativas se realizó con prueba de chi cuadrada.

La comparación de las variables cuantitativas intragrupo mediante t de Wilcoxon y entre grupos mediante U de Mann Whitney.

Se realizó un análisis de supervivencia con la curva de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de presentar una complicación, evento hipertensivo y presencia de quistes conjuntivales en ambos grupos.

4.3 Diseño del estudio

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado.

4.4. Variables

Variable	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad de Expresión	Definición Descriptiva	Definición Operativa
Agudeza Visual Mejor Corregida	Cuantitativa Independiente	Continua	LogMAR	Cantidad de visión con la mejor corrección óptica.	Valor obtenido en LogMAR
Género	Cualitativa Independiente	Nominal	Femenino o masculino	Sexo del paciente	Sexo del paciente
Aplicación de inyecciones de antiangiogé	Cuantitativa Independiente	Ordinal	1 2	Número de inyecciones de antiangiogénico subconjuntival	Número de inyecciones se antiangiogénic

nico subconjuntiv al					o subconjuntival
Fase hipertensiva	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Elevación de PIO posterior a colocación de válvula ahmed	PIO >21 mmHg despues de 1 semana PO con PIO resgistrada <22 mmHg
Resolucion de fase hpertensiva	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	PIO dentro de parámetros normales posterior a fase hipertensiva	PIO <22 mmHg con reducción de 3 o más mmHg mismo tratamiento hipotensor o al reducir al menos un medicamento hipotensor
Hiphema	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Sangrado en cámara anterior	Presencia de sangrado en cámara anterior
Presión intraocular	Cuantitativa Dependiente	Discreta	mmHg	Presión del globo ocular en cada una de las visitas	Promedio de la presión intraocular obtenida por tonómetro de Goldmann 3 mediciones en cada visita
Hiperten- sión ocular	Cualitativa Dependiente	Ordinal	Hipotenso Normotenso Hipertenso	Presión del globo ocular con	Hipotenso < 6 mmHg

				respecto a la normalidad	Normotenso 7-20 mmHg Hipertenso > 20 mmHg
Edema corneal	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Engrosamiento de la córnea	Presencia de engrosamiento y opacidad de la córnea
Endoftalmi-tis	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Inflamación ocular secundaria a infección intraocular	Presencia de datos clínicos y paraclínicos de infección intraocular
Blebitis	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Edema de la bula de filtración	Datos inflamatorios de la bula de filtración
Quiste valvular	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Fibrosis del área quirúrgica	Fibrosis del área quirúrgica
Obstrucción	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Bloqueo mecánico del lumen del tubo valvular	Bloqueo mecánico del lumen del tubo valvular
Inflamación de la cámara anterior	Cuantitativo Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Presencia de células inflamatorias en la cámara anterior	Presencia de células inflamatorias en la cámara anterior
Profundidad de cámara anterior	Cualitativa Independiente	Ordinaria	0 I II III IV	Distancia entre la córnea y el iris	0 = atalamia I = CA < ¼ del espesor corneal II = CA ¼ del espesor corneal

					III = CA $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ de espesor corneal IV = CA > $\frac{1}{2}$ de espesor corneal
Número de hipotenso- res tópicos	Cualitativa Dependiente	Ordinal	1, 2, 3, 4	Cantidad de hipotensores tópicos usados por el paciente	Cantidad de hipotensores tópicos usados por el paciente
Necesidad de hipotenso- res adicionales	Cualitativa Dependiente	Nominal	Presente Ausente	La necesidad de complementar el tratamiento con medicamentos tópicos para mantener la presión normal	Uso de medicamento s hipotensores postquirúrgico s de cualquier familia

5. CRITERIOS

5.1 De inclusión

- Pacientes con indicación de colocación de implante de válvula de Ahmed
- Pacientes diabéticos con diagnóstico de glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética.
- Pacientes con AVMC en el ojo afectado previo a la aplicación de tratamiento quirúrgico de percepción de luz o mejor
- Pacientes mayores de 18 años
- Ambos géneros

5.2 De No inclusión

- Pacientes con diagnóstico diferente de Glaucoma neovascular o de etiología distinta a retinopatía diabética proliferativa

- Pacientes con opacidad de medios que no permita la aplicación de panfotocoagulación previo a procedimiento quirúrgico
- Pacientes que no sean sometidos a cirugía de válvula Ahmed
- Pacientes sin indicación de colocación de válvula de Ahmed por nulo pronóstico visual (no percepción de luz)
- Pacientes con intervenciones para glaucoma previas
- Pacientes que cursen con otra etiología de hipertensión intraocular asociada, (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma crónico de ángulo cerrado, glaucoma pigmentario, glaucoma secundario a pseudoexfoliación, etc.)
- Pacientes en quienes este contraindicada la aplicación de antiangiogénico
- Pacientes con aplicación de antiangiogénico intravítreo 6 meses previos en ojo afectado

5.3 De eliminación

- Pacientes que durante el curso del estudio desarrollen alguna condición que contraindique la aplicación de antiangiogénico (hipersensibilidad, procesos infecciosos oculares o perioculares, inflamación intraocular grave)
- Pacientes que desarrollen endoftalmitis, obstrucción irreversible que requiera tratamiento quirúrgico adicional o extrusión del implante valvular en la primera semana posterior a colocación de válvula, previo a la aplicación de antiangiogénico subconjuntival
- Pacientes que no completen seguimiento
- Pacientes que deseen dejar de participar en el estudio

6. RESULTADOS

6.1 Descripción basal de la población

Se contó con un universo de 70 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales se excluyeron 10 sujetos: 5 por extrusión valvular, 3 por hiphema que requirió lavado de cámara anterior y 2 que desearon no participar en el estudio; el tamaño de muestra final fue de 60 sujetos, de los cuales 27 corresponden al grupo al que se aplicó ranibizumab posquirúrgico, mientras que 33 al grupo control. Del primer grupo, 40.7% (n=11) fueron hombres y 59.3% (n=16) mujeres. En el segundo grupo, 48.5% (n=16) fueron hombres y 51.5% (n=17) mujeres. Esta información se resume en la tabla 1.

De acuerdo con la lateralidad, en el primer grupo el 51.9% (n=14) correspondieron al ojo derecho y 48.1% (n=13) al izquierdo, mientras que en el grupo control 42.4% (n=14) tuvieron el ojo derecho afectado, mientras que 57.6% (n=19) el ojo izquierdo. (Tabla 1)

Tabla 1. Parámetros iniciales

Variable	Grupo 1	Grupo 2	X ²	p
N	27	33	0.80	0.36
Hombres	40.7% (n=11)	48.5% (n= 16)	0.36	0.60
Lateralidad	OD = 51.9% (n=15) OS=48.1% (n=14)	OD = 42.4% (n=14) OS=57.6% (n=19)	0.53	0.60

Inicialmente, en el grupo 1, la capacidad visual media expresada en logMAR fue de 2.2 con un rango de 0.2 a 3. En el grupo control, la media de visión en logMAR fue 1.98 con un rango de 0.3 a 3. La presión intraocular del ojo tratado en el grupo de estudio tuvo una media de 43.59 mmHg (20 - 64 mmHg). En cuanto al grupo de control, la presión intraocular media fue de 32.79 mmHg (12 – 65), siendo la única variable significativa de inicio. Con respecto a la cantidad de hipotensores, la media fue de 3.48 y 3.33 en los grupos 1 y 2,

respectivamente, con rango de 3 a 4 en el primer grupo y entre 0 y 5 en el segundo. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros iniciales

	Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i>
AVCM	2.2	1.98	0.46
PIO	43.59	32.79	0.01*
No. Hipotensores	3.48	3.33	0.81
AVCM = agudeza visual mejor corregida logMAR promedio PIO= Presión intraocular mmHg U de Mann Whitney			

6.2 Comportamiento durante el seguimiento

Para la visita del primer mes, en el grupo 1 se perdió seguimiento de 2 pacientes, quedando 25 (92%) y en grupo 2 no hubo pérdidas. Al tercer mes, del primer grupo había 4 con pérdida de seguimiento, quedando un total de 23 (85.1%), y en el grupo 2, 7 perdidos, quedando un total de 26 sujetos (78%). Para los 6 meses de seguimiento 15 pacientes no cumplieron los requisitos para permanecer en el protocolo, ya que discontinuaron su seguimiento, quedando 12 (44.4%), y en el segundo grupo 18, quedando 15 en seguimiento (45.4%). Finalmente, para el año de estudio únicamente 9 pacientes (33%) culminaron el seguimiento en el primer grupo y 13 (39%) en el segundo grupo.

En la tabla 3, se resume la evolución de la capacidad visual, presión intraocular y cantidad de hipotensores durante el seguimiento de ambos grupos a lo largo de 12 meses.

Tabla 3.

Evolución de la capacidad visual, presión intraocular y cantidad de hipotensores en ambos grupos.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	
	Media (rango)	Media (rango)	
1 mes	PIO	23.8 (8-70)	20.48 (8-40)
	CV	1.36 (3.0-4)	1.9 (0.2 -4)
	No. Hipotensores	0.92 (0-3)	0.94 (0-3)
3 meses	PIO	21.35 (10-70)	19.12 (6-56)
	CV	1.22 (0.1 – 4.0)	1.58 (0.1– 3.0)
	No. Hipotensores	1.7 (0-4)	1.73 (0-4)
6 meses	PIO	21.83 (10-70)	17.33 (8-52)
	CV	0.8 (0.1 – 4.0)	1.7 (0.3 – 4.0)
	No. Hipotensores	1.58 (0-4)	1.93 (0-4)
12 meses	PIO	23.78 (10-70)	14.92 (10-23)
	CV	0.85 (0.1 – 4.0)	1.01 (0.1 – 3.0)
	No. Hipotensores	1.67 (0.0 -4.0)	1.69 (0-3)

PIO= presión intraocular (mmHg)

CV= capacidad visual (logMAR)

6.3 Frecuencia de complicaciones durante el seguimiento

Se evaluó en cada visita la presencia de complicaciones en ambos grupos. Las complicaciones observadas a lo largo del tiempo se resumen en la tabla 4

Tabla 4.

Incidencia de Complicaciones					
	Variable	Grupo 1 % (n)	Grupo 2 % (n)	X ²	p
1 mes	Hiphema	20 (5)	18.2 (6)	0.0	1
	Edema Corneal	8 (2)	6.1 (2)	0.0	1
	Obstrucción	0 (0)	3 (1)	0.0	1
	Inflamación en CA	20 (5)	15.2 (5)	0.0	1
3 meses	Hiphema	21.7 (4)	3.8 (1)	1.189	0.729
	Edema Corneal	13 (3)	23.1 (6)	0.286	0.4716
	Obstrucción	4.3 (1)	3.8 (1)	0.0	1
	Inflamación en CA	8.7 (2)	26.9 (7)	1.625	0.1454
6 meses	Hiphema	8.3 (1)	6.7 (1)	0.0	1
	Edema Corneal	8.3 (1)	20 (3)	0.091	0.605
	Obstrucción	0 (0)	0 (0)	-	-
	Inflamación en CA	0 (0)	0 (0)	-	-
12 meses	Hiphema	0 (0)	0 (0)	-	-
	Edema Corneal	22.2 (2)	0 (0)	1.057	0.155
	Obstrucción	0 (0)	8.3 (1)	0.692	1
	Inflamación en CA	11.1 (1)	0 (0)	0.035	0.409

CA= cámara anterior

Se puede apreciar que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de complicaciones entre ambos grupos durante el seguimiento. En ningún grupo se presentó blebitis en ningún momento del seguimiento. Las complicaciones no descritas como endoftalmitis o extrusión valvular no se incluyen ya que constituyen criterios de eliminación durante la primera semana y no se presentaron posterior a este periodo.

6.4 Diferencia dentro de los grupos

Se comparó la capacidad visual dentro de cada grupo con respecto al valor inicial. Se encontró dentro del grupo 1 una mejoría en la agudeza visual que fue estadísticamente significativa en los primeros 3 meses de seguimiento; sin embargo, posterior a los 3 meses, la diferencia se vuelve no significativa estadísticamente (tabla 5)

Tabla 5.

Comparación de capacidad visual basal y final en grupo 1

		CV inicial vs CV 1 mes	CV inicial vs CV 3 meses	CV inicial vs CV 6 meses	CV inicial vs CV 12 meses
Diferencia rangos	de	-2.881	-2.821	-1.824	-1.524
<i>p</i>		0.004[±]	0.005[±]	0.068	0.128

CV= capacidad visual en logMAR
*t de Wilcoxon

Dentro del grupo 2, se encontró que no existe diferencia significativa en ningún momento del seguimiento en capacidad visual. (tabla 6)

Tabla 6.

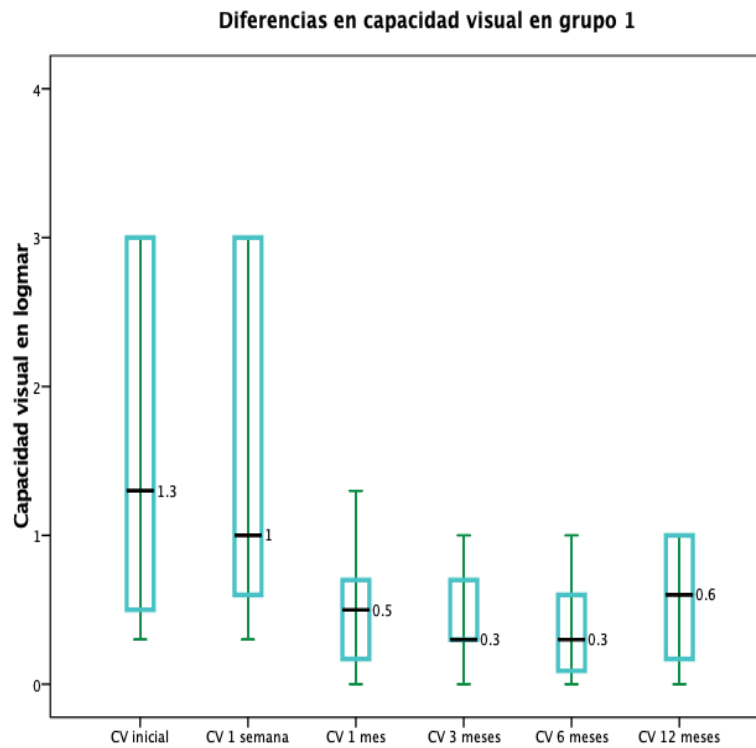
Comparación de capacidad visual basal y final en grupo 2

		CV inicial vs CV 1 mes	CV inicial vs CV 3 meses	CV inicial vs CV 6 meses	CV inicial vs CV 12 meses
Diferencia rangos	de	-0.610	-1.131	-1.133	-1.846
<i>p</i>		0.542	0.258	0.257	0.065

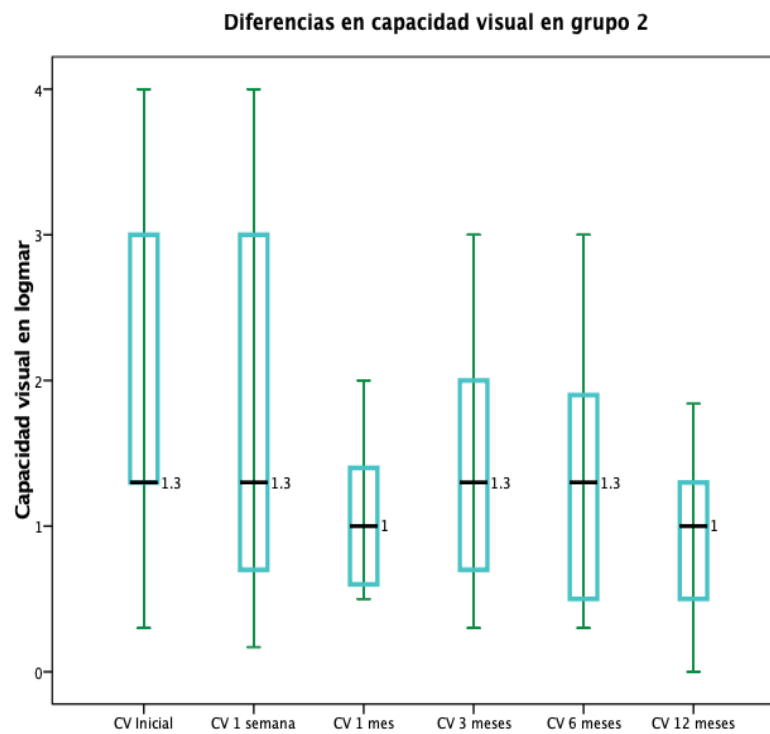
CV= capacidad visual en logMAR
*t de Wilcoxon

En las siguientes gráficas de caja se observa el comportamiento de la agudeza visual en ambos grupos. (Gráfica 1 y 2)

Gráfica 1. Comportamiento de la capacidad visual en Grupo 1



Gráfica 2. Comportamiento de la Capacidad Visual en Grupo 2



En ambos grupos existió una disminución significativa en la presión intraocular que se mantuvo durante el seguimiento. (Tabla 7)

Tabla 7.

Comparación intragrupo de la PIO a lo largo del seguimiento

Presión intraocular (PIO)			Inicial vs 1 mes	Inicial vs 3 meses	Inicial vs 6 meses	Inicial vs 12 meses
Grupo 1	Diferencia de rangos	de	-3.660	-3.621	-2.276	-1.836
	<i>p</i>		0.000	0.000	0.023	0.066
Grupo 2	Diferencia de rangos	de	-4.228	-3.665	-2.846	-3.182
	<i>p</i>		0.000	0.000	0.004	0.001

PIO = presión intraocular en mmHg

*t de Wilcoxon

Existió una disminución del número de hipotensores necesarios para mantener la presión intraocular meta al final; sin embargo, esta solo fue significativa para el grupo 1 al término del estudio. En la siguiente tabla (tabla 8) se resume el comportamiento de la PIO dentro de ambos grupos.

Tabla 8.

Comparación intragrupo en la cantidad de hipotensores

Hipotensores		Inicial vs 1 mes	Inicial vs 3 meses	Inicial vs 6 meses	Inicial vs 12 meses
Grupo 1	Diferencia de rangos	-3.904	-3.732	-2.689	-2.565
	<i>p</i>	0.000	0.000	0.007	0.010*
Grupo 2	Diferencia de rangos	-4.568	-3.287	-2.068	-1.706
	<i>p</i>	0.000	0.001	0.039	0.088

6.5 Diferencia entre los grupos

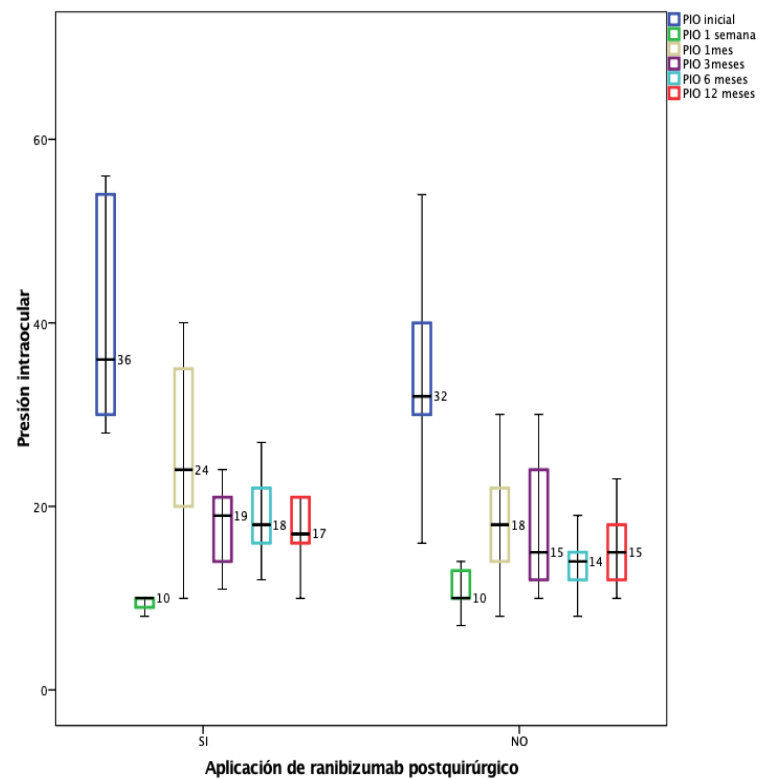
Tabla 9.

Comparación de capacidad visual, presión intraocular y cantidad de hipotensores entre grupos				
		N	Rango promedio	p
CV inicial	G1	27	32.31	0.46
	G2	33	29.02	
PIO inicial	G1	27	38.46	0.01*
	G2	33	23.98	
Hipotensores iniciales	G1	27	29.98	0.81
	G2	33	30.92	
CV 1 mes	G1	25	25.64	0.12
	G2	33	32.42	
PIO 1 mes	G1	25	31.58	0.41
	G2	33	27.92	
Hipotensores 1 mes	G1	25	29.34	0.94
	G2	33	29.62	
CV 3 meses	G1	23	22.04	0.11
	G2	27	28.44	
PIO 3 meses	G1	23	25.13	0.86
	G2	27	25.81	
Hipotensores 3 meses	G1	23	24.74	0.9
	G2	26	25.23	
CV 6 meses	G1	13	12.62	0.11
	G2	17	17.71	
PIO 6 meses	G1	12	16.79	0.10
	G2	15	11.77	
Hipotensores 6 meses	G1	12	13.08	0.57
	G2	15	14.73	
CV 12 meses	G1	9	9.78	0.29
	G2	13	12.69	
PIO 12 meses	G1	9	13.50	0.22
	G2	13	10.12	
Hipotensores 12 meses	G1	9	11.33	0.91
	G2	13	11.62	

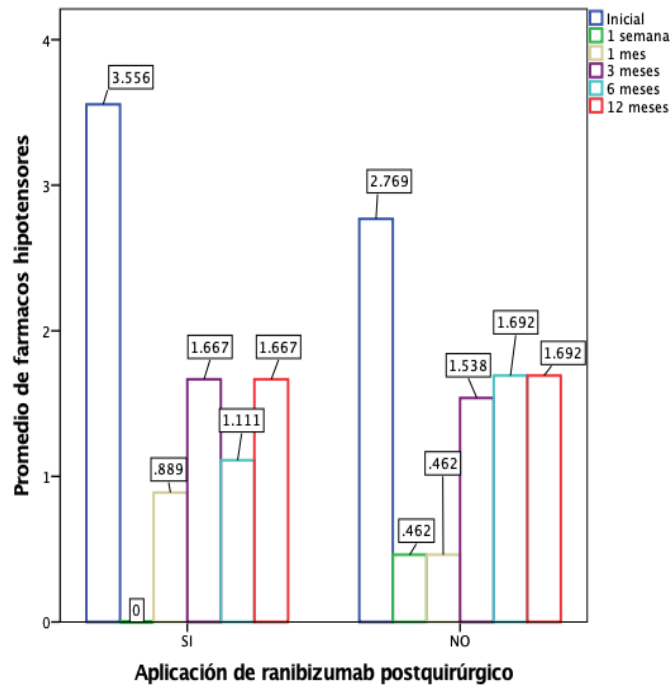
G1= grupo 1
G2=Grupo 2
***U de Mann-Whitney (diferencia de rangos)**

En la comparación entre ambos grupos de la capacidad visual, presión intraocular y cantidad de hipotensores usados se muestran en la siguiente tabla (tabla 9), existió una diferencia significativa entre la presión intraocular basal de ambos grupos (gráfica 3). No se encontró diferencia en el resto de las variables. (gráficas 4 y 5)

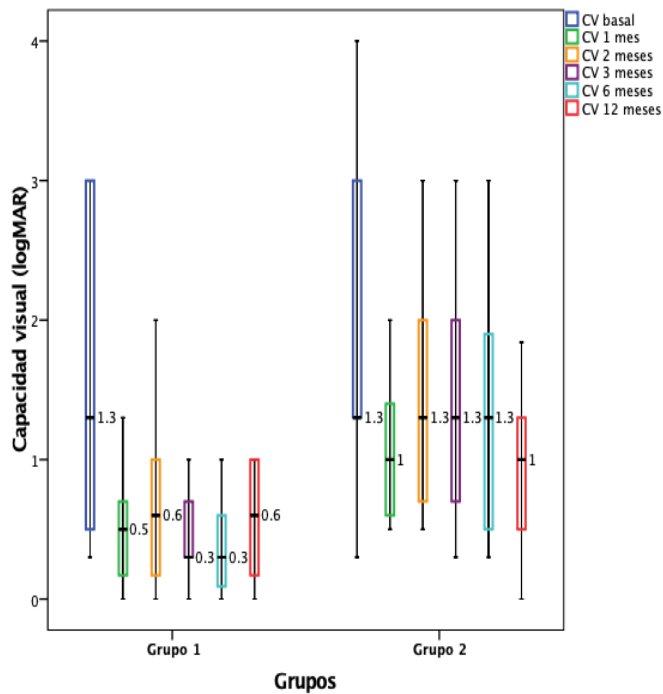
Gráfica 3. Presión intraocular a lo largo del seguimiento en ambos grupos



Gráfica 4. Cantidad de hipotensores a lo largo del seguimiento en ambos grupos



Gráfica 5. Capacidad visual a lo largo del seguimiento en ambos grupos



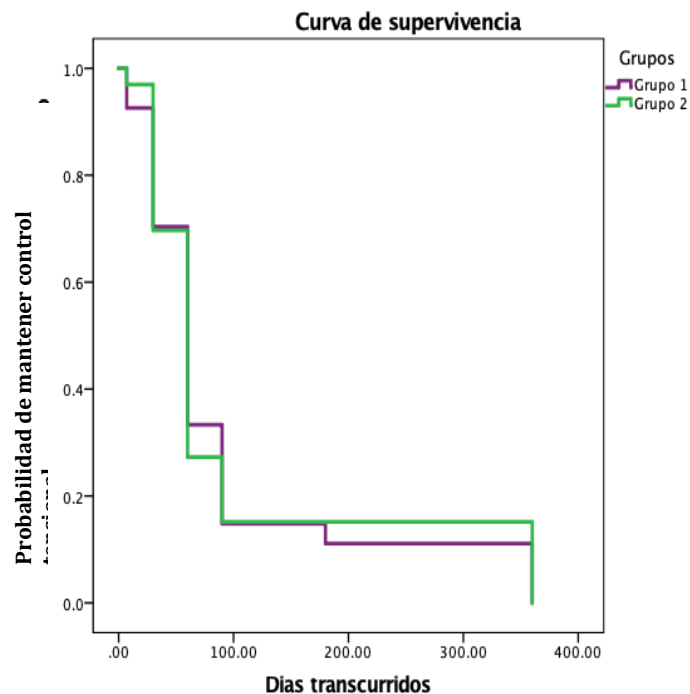
6.6 Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia para identificar la probabilidad de presentar evento hipertensivo, complicaciones y formación de quiste durante el seguimiento.

Se encontró que el promedio de días transcurridos hasta presentar un evento hipertensivo en toda la muestra fue de 96 días (IC 95%, 69 – 123); en el grupo 1 a los 92 días (IC 95%, 54 – 131) de seguimiento en promedio y en el grupo 2, a los 99.3 días (IC 95%, 60.5 – 138) de seguimiento en promedio. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la diferencia de días (χ^2 0.1, $p=0.92$)

La curva de supervivencia, mostró que no existe diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de presentar un evento hipertensivo a un año de seguimiento entre ambos grupos. (Gráfica 6)

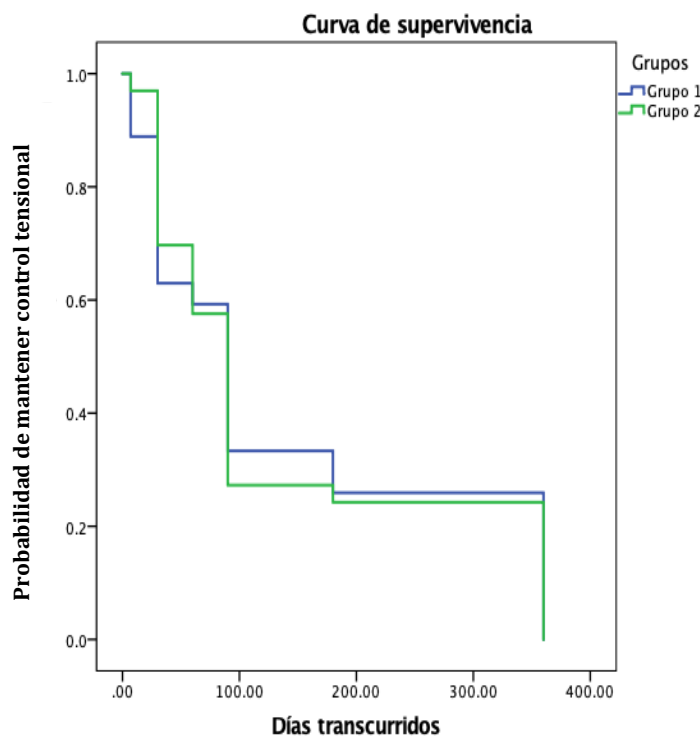
Gráfica 6. Tiempo de duración sin evento hipertensivo



El promedio de días transcurridos hasta presentar cualquiera de las complicaciones mencionadas en toda la muestra fue de 108 días (IC 95%, 86-129); en el grupo 1 a los 109 días (IC 95%, 75 – 143) de seguimiento en promedio y en el grupo 2, a los 106 días (IC 95%, 78 – 134) de seguimiento en promedio. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo. ($\chi^2= 0$ $p=0.98$)

La curva de supervivencia, mostró que no existe diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de presentar un evento hipertensivo a un año de seguimiento entre ambos grupos. (Gráfica 7)

Gráfica 7. Tiempo transcurrido sin complicaciones

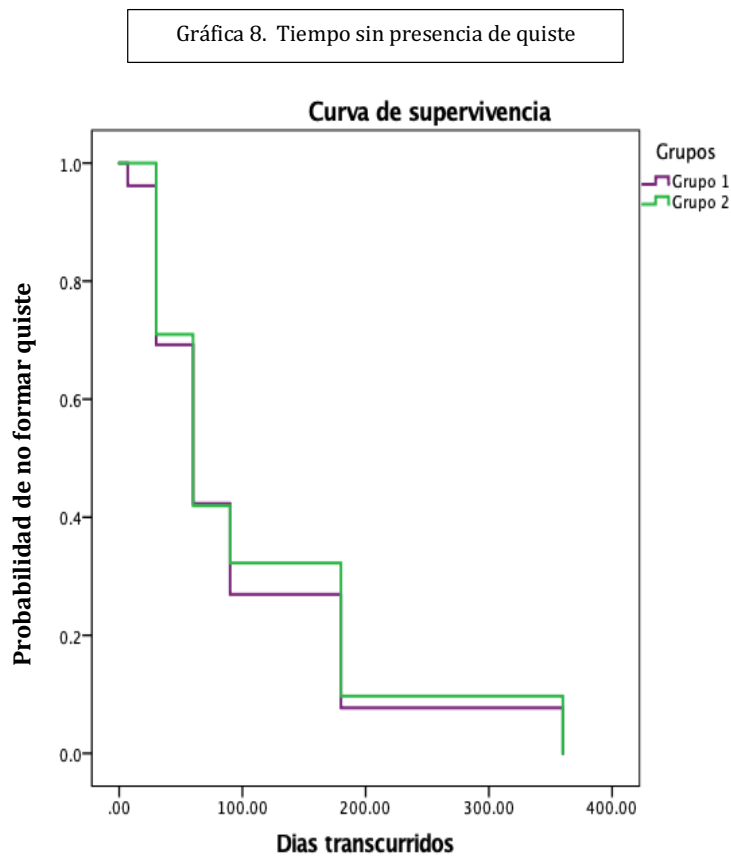


El promedio de días transcurridos hasta la formación de quiste en toda la muestra fue de 105.9 días (IC 95%, 80.7 – 131); en el grupo 1 a los 100 días (IC 95%, 64 – 136) de seguimiento en promedio y en el grupo 2, a los 110 días (IC 95%, 74.9 – 145.7) de

seguimiento en promedio. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo. ($X^2= 143$ $p=0.70$).

La curva de supervivencia, mostró que no existe diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de formación de quiste durante el seguimiento entre ambos grupos.

Gráfica 8.



DISCUSIÓN

Dentro de los objetivos de nuestro estudio se encontraba describir la evolución de las características clínicas a quienes se les aplica ranibizumab subconjuntival pre y postquirúrgico a la colocación de válvula Ahmed posterior al diagnóstico de glaucoma neovascular. Pudimos describir con detalle el seguimiento de estos pacientes, observando que la historia natural no difiere significativamente ni en cantidad de complicaciones, ni en control hipertensivo. Tampoco se aprecia una diferencia con respecto a la capacidad visual entre ellos.

Dentro de las fortalezas del estudio, consideramos que, al no existir ninguna evidencia previa, esta investigación sienta las bases para la evaluación de nuevos abordajes y tratamientos adyuvantes en el tratamiento del glaucoma neovascular. Se habían reportado resultados favorables en la aplicación de antiangiogénicos en cirugía filtrante de glaucoma, por lo que explorar esa línea en implantes valvulados es una novedad. Además, al ser un centro de referencia oftalmológica, recibimos una cantidad considerable de pacientes para enriquecer la investigación. Se realizó aleatorización de los pacientes para incluirlos en uno u otro grupo, evitando así en la manera de lo posible, el sesgo.

Como limitantes del estudio, el principal es la pérdida de seguimiento de los sujetos, que puede deberse predominantemente a la cantidad de pacientes foráneos que se tomaron en cuenta para el estudio, así como la falta de asistencia a las citas subsecuentes por pérdida visual y falta de recursos. Consideramos también que, a pesar de haber sido aleatorizados los pacientes para entrar al grupo de estudio o al grupo control, el primero presentó presiones intraoculares más elevadas al inicio del estudio, lo que pudiera implicar un sesgo

en los resultados finales. La mayoría de los pacientes presentaban un cuadro agudo de hipertensión ocular y un daño avanzado por lo que no pudo documentarse campimétricamente el estadio del daño glaucomatoso y aunque el estudio no estaba diseñado con este fin, podría ayudar a obtener conclusiones válidas en cuanto a progresión de la enfermedad a largo plazo.

En estudios realizados con animales para valorar el efecto de antiangiogénicos sobre la neovascularización corneal y en el segmento anterior mediante la inyección subconjuntival, como el realizado por Liarakos, et al, en conejos a los que se les indujo neovascularización mediante cauterización química en estos sitios anatómicos y posteriormente se les aplicó ranibizumab subconjuntival, encontrando una inhibición de la neovascularización en las primeras semanas de seguimiento, así como niveles más bajos de VEGF intracameral durante dos semanas de seguimiento.⁴⁵ Es por ello que se pensó en la posibilidad de mostrar una mejor evolución con la aplicación subconjuntival en cirugía de válvula Ahmed.

El uso de antiangiogénico subconjuntival se ha estudiado en el ámbito de la cirugía de glaucoma, principalmente en trabeculectomía encontrando resultados similares en cuanto a la presión intraocular final. Tal es el caso del estudio donde se evaluaron los niveles de VEGF en humor acuoso y en Tenon posterior a aplicación de bevacizumab post-trabeculectomía en ojos de conejo tanto intracameral transquirúrgica como subconjuntival postquirúrgica, donde se demostró que los niveles de VEGF en la cámara anterior eran menores al ser tratados con antiangiogénico y simultáneamente la vesícula de filtración era mayor⁴⁶, aunque, al igual que en el estudio presentado, no se evidenció una diferencia en la presión intraocular posterior a la cirugía, posiblemente por la vía de administración del medicamento.

Realizando una comparativa, al igual que en nuestro estudio, en ciertas líneas de investigación con ranibizumab intravítreo, como la dirigida por Min Tang,⁴⁰ no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la PIO, ni en cuanto a complicaciones. De igual manera, en ambos estudios, se reporta una discreta diferencia en cuanto a capacidad visual, presentando una moderada diferencia en el grupo que recibió una dosis intravítrea de antiangiogénico a los 3 meses de seguimiento, que finalmente resulta no ser significativa y se iguala con el grupo control al final del estudio. Similar a nuestro estudio, inicialmente presentan una disminución importante del uso de hipotensores que se van incrementando a lo largo del tiempo sin representar una diferencia significativa en el último control.

Hay pocos estudios que analicen el posible beneficio de anti-VEGF para el control de la fibrosis postoperatoria en cirugía de válvula de Ahmed. Rojo-Arno et al. tras un ensayo clínico aleatorizado a 1 mes, estudiando bevacizumab subconjuntival en el postoperatorio (día 1 y 7) en cirugía de válvula de Ahmed, encontraron que aunque no hubo diferencias estadísticas en cuanto a la PIO final (13.8 mmHg en el grupo estudio y 12.7 mmHg en el control) entre los grupos y no encontró mayores complicaciones⁴⁷, lo que se puede reproducir en nuestro estudio. Aunque sí se reportó un periodo hipertensivo menos agresivo en el grupo control y una diferencia en cuanto al área de la bula entre ambos grupos.

Hemos obtenido resultados similares a Kyoung Ma et al, quienes reportan la diferencia entre grupo posoperado de IVA con aplicación intravítrea de bevacizumab comparado con un grupo control sin aplicación de antiangiogénico, reportando que no hay diferencia

estadísticamente significativa entre el control hipertensivo ni la incidencia de complicaciones.⁴⁸

Se puede concluir que a pesar de que el glaucoma neovascular se desarrolla a partir de un estímulo proveniente de la liberación de VEGF y los antiangiogénicos pueden inhibir la neovascularización intraocular, al ser utilizados de manera tardía en pacientes con hipertensión ocular secundaria a cierre angular por neovasos y sinequias, muestran poca efectividad y no mejoran el pronóstico visual ni tienen un impacto importante en la presión intraocular a largo plazo.

De igual forma, tanto la fase hipertensiva, así como el control de la PIO a largo plazo una vez colocado el implante valvulado se deben al encapsulamiento del implante, dependiente del tamaño del mismo y las características histológicas de la vesícula cicatricial que circunscribe al plato, que, si bien es considerado con mayor fibrosis en pacientes diabéticos, no está mediado únicamente por VEGF, sino por otros mediadores inflamatorios. Incluso se especula que el contacto precoz del humor acuoso que ocurre en los dispositivos valvulados podría producir una mayor respuesta fibrótica en el espacio subconjuntival⁴⁹. Está descrito también que la mayoría de los ojos que presentan fase hipertensiva, a pesar de considerarse transitoria, solamente el 28-30% suelen resolver absolutamente y generalmente requieren de la misma cantidad de hipotensores a largo plazo,⁵⁰ como los pacientes que presentaron fase hipertensiva temprana en nuestro estudio.

La encapsulación de la ampolla de filtración, o formación de quiste se encuentra en 28% a las 4 semanas, pudiendo aumentar significativamente con el paso del tiempo.⁵¹ Se produce por la proliferación de fibroblastos y fibrosis subconjuntival; Classsen et al, reportan que a

los 11 meses de han encontrado en el 100% de los implantes miofibroblastos metaplásicos junto con organización del tejido conectivo poco adherido⁵² Uno de los factores para la encapsulación es la neovascularización del segmento anterior, que en el caso de nuestro estudio estaba presente en todos los pacientes, al tratarse de glaucoma neovascular, lo que puede explicar la baja tasa de supervivencia a 12 meses.

Si bien es cierto que los factores de crecimiento como VEGF juegan un papel importante en la cicatrización, el factor más relacionado con la fibrosis es el factor de crecimiento básico fibroblástico (b-FGF) junto con el TGF- β 2 que tiene altas concentraciones a nivel ocular, mismos que no son inhibidos por los anti-VEGF, lo que puede explicar la falta de impacto en el uso del medicamento subconjuntival en nuestros pacientes.

Toda manipulación de tejido despierta una reacción inflamatoria que abarca los procesos de respuesta vascular, donde podríamos considerar los factores proangiogénicos, coagulación con acumulación de fibrinógeno, fibronectina y plaquetas, inflamación mediada por TGF- β 2, IL-1, TNF- α , macrófagos y monocitos, proliferación de células endoteliales y fibroblastos, remodelación de colágena mediada por diferenciación de miofibroblastos.⁵³ Todos estos procesos de cicatrización y reparación son orquestados por más de un mediador inflamatorio, por lo que otro factor a considerar para el mal resultado en cuanto al control hipertensivo debe ser el de la modulación de cicatrización que se puede ver alterada por la presencia de un cuerpo extraño subconjuntival, es decir, el implante valvulado *per se*, que perpetúa la respuesta inflamatoria generando una mayor densidad y grosor de tejido fibrovascular, condicionando a formación de quiste y con ello, un menor funcionamiento del dispositivo de drenaje.

Se tiene evidencia también de que la aplicación de antiangiogénico subconjuntival puede requerir más de una aplicación para preservar los efectos sobre la fibrosis de los tejidos, como se reporta en el estudio de Pro y colaboradores con ranibizumab subconjuntival en cirugía filtrante de glaucoma.⁵⁴

Ya que sólo entre el 1 y el 5% del fármaco colocado en la conjuntiva penetra a la cámara anterior, es factible que la aplicación subconjuntival en dosis única postquirúrgica no disminuya de manera suficiente el estímulo pro-angiogénico en el ángulo iridocorneal, y persista la fisiopatogenia del glaucoma neovascular, no modificando finalmente el resultado a largo plazo. Se sabe que, aunque la conjuntiva es más permeable y menos restrictiva que otras superficies oculares como la córnea, las uniones intercelulares de la membrana basal no permiten el paso de sustancias de manera simple, por lo que la absorción también está limitada.⁵⁵

Consideramos que la cantidad de medicamento y su disponibilidad en el espacio subconjuntival pueden ser insuficientes para presentar efectos a largo plazo a nivel local en el sitio de colocación de la válvula. Posiblemente si se pudiera realizar una administración continua del medicamento, pudiera tener mayor efecto a nivel intraocular.

Existe también la teoría de que el humor acuoso de los pacientes con glaucoma podría tener diferente composición que el de los individuos sanos, conteniendo niveles anormalmente reducidos de actividad fibrinolítica.⁵⁶ Esto sugiere que al contacto con humor acuoso por la válvula, los fibroblastos proliferan con mayor facilidad.⁵⁷ Esta ruptura de la barrera hematoacuosa quizás pudiera ser un punto a favor en el uso de antiangiogénicos si el medicamento penetrara la suficiente y se mantuviera en cantidades terapéuticas y

durante un tiempo considerable para generar un efecto a nivel subconjuntival posterior a la cirugía de válvula Ahmed.

CONCLUSIÓN

Por estos motivos podemos concluir con respecto al estudio presentado, que los pacientes a los que se les aplica una dosis subconjuntival de ranibizumab prequirúrgico y una semana postoperados de válvula de Ahmed tienen una evolución clínica similar a aquellos que no reciben el tratamiento postquirúrgico subconjuntival, sin presentar diferencias significativas con respecto a las complicaciones, el control hipertensivo ni la agudeza visual final entre ambos.

8. APÉNDICE

Aspectos éticos

A todos los pacientes que decidieron ser parte del estudio se les proporcionó un consentimiento informado, mismo que les fue explicado ampliamente y se firmó por el paciente y dos testigos. Este protocolo se basa en la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos para la salud en seres humanos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y declaraciones de la Internacional Conference of Harmonization.

Aspectos de bioseguridad

El personal médico esta capacitado para el manejo y aplicación de las inyecciones subconjuntivales con antiangiogénico y para realizar el procedimiento quirúrgico de coloración de válvula de Ahmed.

Los residuos biológicos resultantes de este estudio se manejaron en términos de la propia ley, reglamento y norma oficiales mexicanas expedidas por la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, previa opinión de diversas dependencias con injerencia en la materia correspondida a la citada SEMARNAT, su regulación y control. Los residuos peligrosos biológicos infecciosos se procesaron de acuerdo con la NOM-087ECOL-SSA1-2002.

Se considera que este estudio representa un riesgo mayor al mínimo por la vía de administración distinta de la descrita de ranibizumab

Cronograma de actividades

	ABR 2018	MAY	JUN 2018 - AGOSTO 2019	AGOSTO 2019 - ENERO 2020	DIC 2019 - ENERO 2020	ENERO 2020	ENERO - FEBRERO 2020
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	X						
ENTREGA DE PRIMER AVANCE	X						
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO		X					
RECOLECCION DE DATOS			X				
ANALISIS DE DATOS				X			
DISCUSION Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS				X	X		
INTEGRACION Y REVISION FINAL						X	
REPORTE FINAL						X	
AUTORIZACIONES E IMPRESIÓN DEL TRABAJO							X

Consentimiento informado:


**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO
INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

En esta institución se desarrollan investigaciones que forman parte de nuestro quehacer científico. Las características de su padecimiento son consideradas de interés para participar en este estudio de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Datos generales

<i>Datos del paciente</i>	Nombre: Fecha de nacimiento:	
<i>Expediente clínico No.</i>		
<i>Médico informante (investigador principal):</i>	Dra. Dafne Escartín Fierros	Firma:
<i>Diagnóstico</i>	Glaucoma Neovascular	

Datos de la investigación

<i>Nombre del protocolo</i>	Efecto a 1 año de la aplicación de ranimzumab subconjuntival postquirúrgico en pacientes con glaucoma neovascular sometidos a implante de válvula ahmed.
<i>Investigadores</i>	Dra. Dafne Escartín, Dr. Gian Franco Díez, Dr. Francisco Ortega
<i>Justificación y objetivos</i>	No se cuenta con suficientes estudios de investigación para afirmar el beneficio de uso de antiangiogénicos subconjuntivales como terapia adyuvante en tratamiento de glaucoma neovascular (GNV) secundario a retinopatía diabética proliferativa (RDP). Objetivos: identificar los efectos de los antiangiogénicos subconjuntivales postquirúrgico en pacientes con GNV secundario a RDP sometidos a tratamiento con válvula Ahmed.
<i>Período de estudio o duración</i>	Abril 2018 a enero de 2020
<i>Cantidad de sujetos que participarán</i>	60
<i>Descripción de los métodos a emplear y su propósito</i>	Aplicación subconjuntival de ranimzumab posterior a cirugía filtrante con válvula Ahmed.
<i>Beneficios esperados:</i>	Disminución de las complicaciones postquirúrgicas a la colocación de válvula Ahmed.
<i>Alternativas:</i>	No aplicación postquirúrgica de ranimzumab.
<i>Riesgos o molestias:</i>	Dolor en sitio de aplicación, hemorragia subconjuntival, aumento transitorio de la presión intraocular, edema corneal, conjuntivitis, endoftalmitis.
<i>Grupo de control</i>	En caso de que la presente investigación incluya un grupo de control, la selección de los participantes se sujetará a un proceso estrictamente aleatorio e imparcial, privilegiando la prevención de cualquier riesgo o daño para sus integrantes.



**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO
INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Gastos	Los gastos de la investigación serán cubiertos por la institución.
Confidencialidad	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
Dudas, aclaraciones y actualización	<p>El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento.</p> <p>Asimismo, durante el presente estudio le proporcionaremos información actualizada sobre su estado de salud para que esté en posibilidad de decidir si continua participando.</p> <p>Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.</p>

Consentimiento

Por este medio manifiesto mi satisfacción con la información recibida y, consciente de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, otorgo mi consentimiento para incorporarme a ella, asumiendo el compromiso de (1) asistir puntualmente a las citas que se me indiquen y (2) proporcionar verazmente la información de mi evolución en la forma y periodicidad que se requiera.

Asimismo, entiendo que puedo retirarme de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

Ciudad de México, a ___ de _____ de ____.

Firma del paciente

Testigos

Nombre y firma

Nombre y firma

Domicilio:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Relación con el paciente:

REFERENCIAS

- ¹ Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010 75-84.
- ² Prado-Serrano A, Guido-Jinmenez MA, Camas Benitez JT. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol*; 83 (5).
- ³ Miguel-Soca, PE, Bahr Valcárcel AP, Niño Escofet S. Molecular Mechanisms of the diabetic microvascular disease. *Correo Científico Médico Holguín*. 2004; 8(4).
- ⁴ Olmos P, Araya-del-pino A, González C, Laso P, Iribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Rev méd Chile* 2009; v.137 n.10
- ⁵ Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Agarath CD, Davis M, Dillis D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003 Sep; 110 (9): 1677-82
- ⁶ Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262–7
- ⁷ European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Italy: Br G Ophthalmol: mar 2017
- ⁸ Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):314–46.
- ⁹ Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology 2016-2017. Chptr 10 Glaucoma. Pg. 113-115
- ¹⁰ Wallace L.M. Alward, MD. Glaucoma. *Los Requisitos en Oftalmología*. Harcourt, 2001. Cap. 13 Pg 149-150
- ¹¹ Kim D, Singh A, Annapurna S. Neovascular Glaucoma. *Sharawy TM Glaucoma medical diagnosis and therapy*. EEUU Saunders Elsevier. 2009: 409-17
- ¹² Hayreh SS. Neovascular Glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26:470-5
- ¹³ Silvak-Callcott JA, O'Day DM, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108:167-76
- ¹⁴ Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*. 2007;27(7):816–24.
- ¹⁵ Peter A. Netland. The Ahmed Glaucoma Valve in Neovascular Glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009 Dec; 107: 325–342
- ¹⁶ Allen RC, Bellows AR, Hutchinson BT, Murphy SD. Filtration surgery in the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1982;89:1181–1187
- ¹⁷ Mietz H, Raschka B, Kriegelstein GK. Risk factors for failures of trabeculectomies performed without antimetabolites. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:814–821
- ¹⁸ Tsai JC, Feuer WJ, Parrish RK, II, Grajewski AL. 5-Fluorouracil filtering surgery and neovascular glaucoma. Long-term follow-up of the original pilot study. *Ophthalmology*. 1995;102:887–892.

-
- ¹⁹ Krupin T, Podos SM, Becker B, Newrkirk JB. Valve implants in filtering surgery. *Am J Ophthalmol* 1976;81:232-5
- ²⁰ Boyle IV JW, Netland PA. Surgical technique 3 (Ahmed glaucoma valve drainage implant). In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA et al. *Glaucoma*. Elsevier; 2009; II:425-435.
- ²¹ Ayyala RS, Zurakowski D, Smith JA, Monshizadeh R, Netland PA, Richars DW, Layden WE. A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:1968–76.
- ²² Kouros Nouri-Mahdavi, Joseph Caprioli. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed glaucoma valve. *Am J Ophthalmol*, 136 (2003), pp. 1001-1008
- ²³ Lieberman MF, Ewing RH. Drainage implant surgery for refractory glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:198–208.
- ²⁴ Kuljaca Z, Ljubojevic V, Momirov. Draining implant for neovascular glaucoma *Am J Ophthalmol* 1983;96:372-376
- ²⁵ Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, Lesk MR, Arcieri ES. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed glaucoma valve implantation. A prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2004;111:1071–1076
- ²⁶ Perkins TW, Cardakli UF, Eisele JR, et al. Adjunctive mitomycin C in Molteno implant surgery. *Ophthalmology*. 1995;102:91–97
- ²⁷ Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE, Stanley A, Ingham E, Walters C, Selby PJ. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer*. 1998;77(6):956–64
- ²⁸ Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989;246(4935):1309–12.
- ²⁹ Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1445–52.
- ³⁰ Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009;153(2):347–58.
- ³¹ Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000;407(6801):249–57.
- ³² Alvarez Arroyo MV, Caramelo C, Angeles Castilla M, González Pacheco FR, Martín O, Arias J. Role of vascular endothelial growth factor in the response to vessel injury. *Kidney Int Suppl*. 1998;68:S7–9.
- ³³ Goishi K, Klagsbrun M. Vascular endothelial growth factor and its receptors in embryonic blood vessel development. *Curr Top Dev Biol*. 2004;62:127–52.
- ³⁴ Simha A, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley K. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD007920.
- ³⁵ Daneshvar R. Anti-VEGF agents and glaucoma filtering surgery. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013;8(2):182–6.
- ³⁶ Andres-Guerrero V, Perucho-González L, García-Feijoo J, Morales-Fernández L, Saenz-Francés F, Herrero-Varnell R, Júlvez LP, Llorens VP, Martínez-de-la-casa JM, Anastasios-Georgios PK. Current

Perspectives on the Use of Anti-VEGF Drugs as Adjuvant Therapy in Glaucoma. *Adv Ther* 2017; 34:378-395

³⁷ Mathew R, Barton K. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in glaucoma filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(1):10–5.e2.

³⁸ Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114(12):2179–82.

³⁹ Vademecum. Ficha técnica Ranimizumab. Vademecum.es

⁴⁰ Kahook MY. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):399–403.e1.con

⁴¹ Memarzadeh F, Varma R, Lin LT, Parikh JG, Alcaraz A, Elliott D. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3233–7.

⁴² Ozgonul C, Mumcuoglu T, Gunal A. The effect of bevacizumab on wound healing modulation in an experimental trabeculectomy model. *Curr Eye Res*. 2014;39(5):451–9.

⁴³ Luke J, Nassar K, Luke M, Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma—results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(10):2403–13.

⁴⁴ Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F, Otori Y, Kamei M, Tano Y. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1571–80, 80.e1-3.

⁴⁵ Liarakos VS, Papaconstantinou D, Vergados I, Douvali M, Theodossiadis PG. The effect of subconjunctival ranibizumab on corneal and anterior segment neovascularization: study on an animal model. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(3):299–308

⁴⁶ Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, Van de Vei I, Moreau H, Dewerchin M, Maudgal PC, Zeyen T, Spileers W, Mons L, Stalmans I. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5217–25.

⁴⁷ Rojo-Arnan M, Albis-Donado OD, Literas-Cardin M, Kahook MY, Gil-Carrasco F. Adjunctive Bevasizumab in Patients Undergoing Ahmed Valve Implantation: a pilot study. *Ophthalmol Surg, Lasers and Imaging Retina*. 2011;42(2): 132-137, 2011

⁴⁸ Ma KT, Yang JY, Kim JH, Kim NR, Hong S, Lee ES, Seong GJ. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2012;21(5):331–6.

⁴⁹ Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed glaucoma valve. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:1001–1008

⁵⁰ Korous Nouri-Mahdavi MD, Joseph Caprioli MD. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed Glaucoma Valve

⁵¹ Molteno AC, Dempster AG, Carne A. Molteno implants: the principles of bleb management. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27:350–353.

⁵² Classen L, Kivelä T, Tarkkanen A. Histopathologic and immunohistochemical analysis of filtration bleb after unsuccessful glaucoma seton implantation. *Am J Ophthalmol* 1996;122(2):205-12.

⁵³ Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA, Orengo-Nania S. Would Healing Modulation in Glaucoma Filtration Surgery. *Ophthalmic Surgery* 1993;24(3): 152-170.

⁵⁴ Pro MJ, Freidl KB, Neylan CJ, Sawchyn AK, Wizov SS, Moster MR. Ranibizumab versus mitomycin C in primary trabeculectomy—a pilot study. *Curr Eye Res.* 2015;40(5):510–5.

⁵⁵ Jocson VL, Grant WM. Interconnections of Blood Vessels and Aqueous Vessels in Human Eyes. *Arch Ophthalmol* 1965;73:707-20.

⁵⁶ Mehra KS, Dube B, Dube RK. Fibrinolytic activity in blood and aqueous humour in glaucoma. *Ind J Ophthalmol* 1983; 31:827-829.

⁵⁷ Epstein E. Fibrosis response to aqueous. Its relationship to glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1959; 43: 641–7