



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Sara
Pose Bazarra

Tesis doctoral

EXTRACCIÓN TEMPRANA DEL
CRISTALINO COMO
TRATAMIENTO HIPOTENSOR
EN EL SÍNDROME DE
PSEUDOEXFOLIACIÓN:
ESTUDIO DE VIABILIDAD,
EFICACIA Y SEGURIDAD

Santiago de Compostela, 2024

EXTRACCIÓN TEMPRANA DEL CRISTALINO COMO TRATAMIENTO HIPOTENSOR EN EL SÍNDROME DE PSEUDOEXFOLIACIÓN: ESTUDIO DE VIABILIDAD, EFICACIA Y SEGURIDAD

Sara Pose Bazarra

Director: Dra. María Jesús López Valladares, Prof. Augusto Azuara-Blanco

Tutor/a: Prof. María Teresa Rodríguez Ares

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN**

CONFLICTOS DE INTERÉS:

El autor de esta tesis no tiene ningún conflicto de interés que declarar.

*“Me parece haber sido sólo un niño jugando en la orilla del mar,
divirtiéndose y buscando una piedra más lisa o una concha más bonita de lo normal,
mientras el gran océano de la verdad yacía ante mis ojos con todo por descubrir”*

Isaac Newton

AGRADECIMIENTOS

En el largo recorrido de esta tesis han sido muchas las personas que me han acompañado y ayudado al desarrollo de este trabajo. Sin ellas hubiese sido inalcanzable.

Quiero agradecer en primer lugar y en especial al Profesor Augusto Azuara Blanco, por su apoyo y confianza. Por haber creído en mí. Por ser mi referente y mi inspiración. Por todo el tiempo que ha dedicado en mi formación y en esta tesis en concreto. Gracias por tu dedicación y tus consejos. Ojalá nos rodeáramos de profesionales como tú.

A la Doctora María Jesús López Valladares, mentora y compañera. Por enseñarme el camino y acompañarme todos estos años. Por las llamadas interminables en horas intempestivas. Por las mil dudas resueltas y la paciencia. Espero seguir cruzándome contigo en este viaje de la oftalmología. Es un placer.

A mi jefa, la Doctora María Dolores Álvarez Díaz, por prestarme siempre su apoyo. Agradezco que siempre me brindes la oportunidad de crecer profesionalmente.

A todos los adjuntos, residentes y personal de enfermería del servicio de Oftalmología de Ferrol, por vuestra ayuda en esta tesis y porque es un regalo poder trabajar a vuestro lado.

A Ignacio López de Ullibarri, por su atención, ayuda y orientación con la estadística.

A la Doctora María Teresa Rodríguez Ares, por su tutoría, sus comentarios y sugerencias.

A mi familia, que son apoyo incondicional y celebran con entusiasmo todos mis logros personales y profesionales.

A mis hijos, Jacobo y Mauro, por todas las horas robadas.

Y por supuesto a Oscar. Hoy me toca cerrar este capítulo que no habría sido posible sin tu ayuda. Ahora quiero descubrir los próximos capítulos que nos depara la vida.

RESUMEN

El glaucoma pseudoexfoliativo (GPXF) es un subtipo de glaucoma que aparece en pacientes con pseudoexfoliación (PXF), una enfermedad sistémica y multiorgánica. Es el segundo subtipo de glaucoma más frecuente después del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y presenta prevalencias muy variables según cada área geográfica. La PXF se estima que afecta a unos 70 millones de personas todo el mundo y la prevalencia en Galicia llega a alcanzar porcentajes cercanos al 20% en pacientes de edades avanzadas y de casi el 45% en pacientes con glaucoma.

Existe evidencia sólida para demostrar el efecto hipotensor de la cirugía de catarata en todos los tipos de glaucoma y también, en concreto, en el síndrome de PXF donde, además, podría tener un papel protector frente al desarrollo de glaucoma a largo plazo.

Nuestra hipótesis es que la extracción temprana de cristalino podría ser un tratamiento eficaz en el GPXF. Para alcanzar nuestros objetivos y tratar de responder a la hipótesis planteada, hemos desarrollado esta tesis bajo el diseño de 3 estudios.

En primer lugar, se realizó una revisión sistemática para evaluar la evidencia disponible. En ella se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon cualquier tratamiento quirúrgico o láser frente a otro tipo de intervención en el GPXF siguiendo las directrices de la guía PRISMA. Los ECA se identificaron mediante una búsqueda altamente sensible en bases de datos electrónicas y dos personas evaluaron de forma independiente los ensayos. Para los ECA que tenían resultados comparables se realizó un metanálisis. La certeza de la evidencia global se clasificó como baja según el método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). La estrategia de búsqueda identificó 6171 registros de los que se finalmente incluyeron seis estudios (262 sujetos). Dos ensayos analizaron el mismo par de intervenciones quirúrgicas comparando la facoemulsificación como procedimiento único o combinado con la aspiración trabecular y en este caso se realizó el metaanálisis. No existieron diferencias en la presión intraocular (PIO) entre las distintas técnicas, ni tampoco cambios en la agudeza visual o el número de fármacos postoperatorios, por lo que no existe evidencia de superioridad de ninguna técnica quirúrgica o láser para el GPXF.

En segundo lugar, se desarrolló una encuesta que fue distribuida entre los especialistas en glaucoma de las Sociedades de Glaucoma de Reino Unido, Irlanda y España, en relación a los patrones de práctica actual sobre el GPXF y la extracción de cristalino. El 93% de los expertos en glaucoma entrevistados en la encuesta online respondieron que la facoemulsificación mejora el control de la PIO como hallazgo común en su práctica, aunque el 57% piensa que el cambio es poco significativo. La mayoría de los encuestados (85%) cambian el momento de la cirugía de catarata y la ofrecen antes en pacientes con GPXF y el 99% estaría dispuesto a cambiar sus prácticas si existen pruebas de eficacia y viabilidad a favor de la extracción temprana del cristalino. Los expertos en glaucoma reconocen la facoemulsificación precoz como tratamiento hipotensor en el GPXF.

En último lugar, con el objetivo de estudiar la viabilidad de la extracción temprana del cristalino como tratamiento hipotensor en los pacientes con GPXF, se realizó un estudio piloto de viabilidad, prospectivo y multicéntrico, entre mayo de 2019 y febrero de 2021. El reclutamiento incluyó pacientes con GPXF recién diagnosticado y catarata incipiente que fueron asignados aleatoriamente a facoemulsificación o tratamiento médico estándar. La variable principal fue la PIO a los 12 meses. 12 pacientes fueron aleatorizados en el estudio, seis en cada grupo. La PIO disminuyó significativamente en ambos brazos de tratamiento, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la extracción del cristalino en los resultados de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), la reducción del número de tratamientos y la calidad de vida.

Como conclusión podemos afirmar que es factible realizar un ensayo sobre la cirugía temprana del cristalino en comparación con la medicación estándar en el GPXF. Hoy en día, aun no hay diferencias aparentes en la eficacia y la seguridad entre las técnicas quirúrgicas o láser para el GPXF, por lo que no es posible justificar el uso preferente de ninguna intervención en este tipo de glaucoma. La extracción temprana del cristalino parece ser un tratamiento eficaz para el GPXF, que reduce el número de fármacos hipotensores tras la cirugía y mejora la calidad de vida de los pacientes.

ABSTRACT

Pseudoexfoliation glaucoma (PXFG) is a subtype of glaucoma that occurs in patients with pseudoexfoliation (PXF), a systemic and multi-organ disease. It is the second most common subtype of glaucoma after primary open-angle glaucoma (POAG) and has highly variable prevalences according to geographical areas. Pseudoexfoliation is estimated to affect around 70 million people worldwide and the prevalence in Galicia reaches percentages of around 20% in elderly patients and almost 45% in patients with glaucoma.

There is strong evidence to demonstrate the hypotensive effect of cataract surgery in all types of glaucoma and also, in particular, in PXF syndrome where, in addition, it could have a protective role against the development of long-term glaucoma.

Our hypothesis is that early lens extraction could be an effective treatment in GPXF. In order to achieve our objectives and try to answer the hypothesis, we have developed this thesis under the design of 3 studies.

First, a systematic review was conducted to assess the available evidence. This included randomised controlled trials (RCTs) comparing any surgical or laser treatment versus any other type of intervention in GPXF following the PRISMA guidelines. RCTs were identified by a highly sensitive search of electronic databases and two people independently assessed the trials. For RCTs with comparable results a meta-analysis was performed. The overall certainty of evidence was classified as low according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) method. The search strategy identified 6171 records from which six studies (262 subjects) were included. Two trials analysed the same pair of surgical interventions comparing phacoemulsification as a single procedure or combined with trabecular aspiration and meta-analysis was performed. No differences in intraocular pressure (IOP) were reported between the different techniques, nor changes in visual acuity or number of postoperative medications, so there is no evidence of superiority of any surgical or laser technique in GPXF.

Secondly, a survey was developed and distributed to glaucoma specialists from the UK, Irish and Spanish Glaucoma Societies regarding current practice patterns on GPXF and lens extraction. 93% of glaucoma experts interviewed in the online survey responded that phacoemulsification improves IOP control as a common finding in their practice, although 57% think the change is insignificant. Most respondents (85%) change the timing of cataract surgery and offer it earlier in patients with GPXF and 99% would be willing to change their practices if there were evidence of efficacy and feasibility in favour of early lens extraction. Glaucoma experts recognise early phacoemulsification as a hypotensive treatment in GPXF.

Finally, in order to study the feasibility of early lens extraction as a hypotensive treatment in patients with GPXF, a prospective, multicentre, pilot feasibility study was conducted between May 2019 and February 2021. Recruitment included patients with newly diagnosed GPXF and incipient cataract who were randomised to phacoemulsification or standard medical treatment. The primary outcome was IOP at 12 months. Twelve patients were randomised into the study, six in each group. IOP decreased significantly in both treatment arms, but without statistically

significant differences between the two groups, although statistically significant differences in favour of lens extraction were found for best corrected visual acuity (BCVA), reduction in number of treatments and quality of life.

In conclusion, it is feasible to conduct a trial of early lens surgery compared to standard medication in GPXF. At present, there is still no clear difference in efficacy and safety between surgical or laser techniques for GPXF, so it is not possible to justify the preferential use of any intervention in this type of glaucoma. Early lens extraction appears to be an effective treatment for GPXF, reducing the number of antihypertensive drugs after surgery and improving patients' quality of life.

RESUMO

O glaucoma pseudoexfoliativo (GPXF) é un subtipo de glaucoma que aparece en pacientes con pseudoexfoliación (PXF), unha enfermidade sistémica e multiorgánica. É o segundo subtipo de glaucoma máis frecuente despois do glaucoma primario de ángulo aberto (GPAA) e presenta prevalencias moi variables según a área xeográfica. A PXF estímase que afecta a uns 70 millóns de persoas en todo o mundo e a prevalencia en Galicia chega a alcanzar porcentaxes pretos ó 20% en pacientes de idades avanzadas e de case o 45% en pacientes con glaucoma.

Existe evidencia sólida para demostrar o efecto hipotensor da cirurxía de catarata en tódolos tipos de glaucoma e tamén, en concreto, na síndrome de PXF onde, ademáis, podería ter un papel protector fronte o desenvolvemento de glaucoma a longo prazo.

A nosa hipótese é que a extracción temperá do cristalino podería ser un tratamento eficaz no GPXF. Para alcanzar os nosos obxectivos e tratar de responder á hipótese exposta, elaboramos esta tese baixo o deseño de 3 estudos.

En primeiro lugar, realizouse unha revisión sistemática para avaliar a evidencia dispoñible. Nela incluíronse ensaios controlados aleatorizados (ECA) que compararon calquera tratamento cirúrxico ou láser fronte a outro tipo de intervención no GPXF seguindo as directrices da guía PRISMA. Os ECA identificáronse mediante unha procura altamente sensible nas bases de datos electrónicas e dúas persoas avaliaron de forma independente os ensaios. Para os ECA con resultados comparables realizouse un metanálisis. A certeza da evidencia global clasificouse como baixa segundo o método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). A estratexia de procura identificou 6171 rexistros dos que se incluíron seis estudos (262 suxeitos). Dous ensaios analizaron o mesmo par de intervencións cirúrxicas comparando a facoemulsificación como procedemento único ou combinado coa aspiración trabecular e neste caso realizouse o metaanálisis. Non houbo diferencias na presión intraocular (PIO) entre as distintas técnicas, nin tampouco cambios na agudeza visual ou no número de fármacos postoperatorios, polo que non existe evidencia da superioridade de ningunha técnica cirúrxica ou láser no GPXF.

No segundo lugar, creouse unha enquisa que foi distribuída entre os especialistas en glaucoma das Sociedades de Glaucoma de Reino Unido, Irlanda e España, en relación ós patróns de práctica actual sobre o GPXF e a extracción do cristalino. O 93% dos expertos en glaucoma entrevistados na enquisa online responderon que a facoemulsificación mellora o control da PIO como achado común na súa práctica, aínda que o 57% pensa que o cambio é pouco significativo. A maioría dos enquisados (85%) cambian o momento da cirurxía de catarata e a ofrecen antes nos doentes con GPXF e o 99% estaría disposto a cambiar as súas prácticas se existisen probas de eficacia e viabilidade a favor da extracción temperá do cristalino. Os expertos en glaucoma recoñecen a facoemulsificación precoz como tratamento hipotensor no GPXF.

En último lugar, co obxectivo de estudar a viabilidade da extracción temperá do cristalino como tratamento hipotensor nos pacientes con GPXF, fíxose un estudio piloto de viabilidade, prospectivo e multicéntrico, entre maio do 2019 e febreiro do 2021. O recrutamento incluíu

pacientes con GPXF recentemente diagnosticado e catarata incipiente que foron asignados aleatoriamente a facoemulsificación ou tratamento médico estándar. A variable principal foi a PIO ós 12 meses. 12 pacientes foron aleatorizados no estudio, seis en cada grupo. A PIO diminuíu significativamente en ambos brazos de tratamento, pero sen diferencias estatisticamente significativas entre os dous grupos, aínda que sí se atoparon diferencias estatisticamente significativas a favor da extracción do cristalino nos resultados da mellor agudeza visual corrixida (MAVC), a redución do número de tratamentos e a calidade de vida.

Como conclusión podemos afirmar que é factible realizar un ensaio sobre a cirurxía temperá do cristalino en comparación coa medicación estándar no GPXF. Hoxe en día, aínda non hai diferencias aparentes na eficacia e na seguridade entre as técnicas cirúrxicas ou láser para o GPXF, polo que non é posible xustificar o uso preferente de ningunha intervención neste tipo de glaucoma. A extracción temperá do cristalino parece ser un tratamento eficaz para o GPXF, que reduce o número de fármacos hipotensores tras a cirurxía e mellora a calidade de vida dos pacientes.

INDICE DE TABLAS

TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE PREVALENCIA SEGÚN ÁREAS GEOGRÁFICAS	299
TABLA 2: ALTERACIONES DE LOS DISTINTOS TEJIDOS OCULAR EN RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE PXF	366
TABLA 3: CLASIFICACIONES CLÁSICAS DEL GLAUCOMA: CLASIFICACIÓN DE DONDERS Y CLASIFICACIÓN GONIOSCÓPICA.....	388
TABLA 4: CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA SEGÚN LAS GUÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE GLAUCOMA DE 2021	39
TABLA 5: PARÁMETROS E INDICACIONES DE LA TRABECULOPLASTIA LÁSER SELECTIVA Y CON LÁSER ARGÓN.	42
TABLA 6: COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA CIRUGÍA DE CATARATAS EN PACIENTES CON PXF. .	488
TABLA 7: ENCUESTA ONLINE A EXPERTOS.....	64
TABLA 8: CRONOGRAMA DE VISITAS.....	71
TABLA 9: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS.	75
TABLA 10: RESUMEN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	78
TABLA 11: EVALUACIÓN GRADE PARA LOS ENSAYOS SOBRE GPXF COMPARANDO INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS	79
TABLA 12: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO POR TRATAMIENTO.	92
TABLA 13: COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTADO VISUAL ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO A LOS 12 MESES.....	94
TABLA 14: RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN RELACIÓN CON LAS 14 CUESTIONES METODOLÓGICAS (ADEPT) PARA LA INVESTIGACIÓN DE VIABILIDAD.	103

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: IMÁGENES DE LA INVESTIGACIÓN DE AXENFELD T.	24
FIGURA 2: DIBUJOS ORIGINALES DE JOHN G. LINDBERG.	25
FIGURA 3: EXCRECENCIAS DE LA CÁPSULA ANTERIOR EN LA REGIÓN ZONULAR DESCRITAS POR A. BUSACCA.	25
FIGURA 4: TESIS DOCTORAL DE J. G. LINDBERG, 1917.	27
FIGURA 5: SUGERENCIA DEL PROCESO DE DESARROLLO DE GPXF SEGÚN LA HIPÓTESIS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE GLAUCOMA: EXFOLIATION SYNDROME AND EXFOLIATIVE GLAUCOMA, EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY. (48).....	33
FIGURA 6: DEPÓSITOS DE LA PXF SOBRE LA LENTE INTRAOCULAR.....	35
FIGURA 7: IMAGEN DEL TALLADO DE TAPETE ESCLERAL.....	44
FIGURA 8: VISUALIZACIÓN DEL IMPLANTE XEN (FLECHA) COLOCADO EN EL CUADRANTE SUPERO-NASAL,.....	45
FIGURA 9: PIRÁMIDE TRADICIONAL DE MBE.....	51
FIGURA 10: LISTA DE CONTROL SOBRE CUESTIONES METODOLÓGICAS IDENTIFICADAS POR EL MARCO ADEPT.....	55
FIGURA 11: DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS DIFERENTES FASES EN EL PROCESO DE BÚSQUEDA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.	766
FIGURA 12: RIESGO DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	777
FIGURA 13: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA PIO AL AÑO DE TRATAMIENTO.	80
FIGURA 14: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA MEDICACIÓN A LOS 12 MESES.	81
FIGURA 15: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA MAVC A LOS 12 MESES.	81
FIGURA 16: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE EL SANGRADO A LOS 12 MESES.	82
FIGURA 17: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA DESCOMETOLISIS A LOS 12 MESES.	82
FIGURA 18: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA ZONULOLISIS A LOS 12 MESES.	83
FIGURA 19: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA FORMACIÓN DE PEQUEÑAS SINEQUIAS ANTERIORES A LOS 12 MESES.	83
FIGURA 20: DIAGRAMA DE BOSQUE DEL METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE COMPARAN EL EFECTO DE FACO Y FACO+ASP SOBRE LA OPACIFICACIÓN CAPSULAR A LOS 12 MESES.	84
FIGURA 21: DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS PARTICIPANTES SEGÚN SOCIEDAD DE PROCEDENCIA.....	86
FIGURA 22: RESULTADOS PORCENTUALES DE LOS ENCUESTADOS. PREVALENCIA DE LA PXF EN SU ENTORNO.....	877
FIGURA 23: RESULTADOS PORCENTUALES DE LOS ENCUESTADOS. FACO PARA EL CONTROL DE LA PIO.....	888
FIGURA 24: RESULTADOS PORCENTUALES DE LOS ENCUESTADOS. MOMENTO PARA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	88

FIGURA 25: RESULTADOS PORCENTUALES DE LOS ENCUESTADOS. CAMBIOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA SI HAY RESULTADOS DE UN ECA FAVORABLE.....	899
FIGURA 26: RESULTADOS PORCENTUALES DE LOS ENCUESTADOS.INTERÉS DE PARTICIPACIÓN EN UN ECA SOBRE PXF	90
FIGURA 27: DIAGRAMA COMBINADO DE CAJAS Y PUNTOS DE LA PIO SEGÚN TIEMPO Y GRUPO DE TRATAMIENTO.	95
FIGURA 28: DIAGRAMA COMBINADO DE CAJAS Y PUNTOS DE LA MAVC SEGÚN TIEMPO Y GRUPO DE TRATAMIENTO.	966
FIGURA 29: DIAGRAMA DE BARRAS DEL NT SEGÚN TIEMPO Y GRUPO DE TRATAMIENTO.	966
FIGURA 30: DIAGRAMA COMBINADO DE CAJAS Y PUNTOS DEL VFQ-39 SEGÚN TIEMPO Y GRUPO DE TRATAMIENTO.	977

ABREVIATURAS Y SIGLAS

5FU: 5 fluoracilo

ADePT: A process for Decision-making after Pilot and feasibility Trials: Un proceso para la toma de decisiones tras los ensayos piloto y de viabilidad

ALT: Trabeculoplastia láser argon

AV: Agudeza visual

BMO: Bruch's membrane opening: apertura de la membrana de Bruch's

CONSORT: Declaración "*Consolidated Standards of Reporting Trials*": Normas consolidadas de notificación de ensayos

CV: Campo visual

DM: Desviación media

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ENDO: Recuento de células endoteliales

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante

FACO: Facoemulsificación

FACO+ASP: Facoemulsificación con aspiración trabecular

FACO-EPNP: Esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación

GCAP: Glaucoma por cierre angular primario

GPAP: Glaucoma primario de ángulo abierto

GPXF: Glaucoma pseudoexfoliativo

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation: Calificación de las recomendaciones. Valoración, desarrollo y evaluación

HTO: Hipertensión ocular

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

LA: Longitud axial

LIO: Lente intraocular

LOXL1: Gen lysl oxidase-like 1

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

MBE: Medicina basada en la evidencia

MIGS: Minimally invasive glaucoma surgery: cirugía de glaucoma mínimamente invasiva

MMC: Mitomicina C

NT: Número de tratamientos

OCT: Optical coherence tomography: tomografía de coherencia óptica

PG: Análogos de las prostaglandinas

PIO: Presión intraocular

PRISMA: Declaración “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*”: Elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis

PXF: Pseudoexfoliación

RNFL: Retinal nerve fiber layer: capa de fibras nerviosas de la retina

ROS: Reactive oxygen species: oxígeno reactivo

SEG: Sociedad Española de Glaucoma

SLT: Trabeculoplastia láser selectiva

TGF- β 1: Transforming growth factor beta: factor de crecimiento transformante beta

UKEGS: UK and Éire Glaucoma Society: sociedad de glaucoma del Reino Unido e Irlanda

VFI: Visual Field Index: índice de campo visual

VFQ-39: Visual function questionnaire 39: cuestionario de calidad de función visual

WMW: Prueba exacta Wilcoxon-Mann-Whitney

RELACIÓN DE LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma: systematic review of randomized controlled trials.

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A.

Eye (Lond). 2021 Jun;35(6):1551-1561. doi: 10.1038/s41433-021-01424-1. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33564134.

Response to 'Comment on "Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials" '.

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A.

Eye (Lond). 2022 Feb;36(2):478-479. doi: 10.1038/s41433-021-01758-w. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34594010.

Afiliación de los autores:

María Jesús López Valladares: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Ignacio López de Ullibarri: Departamento de Matemáticas, Universidad de A Coruña, España.

Augusto Azuara Blanco: Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK.

Artículos publicados en la revista:

Eye (Lond)

Journal Impact Factor 2023: 2.8 / 5-year Journal Impact Factor: 3.5

JCR Ranking*: OFTALMOLOGÍA 12/62 (Primer cuartil). ISSN: 0950-222X

Contribución del autor y co-autores en los artículos:

Pose Bazarra, S: Diseño de la investigación y metodología, adquisición de datos, análisis e interpretación formal de los datos y redacción del borrador del artículo.

López Valladares, MJ: Diseño de la investigación y metodología, supervisión y revisión crítica del artículo.

López de Ullibarri, I: Análisis e interpretación formal de los datos y revisión crítica del artículo.
Azuara Blanco, A: Diseño de la investigación y metodología, supervisión y revisión crítica del artículo.

Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study.

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A.

Eye (Lond). 2023 Jun;37(9):1878-1884. doi: 10.1038/s41433-022-02271-4. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36163490

Afiliación de los autores:

María Jesús López Valladares: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Ignacio López de Ullibarri: Departamento de Matemáticas, Universidad de A Coruña, España.

Augusto Azuara Blanco: Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK.

Artículo publicado en la revista:

Eye (Lond)

Journal Impact Factor 2023: 2.8 / 5-year Journal Impact Factor: 3.5

JCR Ranking*: OFTALMOLOGÍA 12/62 (Primer cuartil). ISSN: 0950-222X

Contribución del autor y co-autores en los artículos:

Pose Bazarra, S: Diseño de la investigación y metodología, adquisición de datos, análisis e interpretación formal de los datos y redacción del borrador del artículo.

López Valladares, MJ: Diseño de la investigación y metodología, supervisión y revisión crítica del artículo.

López de Ullibarri, I: Análisis e interpretación formal de los datos y revisión crítica del artículo.

Azuara Blanco, A: Diseño de la investigación y metodología, supervisión y revisión crítica del artículo.

INDICE

CONFLICTOS DE INTERÉS	3
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	8
RESUMO.....	10
ÍNDICE DE TABLAS	12
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ABREVIATURAS Y SIGLAS	15
RELACIÓN DE LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	17
 1. INTRODUCCIÓN	 24
1.1 PSEUDOEXFOLIACIÓN Y SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO	24
1.1.1 Recuerdo histórico de la pseudoexfoliación	24
1.1.2 Epidemiología	27
1.1.2.1 Prevalencia y distribución geográfica	27
1.1.2.2 Edad	30
1.1.2.3 Sexo.....	30
1.1.2.4 Lateralidad	30
1.1.3 Genética y factores ambientales	31
1.1.4 Asociaciones sistémicas.....	32
1.1.5 Patofisiología	32
1.1.6 Manifestaciones oculares	34
1.2 GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO	37
1.2.1 Tratamiento	40
1.2.1.1 Tratamiento médico	40
1.2.1.2 Tratamiento láser.....	42
1.2.1.3 Tratamiento quirúrgico.....	44
1.3 CATARATA Y PSEUDOEXFOLIACIÓN	46

1.4 EFECTO DE LA CIRUGÍA DE CATARATA EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR.....	49
1.5 LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA	50
1.5.1 Estudios piloto y de viabilidad	53
2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	57
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
3.1 HIPÓTESIS	59
3.2 OBJETIVO PRINCIPAL.....	59
3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS	59
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	60
4.1 ESTUDIO 1: REVISIÓN SISTEMÁTICA	60
4.1.1 Criterios de elegibilidad para considerar los estudios para esta revisión	60
4.1.2 Intervenciones.....	60
4.1.3 Medidas de resultados.....	61
4.1.3.1 Resultado principal.....	61
4.1.3.2 Resultados secundarios	61
4.1.4 Métodos de búsqueda	61
4.1.5 Evaluación de sesgos	62
4.1.6 Análisis y síntesis de datos	62
4.2 ESTUDIO 2: ENCUESTA DE PRÁCTICA ACTUAL	63
4.3 ESTUDIO 3: ESTUDIO PILOTO.....	65
4.3.1 Registro del protocolo	65
4.3.2 Tipo de estudio	65

4.3.3	Ámbito de estudio.....	65
4.3.4	Periodo de estudio.....	65
4.3.5	Final del estudio.....	65
4.3.6	Selección y retirada de pacientes	66
4.3.6.1	Población a estudio	66
4.3.6.2	Criterios de inclusión	66
4.3.6.3	Criterios de exclusión	67
4.3.6.4	Criterios de retirada.....	67
4.3.6.5	Criterios de fracaso	67
4.3.6.6	Criterios de éxito.....	67
4.3.7	Procedimiento de aleatorización.....	67
4.3.8	Intervención	68
4.3.9	Exploraciones y variables estudiadas	68
4.3.10	Cronograma	70
4.3.11	Justificación del tamaño muestral	71
4.3.12	Análisis estadístico	72
4.3.13	Seguridad.....	72
4.3.14	Aspectos ético-legales	72
5.	RESULTADOS	74
5.1	ESTUDIO 1: REVISIÓN SISTEMÁTICA	74
5.1.1	Riesgo de sesgos en los estudios incluidos.....	77
5.1.2	Efecto de las intervenciones	80
5.1.2.1	Facoemulsificación con córnea transparente frente a facoemulsificación con aspiración trabecular	80
5.1.2.2	Facoemulsificación con aspiración trabecular frente a facotrabeculectomía	84
5.1.2.3	Esclerectomía profunda no perforante con facoemulsificación frente a esclerectomía profunda no perforante aislada	84
5.1.2.4	Trabeculoplastia selectiva con láser frente a trabeculoplastia con láser de argón.....	85
5.1.2.5	Facotrabeculectomía por vía única frente a vía doble	85

5.2 ESTUDIO 2: ENCUESTA DE PRÁCTICA ACTUAL	86
5.2.1 Prevalencia de pseudoexfoliación.....	87
5.2.2 Facoemulsificación para el control de la presión intraocular en pseudoexfoliación	87
5.2.3 Momento de la facoemulsificación en la pseudoexfoliación.....	88
5.2.4 Necesidad de un ensayo clínico aleatorizado sobre la extracción temprana del cristalino en el glaucoma pseudoexfoliativo	89
5.2.5 Interés en participar en un ensayo clínico aleatorizado	89
5.3 ESTUDIO 3: ESTUDIO PILOTO.....	91
5.3.1 Variable principal.....	95
5.3.2 Variables secundarias	95
5.3.3 Complicaciones.....	97
6. DISCUSIÓN	98
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	107
7. CONCLUSIONES	109
BIBLIOGRAFÍA	110
ANEXOS	129
Anexo 1: Autorización para el uso de imágenes	130
Anexo 2: Protocolo registrado de la revisión sistemática.....	133
Anexo 3: Protocolo registrado del estudio piloto	140
Anexo 4: Aprobación de Comité de Ética	153
Anexo 5: Hoja de información al paciente para la participación en el estudio piloto	156
Anexo 6: Consentimiento informado de cirugía de catarata	162
Anexo 7: Compromiso investigador	165
Anexo 8: Autorización de la editorial para el uso de las publicaciones	167

Anexo 9: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.....	170
Anexo 10: Consort checklist y Diagrama de flujo.....	187

1. INTRODUCCION

1.1 PSEUDOEXFOLIACIÓN Y SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO

1.1.1 Recuerdo histórico de la pseudoexfoliación

El síndrome de PXF fue descrito por primera vez hace más de 100 años por el finlandés John Gustaf Lindberg en 1917 en su tesis académica. El trabajo constaba de 220 pacientes y en él estudiaba si la progresión de la catarata estaba asociada a la disminución de la pigmentación iridiana. Su tratado estaba basado en las observaciones de Theodor Axenfeld (1) sobre la escasa reacción pupilar a la midriasis observada en algunos pacientes de edad senil. Pero durante el curso de su investigación, Lindberg observó que algunos de sus pacientes presentaban unos flecos o escamas grisáceas en el borde pupilar que formaban una membrana en la cápsula anterior del cristalino. Lo plasmó en laboriosos dibujos que ilustran con detalle la presencia del material pseudoexfoliativo en la cápsula anterior del cristalino, la degeneración del reborde pupilar y la despigmentación iridiana (Figuras 1-2). A raíz de su estudio concluyó que la PXF se vuelve más prevalente con la edad y que se observa con más frecuencia entre pacientes diagnosticados de glaucoma. A pesar de ser el pionero, Lindberg fue poco reconocido durante su vida pues fueron otros compañeros los que posteriormente realizaron las primeras publicaciones con descripciones más exhaustivas de esta condición, y aunque para ello se apoyaron en su tesis, no lo nombraron.

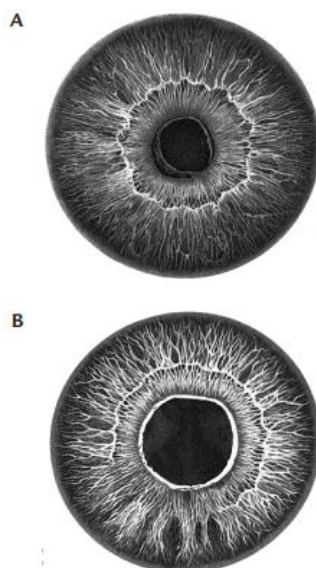


Figura 1: Imágenes de la investigación de Axenfeld T.

A: Degeneración hialina del borde pupilar. B: Despigmentación del borde posterior del iris (1)

Con permiso de Elsevier, ver anexo 1



Figura 2: Dibujos originales de John G. Lindberg.

En ellos se observa el anillo de depósito en la cápsula anterior del cristalino, típico de la PXF (1).

Con permiso de Elsevier, ver anexo 1

Así, en 1926, el suizo Alfred Vogt (2) fue el primero en poner nombre al fenómeno denominándolo “exfoliatio superficialis capsulae anterioris” o “glaucoma capsulare” más comúnmente utilizado. Vogt especuló sobre la relación causal entre el material pseudoexfoliativo y el glaucoma, exponiendo la teoría de que éste podría ser provocado por la obstrucción del flujo de humor acuoso, ya que en aquella época todavía no existían las exploraciones gonioscópicas. También propuso que la PXF era consecuencia de una cirugía previa de glaucoma, pero pronto se demostró que no era así, y que dicho material escamoso se originaba de la cápsula anterior del cristalino, de ahí su nombre.

También el noruego Birger Malling (3), que conoció al finés en Estocolmo en 1921 en un congreso, escribió varios artículos en relación a la PXF y el glaucoma, motivado por sus descubrimientos y sin mencionar a su colega en ninguno de ellos.

El conocimiento sobre este síndrome seguía siendo muy limitado en las primeras décadas del siglo XX. La teoría de exfoliación zonular o por degeneración del cristalino de Vogt que apoyaron otros investigadores (4) se oponía a la otra vertiente que defendía la patogénesis por medio de la precipitación de partículas presentes en el humor acuoso, apoyada entre otros por Archimede Busacca (5), que fue el primero en estudiar la histopatología del síndrome. Busacca defendía que este material consistía en pequeñas excrescencias que se encontraban en las partes periféricas de la cápsula y provenían de la precipitación de sustancias que se encontraban de manera natural en el humor acuoso (Figura 3).

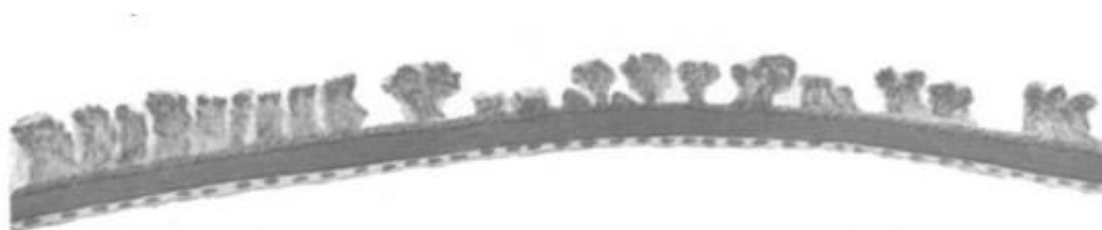


Figura 3: Excrescencias de la cápsula anterior en la región zonular descritas por A. Busacca.

Este material fue nombrado como “Depósitos de Busacca”(3)

Con permiso de Elsevier, ver anexo 1

Varias décadas más tarde, en 1954, la patóloga Georgiana Dvorak- Theobald (4) contribuyó con un importante trabajo histopatológico al acuñar el término de PXF, o falsa exfoliación, para diferenciarlo de la verdadera exfoliación capsular. Esta última es una enfermedad rara, descrita por primera vez en 1922 por Elschnig (6), que clásicamente se relaciona con profesiones cuyo denominador común es la exposición a radiaciones térmicas e infrarrojas, principalmente sopladores de vidrio (7). Aunque también se han notificado casos de exfoliación idiopática sin factores de riesgo identificables (8).

Las observaciones de Dvorak- Theobald fueron llevadas a cabo en 3 ojos enucleados en pacientes con ojo ciego doloroso y síndrome de exfoliación capsular. La autora determinó que, a pesar de su origen desconocido, el material de PXF estaba formado por mucopolisacáridos y tirosina. Sus análisis fueron confirmados a continuación por otros investigadores (9-11).

Otros estudios significativos de esa época fueron realizados por Sunde (12), quien propuso un término alternativo, síndrome de exfoliación, afirmando que podría ser el contacto entre el iris y la superficie del cristalino la condición necesaria para la formación de este material exfoliativo en la superficie anterior del cristalino durante la dilatación pupilar. Con la aparición del microscopio electrónico nuevas hipótesis salieron a la luz. Asthon y colaboradores (13) demostraron una anomalía estructural que consistía en una banda en la región del ecuador de la cápsula del cristalino, específica de esta condición y que ya se había demostrado en estudios histológicos.

Eagle y col.(14) plantearon el término síndrome de exfoliación de la membrana basal, sosteniendo que se produce una ruptura del epitelio de la cápsula del cristalino con secreciones anormales de la membrana basal. Pero lo más relevante es que además observaron este material en otros tejidos orbitarios.

Posteriormente, se demostró que la presencia de cristalino no es imprescindible para la aparición del síndrome pues se evidenció el material de PXF en ojos afáquicos (15) y pseudofáquicos (16, 17).

El primer taller internacional sobre el síndrome de PXF se celebró muchos años después, en 1987, en Helsinki, Finlandia. En 1989, años después del fallecimiento de Lindberg, fue publicada una traducción al inglés de su tesis (18) (Figura 4). Sorprendentemente, las descripciones y conclusiones de Lindberg siguen siendo válidas un siglo después, aunque ha habido un avance considerable en la comprensión de la patogénesis y las implicaciones clínicas de este síndrome.

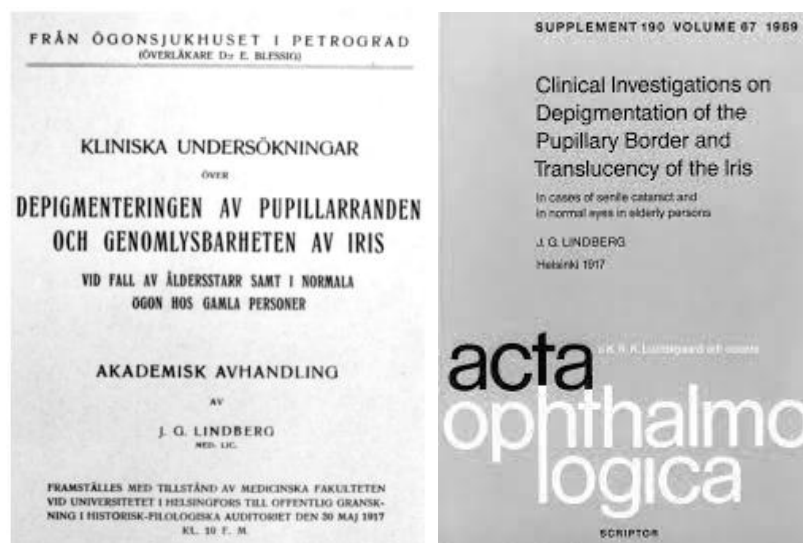


Figura 4: Tesis doctoral de J. G. Lindberg, 1917.

Traducción al inglés, 1989 (1)

Con permiso de Elsevier, ver anexo 1

1.1.2 Epidemiología

1.1.2.1 Prevalencia y distribución geográfica

Según la Organización Mundial de la Salud, el glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. El GPXF es el segundo subtipo de glaucoma más frecuente después GPAA, y se estima que existen entre 60 y 70 millones de personas afectas de PXF en todo el mundo (19).

En Europa se concentra el 27 % del total de las personas afectas por glaucoma en el mundo. En España, el porcentaje de población afecta de síndrome de PXF supone alrededor de un 10% (20). En cambio, en nuestro entorno, Galicia, los datos señalan un porcentaje incluso mayor, siendo la Comunidad Autónoma que registra una mayor prevalencia de PXF (6.5%-18.9%) (21, 22), especialmente en pacientes afectados de glaucoma donde la prevalencia aumenta hasta casi el 45% (23).

En la bibliografía epidemiológica podemos encontrar prevalencias muy variables de la PXF en la población general, con grandes diferencias según países o áreas geográficas (Tabla 1). Desde <1% en el norte de Mongolia (24) o China (25) y hasta las tasas más elevadas de hasta aproximadamente el 20% en Finlandia (26) o el 25% en Islandia (27). Pese a ser una enfermedad que se da en todo el mundo, se desconoce la razón por la que en estos países asiáticos las prevalencias son tan bajas.

La prevalencia documentada ha sido muy diversa, tanto por factores como la raza, la etnia o la zona geográfica estudiada, pero también por otras variables a tener en cuenta como la distribución por edad y sexo de la cohorte de pacientes examinados, los criterios clínicos utilizados para diagnosticar la PXF, la capacidad del examinador para detectar los estadios más tempranos o sutiles de la enfermedad o la minuciosidad del examen (28). Por lo tanto, hay que

tener en cuenta que dichas tasas de prevalencia dependen de los criterios diagnósticos aplicados y de la distribución de los participantes en cada grupo, por lo que los factores metodológicos pueden llevar a una interpretación errónea de estas muestras tan heterogéneas (29).

Además, desde el punto de vista epidemiológico deberíamos diferenciar los estudios de prevalencia en estudios poblacionales de prevalencia o incidencia, con muestras de población aleatorias seleccionadas de una población total, de los estudios realizados con muestras de pacientes hospitalarios. Estos últimos son los más numerosos en la literatura, pero estrictamente son menos convenientes para la búsqueda de factores etiológicos o ambientales que ayuden a dilucidar tales discordancias entre estudios.

Tabla 1: Distribución de prevalencia según áreas geográficas

Localización	Edad (años)	Prevalencia
Australia (Aborígenes) (30)	>60	16.3%
Australia (Blue Mountain) (31)	>48	2.3%
Australia (Victoria) (32)	>39	0.98%
Islandia (Reykjavik) (33)	>49	10.3%
Suecia (34)	65-74	18%
Noruega (35)	>64	16.9%
Finlandia (Kökar island) (36)	>50/>70	8.1%/18.4%
Finlandia (Kuusamo) (26)	>64	21%
Finlandia (Kuopio) (37)	65/75	8.5/13.2%
Finlandia (Oulu) (38)	>70	22.1%
Arabia Saudi (39)	>39	9.3%
Japón (40)	>39	1%
Japón (41)	>39	1.2%
Irlanda (Oeste) (42)	>49	1.3%
Mongolia (Norte) (24)	>39	0.3%
Grecia (Creta) (43)	>39	16.1%
Iran (Central) (44)	>49	13.1%
Sudáfrica (Hlabisa/Temba) (45)	>39	7.7/6.0%
India (Tamil Nadu) (46)	>39	6.0%
Singapur (47)	>39	0.2%

1.1.2.2 Edad

La PXF es un trastorno que aumenta drásticamente con la edad. Raramente se encuentra en pacientes menores de 50 años (49), pero es mucho más común entre grupos de edad avanzada, especialmente en determinadas áreas como el caso de Creta en la que se han reportado tasas superiores al 40% en sujetos de >80 años (43), o el caso de Islandia o Finlandia con tasas que sobrepasan el 30% en pacientes que superan los 70 años de edad (50, 51) (Tabla 1). Además, su prevalencia se ve aumentada entre los siguientes grupos: hipertensión ocular (HTO), pacientes con glaucoma, pacientes glaucomatosos sometidos a cirugía y pacientes con glaucoma absoluto o ceguera (52, 53).

1.1.2.3 Sexo

La distribución según sexos sigue siendo una cuestión controvertida. Aunque existen series que han demostrado un predominio de PXF en el sexo femenino (38, 54, 55), en otras sin embargo, se han reportado incidencias de GPXF más elevadas e incluso con mayor severidad en el sexo masculino (32, 56, 57) como también se han publicado series donde no se haya predilección entre sexos (22, 43, 58). Aunque parece existir una leve tendencia del género femenino a presentar PXF y una mayor severidad de GPXF en hombres, actualmente no existe consenso claro sobre la influencia del género en este síndrome.

1.1.2.4 Lateralidad

La PXF es frecuentemente unilateral en su presentación clínica, pero se trata de una enfermedad de afectación bilateral asimétrica. En la literatura científica se han publicado estudios con tasas de unilateralidad desde 48% en caucásicos (49) hasta el 85% en japoneses (59), pero la evolución desde los primeros cambios pigmentarios y tenues depósitos capsulares hasta el típico síndrome de PXF se supone que requiere de al menos 5 a 10 años (60). Los pacientes con PXF bilateral tienden a ser ligeramente mayores que los que la manifiestan unilateralmente, pero la diferencia de edad suele ser pequeña (61-63). La probabilidad de conversión desde la presentación unilateral a PXF bilateral se ha estimado en 11% a 14% en 5 años y 36% a 52% a los 10 años (64), aunque un porcentaje desconocido no desarrollará la enfermedad en el ojo adelfo. La razón de esta asimetría es todavía una incógnita pero, curiosamente, aun cuando es clínicamente detectable sólo en un ojo, la biopsia conjuntival ha revelado la presencia de material pseudoexfoliativo (65, 66), alteraciones subclínicas (67) y cambios vasculares (65) en los ojos contralaterales.

1.1.3 Genética y factores ambientales

Si bien todavía se desconoce la causa de la PXF, se cree que tanto la genética como otros factores ambientales, inmunológicos y geográficos contribuyen al desarrollo de esta compleja enfermedad (68).

Varias mutaciones genéticas, en concreto la mutación de la variante del gen lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) del cromosoma 15q24, y en particular de tres polimorfismos de un solo nucleótido que codifican una enzima responsable de la síntesis de la elastina, han sido identificadas como un fuerte factor de riesgo para la PXF (69-71) y demostrado uniformemente en todas las regiones geográficas estudiadas por todo el mundo. El gen LOXL1 forma parte de una serie de enzimas que actúan en la reticulación del colágeno y de la elastina en la matriz extracelular, ayudando a prevenir la pérdida de elasticidad de los tejidos relacionada con la edad (72). Las pruebas actuales apoyan el papel fundamental de LOXL1 en la homeostasis y estabilidad del tejido conectivo, y su expresión desregulada se ha relacionado con procesos degenerativos del tejido conectivo como el enfisema pulmonar, aneurismas o el prolapso uterino (73). En un estudio escandinavo se encontraron variantes del gen LOXL1 en el 99% de los casos de PXF, pero también en un gran porcentaje de controles a pesar de no estar afectados (74). Puesto que es muy común la presencia de polimorfismos de este gen entre la población, las pruebas genéticas no ayudan a identificar a aquellos con mayor riesgo de desarrollar glaucoma (75).

Otros genes como CLU (clusterina), TLR4 (toll-like receptor 4), APOE, CNTNAP2 (contactin-associated protein like 2), GST y TNF- α (tumor necrosis factor Alpha) también se han asociado con el síndrome de PXF pero se limitan a ciertas poblaciones, lo que sugiere que éstas asociaciones son débiles o se limitan a grupos étnicos específicos (76-78). Hasta la fecha no existe ninguna otra variante que se comparta sistemáticamente en todas las poblaciones y parece que ejercen más un efecto modulador que propiamente genético.

También se han asociado factores ambientales con este síndrome, probablemente actuando como factores externos modificando el riesgo de individuos genéticamente susceptibles.

Se ha propuesto el “efecto latitud” que postula que el riesgo de desarrollar PXF aumenta al residir en las latitudes más altas del hemisferio norte (79, 80). Por otro lado, los climas más fríos, como los países nórdicos o Islandia, son los que presentan mayor prevalencia de PXF por lo que también se ha planteado que las temperaturas frías puedan facilitar una reacción de precipitación que da lugar a los depósitos extracelulares que caracterizan esta enfermedad.

La radiación ultravioleta B (UVB) puede aumentar la expresión de la LOXL1 y de las proteínas de las fibras elásticas. Los estudios sugieren que estar expuesto a radiación UVB así como a otras superficies reflectantes, como agua o la nieve, se asocia con un riesgo más elevado de padecer PXF (79, 80).

Otros factores dietéticos como el consumo de cafeína (81) o el déficit de ácido fólico también se han ligado a esta patología (82).

1.1.4 Asociaciones sistémicas

El síndrome de PXF no es sólo una enfermedad ocular sino un trastorno generalizado que implica una producción anormal de la matriz extracelular (83). La etiología exacta de esta enfermedad sistémica sigue siendo desconocida pero parece relacionada con una alteración vascular sistémica, ya que se han hallado depósitos de material PXF adyacentes a las fibras de colágeno, fibroblastos y paredes de vasos sanguíneos de múltiples órganos, entre ellos: piel, corazón, pulmón, hígado, riñón, meninges y vesícula biliar (84). Hoy por hoy, sólo los cambios intraoculares pueden diagnosticarse clínicamente mediante métodos no invasivos y el significado clínico de esta afección generalizada tampoco está clara.

Las principales entidades sistémicas que, hasta la fecha, se han relacionado con el síndrome de PXF son enfermedades fundamentalmente vasculares. La enfermedad de Alzheimer y la demencia cerebrovascular son las que acumulan un mayor número de publicaciones estudiando el vínculo entre ambas patologías aunque no ha alcanzado todavía unanimidad al respecto ya que existen tanto estudios a favor (85, 86) como en contra (87, 88). A pesar de que la literatura sugiere que puedan estar estrechamente relacionadas (89), no se ha demostrado un aumento de la mortalidad ni de origen cardiovascular ni de otras posibles causas en pacientes con PXF (90, 91). También se han reportado estudios que asocian la PXF con mayor riesgo de pérdida auditiva neurosensorial (92-94) bajo la hipótesis de la afectación de vascularización de la arteria coclear. Se han evidenciado elevaciones de homocisteína en plasma (95, 96) así como incremento de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (97, 98), lo cual sugiere que existe un mayor nivel de inflamación sistémica en pacientes afectados de PXF. Otras morbilidades cardiovasculares que se han asociado al síndrome de PXF son la hipertensión arterial, la enfermedad arterial coronaria, la isquemia miocárdica subclínica, la disfunción periférica, la estenosis de la arteria renal y el aneurisma de aorta (99, 100) (101).

1.1.5 Patofisiología

La patogénesis específica de la PXF es todavía desconocida, sin embargo, el proceso patológico se caracteriza por la acumulación crónica de un producto anormal de la matriz fibrilar extracelular, bien como resultado de una producción excesiva o bien de una eliminación insuficiente, lo que lo hace patognomónico de la enfermedad (83, 102).

El material pseudoexfoliativo parece tener origen multifocal, producido por heterogéneos tipos celulares tanto intra como extraoculares, entre ellos, el epitelio preecuatorial del cristalino, el epitelio ciliar no pigmentado, el endotelio de la malla trabecular, el endotelio corneal, las células endoteliales vasculares y prácticamente todas las células presentes en el estroma del iris (5, 103-105). Por consiguiente, todo el segmento anterior del ojo que está implicado en la producción de este material se ve comprometido por la enfermedad.

La complejidad de los depósitos de la PXF impide conocer su composición química exacta, pero se han descubierto múltiples componentes intrínsecos, entre ellos, proteínas de la matriz extracelular y de la membrana basal como laminina, entactina, nidogen, fibronectina, alfa-elastina, tropoelastina, fibrilina, amiloide P y vitronectina (106, 107), además de glucosaminoglicanos como heparán-sulfato, condroitín-sulfato, dermatánsulfato y hialuronato y apolipoproteínas A1, B, E, y LP (105, 108, 109).

Por otra parte, se ha descrito una sobreexpresión de moduladores de la matriz extracelular, como el *transforming growth factor beta* (TGF-B1, principal modulador en la formación de matriz extracelular), que junto con un desbalance proteolítico entre las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), genera un proceso inflamatorio de estrés oxidativo y celular, con elevación de marcadores de estrés oxidativo como la 8-isoprostaglandina-F2 alfa, que se encuentra en niveles cinco veces superiores al de ojos controles (110). El estrés oxidativo y la hipoxia son los principales mecanismos implicados en la patogénesis de la PXF provocando a su vez una desregulación de las enzimas oxidativas (111) y citoquinas, como la IL-6 (112).

La endotelina, el vasoconstrictor más potente del organismo, parece que juega también un papel importante, dado que sus niveles se encuentran muy incrementados en el humor acuoso de pacientes con PXF (113).

Incluso, recientemente se ha descubierto que muchas de estas moléculas se encuentran alteradas en la lágrima y pueden ser utilizadas como posibles identificadores de riesgo de GPXF (114).

La evidencia sobre la biología y la patogénesis de la PXF apoya la hipótesis de que factores como la radiación UVB o agentes infecciosos, en combinación con una predisposición genética y la edad, actúan estimulando la producción marcadores de estrés oxidativo - como especies de oxígeno reactivo (ROS)- en la cámara anterior. La presencia de niveles crecientes de ROS puede conducir a un círculo vicioso que genera la continua acumulación de moléculas de matriz extracelular, ROS y citoquinas. Estas proteínas forman una matriz proteica más grande y compleja que finalmente precipita y forma el material de PXF (Figura 5). En cantidades suficientes, el material pseudoexfoliativo puede formar grupos para generar las escamas o caspa típica del síndrome que condiciona, en algunos pacientes, el desarrollo de GPXF (115).

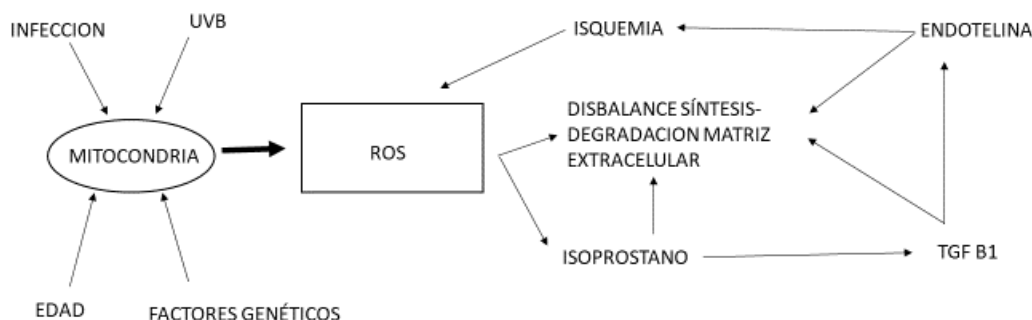


Figura 5: Sugerencia del proceso de desarrollo de GPXF según la hipótesis de la Sociedad Europea de Glaucoma: Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma, European glaucoma society. (48)

Figura elaborada a partir de la sugerencia publicada en: Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma, European glaucoma society (48).

El mecanismo patológico por el que los pacientes con PXF desarrollan GPXF es igualmente controvertido, aunque la teoría más popular es que la elevación de la PIO es consecuencia del aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso en la malla trabecular, muy probablemente causado por una obstrucción de los canales de la misma por el material

pseudoexfoliativo, principalmente sobre el tejido yuxtacanalicular de la pared interna del canal de Schlemm, el lugar de mayor resistencia a la salida de humor acuoso (116, 117). Al mismo tiempo, hay evidencias de que las células endoteliales de la malla trabecular y del canal de Schlemm también contribuyen a la producción del material pseudoexfoliativo, por tanto, la suspensión pasiva desde el humor acuoso así como la producción local dentro de la misma malla trabecular dificultarían el drenaje de humor acuoso y provocarían la elevación de la PIO (103).

Además, la cantidad de este material depositado en la región yuxtacanalicular se correlaciona con la presencia de glaucoma y con el nivel de presión intraocular (118).

El drenaje de la malla trabecular también puede obstruirse por el pigmento que se libera del epitelio pigmentario del iris por la fricción iridolenticular, en la que el material pseudoexfoliativo puede actuar como un elemento abrasivo que altera las células del epitelio pigmentario del iris. Además, también se ha propuesto que el aumento de la concentración de proteínas en el humor acuoso aumenta la resistencia al flujo de salida.

1.1.6 Manifestaciones oculares

El síndrome de PXF se diagnostica clínicamente por la observación de este material fibrilar blanco-grisáceo en la cápsula anterior del cristalino, la malla trabecular, el margen pupilar, el cuerpo ciliar, la zónula del cristalino y en el endotelio corneal mediante un examen con lámpara de hendidura (119).

El patrón clásico sobre la cápsula anterior consiste en tres zonas diferenciadas, visibles cuando la pupila está completamente dilatada: un disco central homogéneo cuyo diámetro varía entre 1,5-3,0 mm y suele ser ligeramente menor que la pupila fisiológica; una banda periférica, que puede estar situada cercana al ecuador en algunos pacientes, o más axial en otros; y una zona clara que separa ambas líneas y da forma de doble anillo concéntrico. La banda periférica es siempre visible mientras que la banda central puede estar ausente entre el 20% y el 60% de los casos y con frecuencia puede ser sutil y pasar desapercibido sino se realiza un examen cuidadoso (52, 120). Se cree que la zona intermedia se debe al roce del iris con el cristalino.

Al realizar una exploración gonioscópica, se puede observar también una línea pigmentada anterior a la línea de Schwalbe (línea de Sampaolesi), que puede indicar una enfermedad temprana del ojo adelfo de pacientes con síndrome de PXF unilateral. Además de la hiperpigmentación de la malla trabecular, se pueden encontrar otros hallazgos clínicos como atrofia del iris peripupilar. Los defectos de transiluminación del iris son más prominentes en el reborde pupilar en comparación con los defectos en el síndrome de dispersión pigmentaria que se producen en media periferia (121). Los depósitos del material pseudoexfoliativo pueden verse como una pigmentación inespecífica del endotelio central, pero también con el patrón de un huso de Krukenberg, similar al encontrado en el síndrome de dispersión pigmentaria (122). La dispersión de pigmento en la cámara anterior es común tras la dilatación pupilar y puede ser profusa, lo que puede producir marcadas elevaciones de la PIO, por lo que debería de medirse de forma rutinaria en todos los pacientes tras la dilatación farmacológica (123). Se ha observado una liberación máxima de pigmento una hora después de la dilatación, mientras que la elevación máxima de la PIO se produce entre 1 y 4 horas después de la misma (124, 125).

Los resultados de recientes estudios parecen indicar que la cantidad de material de PXF en el segmento anterior se correlaciona significativamente con el nivel de PIO y posiblemente con el grado de disfunción trabecular. No obstante, la evaluación clínica parece ser todavía insuficiente para determinar los factores de riesgo de evolución a glaucoma o HTO (126).

En los ojos con PXF es habitual que la dilatación pupilar sea menor, incluso en pacientes en los que nunca se han usado mióticos (127-129). Además, responden menos a la pilocarpina e incluso, en pacientes con GPXF unilateral, la pupila del ojo afecto puede ser más pequeña que la del ojo contralateral (127, 130).

La facodonesis, originada a consecuencia de la debilidad zonular, es frecuente, aunque no siempre asocia iridodonesis, probablemente atribuible a que presentan una mayor rigidez del tejido iridiano. Cuanto más densa es la PXF, más probable es que haya facodonesis (131). La subluxación espontánea del cristalino es también más frecuente, así como la dislocación tardía del complejo saco-lente tras la cirugía de catarata (132), siendo la debilidad zonular uno de los principales factores que predisponen a un mayor riesgo de complicaciones intra y post operatorias en la extracción del cristalino (133).

Se ha reportado una disminución de recuento de células endoteliales en pacientes con PXF (83, 134), aunque es un tema en debate pues existen publicaciones recientes que no encuentran diferencias significativas entre pacientes con PXF y sujetos sanos, incluso después de la cirugía de catarata (135). Lo mismo ocurre en relación al polimorfismo y pleomorfismo de dichas células con estudios que no han hallado diferencias (136), y otros más recientes que han señalado lo contrario, sobre todo en casos de PIO elevada (137). Clínicamente pueden mostrar un edema corneal difuso, pero desde el punto de vista histopatológico, las corneas de pacientes con PXF muestran un engrosamiento anormal difuso e irregular de la membrana de Descemet con acúmulos focales del material de PXF producido locamente sobre ella. También, pueden tener la apariencia de una “falsa distrofia guttata” (138).

Los ojos con GPXF tienen parámetros de cámara anterior más estrechos (139) y se cree que la profundidad de la cámara anterior puede tener un papel en la progresión de síndrome de PXF a GPXF (140). La detección de una menor profundidad de la cámara anterior puede indicar inestabilidad zonular y debe alertar al cirujano de cataratas de una posible complicación intra o postoperatoria (141).

Tras la extracción de catarata, el material de PXF puede encontrarse en el humor vítreo, en la cápsula posterior y en la lente intraocular (LIO) (Figura 6) indicando que la presencia de cristalino es innecesaria para su formación.

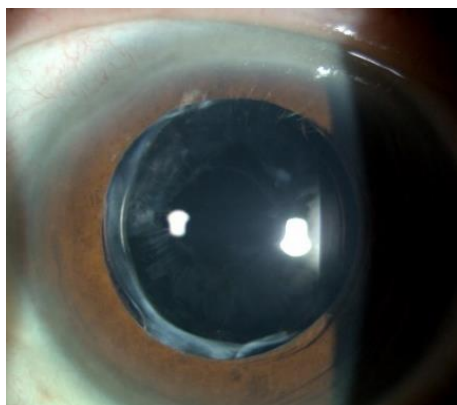


Figura 6: Depósitos de la PXF sobre la lente intraocular

Figura propiedad del autor

Clínicamente, la conjuntiva no parece estar involucrada en el síndrome de PXF aunque los resultados histopatológicos de biopsias conjuntivales muestran depósitos de PXF en ella y la angiografía fluoresceínica ha demostrado una disminución del patrón vascular limbar, congestión de la vasculatura ciliar anterior y neovascularización en los casos más avanzados (142).

Con la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la angio-OCT, se ha podido demostrar un menor espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) comparada con controles sanos (143), y una reducción de la densidad capilar incluso antes de que se produzcan cambios significativos en la RNFL (144), lo que puede ayudar a la detección temprana de la enfermedad.

La Tabla 2 recoge las posibles patologías relacionadas con el síndrome de PXF y la localización de su depósito sobre las distintas estructuras del globo ocular.

Tabla 2: Alteraciones de los distintos tejidos ocular en relación con el síndrome de PXF

TEJIDO INVOLUCRADO	MANIFESTACIÓN OCULAR ASOCIADA
CRISTALINO	– CATARATA NUCLEAR
ZÓNULA	– FACODONESIS – LUXACIÓN/SUBLUXACIÓN DEL CRISTALINO – LUXACIÓN ANTERIOR DEL CRISTALINO CON BLOQUEO PUPILAR Y GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR
IRIS	– ATROFIA Y RIGIDEZ DE IRIS – MALA MIDRIASIS – DISPERSIÓN DE PIGMENTO
MALLA TRABECULAR	– HIPERTENSIÓN OCULAR – GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO
ENDOTELIO	– DISMINUCIÓN DE CÉLULAS ENDOTELIALES – PLEOMORFISMO/POLIMORFISMO – DESCOMPENSACIÓN CORNEAL – HUSO DE KRUKENBERG

1.2 GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO

La discusión sobre la definición del glaucoma se remonta hasta los inicios del siglo pasado, incluso para muchos oftalmólogos hoy en día esta definición no ha variado en los últimos 100 años, y continúan asimilando la elevación de la PIO al concepto de glaucoma. Tradicionalmente se ha definido la PIO normal en un adulto, en función de una curva de normalidad, como 15-16 mmHg de media con una desviación estándar de 3 mmHg, por lo que el límite de la normalidad se establecía en 21mmHg (2 desviaciones estándar) a partir del cual se clasificaba como glaucoma (145). Sin embargo, posteriormente se descubrió que individuos con PIO por encima del rango de normalidad y sin daño aparente en el nervio óptico o en el campo visual (CV), no desarrollaban glaucoma tras 5 años de seguimiento sin tratamiento (146, 147), por lo que ya no podían equivalerse los niveles de la PIO como única característica para la definición de glaucoma.

En 2002 se alcanzó un acuerdo sobre el glaucoma en un panel de consenso (*“International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology”*) (148) por el que, actualmente, se acepta la definición de glaucoma como un grupo de neuropatías ópticas caracterizadas por la degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina y cambios característicos en el tejido neuroretiniano de la cabeza del nervio óptico, que se acompañan de constricción del CV (149). La elevación de la PIO no forma parte de la definición de glaucoma, aunque sí es el principal factor de riesgo para su desarrollo (150).

Además, este panel de consenso especifica que hay glaucoma cuando existen tres o más defectos en el CV, en un patrón particular, y que esto se encuentra notablemente fuera de los límites normales de variabilidad cuando, además, la excavación papilar es superior a la observada en el 97.5% de la población general. Con dichos criterios se garantiza que el daño estructural no se deba a un hallazgo de variación típica en individuos sanos, sino que se acompaña además de un daño funcional (148).

Las células ganglionares son las neuronas del sistema nervioso central que tienen sus cuerpos celulares en la retina interna y los axones en el nervio óptico. Éstas salen del ojo dejando una típica depresión o excavación central y a medida que estas células y sus axones mueren, la excavación aumenta de tamaño. Los mecanismos precisos por los que se lesionan estas células todavía no se conocen en detalle hoy en día.

Generalmente, el aumento de la PIO se debe a un incremento en la resistencia al drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y del canal de Schlemm. Pero hay otros factores por los que también se puede influir en el nivel de la presión en el ojo, como la velocidad de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar y el nivel de presión venosa episcleral.

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar glaucoma son la HTO, la raza negra, la miopía, los antecedentes familiares de glaucoma, la edad y la diabetes, entre otros (151-153). El más importante, entre ellos, es la elevación de la PIO que es, además, el único factor modificable. Sin embargo, el aumento de la PIO es simplemente un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad, pero no una condición imprescindible.

Se han realizado múltiples intentos de clasificar el glaucoma de forma que pudiese encuadrar todas las formas de la enfermedad, desde la clasificación de Donders (154), basada en la práctica clínica, hasta posteriormente la clasificación gonioscópica (155) (Tabla 3), que supuso el primer paso para comprender el mecanismo patogénico del glaucoma.

Tabla 3: Clasificaciones clásicas del glaucoma: Clasificación de Donders y Clasificación gonioscópica

Clasificación de Donders		Clasificación gonioscópica	
Congénito		Primario	Crónico simple
			Cierre angular
Primario	Crónico simple	Secundario	Ángulo abierto
	Congestivo		Cierre angular
Secundario		Congénito	

Sin embargo, con el paso de los años fue preciso dar solución a una realidad cada vez más compleja, formulando un registro que aunase conceptos genéticos, gonioscópicos y etiológicos. Las Guías de la Sociedad Europea de Glaucoma (156) han tratado de proponer distintas categorías a lo largo de los años, hasta la última y reciente versión en 2021(157) que se recoge en la Tabla 4 y es de uso común en la actualidad, a pesar de que también existen otras bastante extendidas, como la de la Academia Americana de Oftalmología (158).

Tabla 4: Clasificación del glaucoma según las Guías de la Sociedad Europea de Glaucoma de 2021

Glaucomas primarios infantiles/ juveniles		Glaucoma congénito primario: Desde el nacimiento a los primeros años de vida	
		Glaucoma de ángulo abierto infantil: De inicio tardío	
		Glaucoma infantil secundario: a anomalías oculares adquiridas o no adquiridas o a cirugía de catarata	
Glaucoma de ángulo abierto		Glaucoma primario de ángulo abierto	Glaucoma primario juvenil de inicio tardío
			Sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto
			Hipertensión ocular
Glaucomas secundarios de ángulo abierto		Secundarios a enfermedades oculares	Pseudoexfoliativo
			Pigmentario
			Inducido por el cristalino
			Asociado a hemorragia intraocular
			Uveítico
			Neovascular
			Secundario a tumores intraoculares
		Secundarios a trauma ocular	
		Iatrogénicos	Secundarios a tratamiento esteroideo
			Secundarios a láser y cirugías oculares
			Asociado a cirugía de vítreo-retina
		Secundario a enfermedad extraocular	Secundarios a aumento de la presión venosa episcleral
Cierre angular	Cierre angular primario	Sospecha de cierre angular primario	
		Cierre angular primario y glaucoma primario de ángulo cerrado	
		Ataque de cierre angular primario con bloqueo pupilar	
		Estado tras ataque agudo de cierre angular	
	Cierre angular secundario	Cierre angular secundario con bloqueo pupilar	
		Cierre angular secundario sin bloqueo pupilar por “tracción anterior”	Glaucoma neovascular
			Síndrome endotelial irido-corneal
			Endocrecimiento epitelial tras cirugía de segmento anterior o trauma penetrante
		Cierre angular secundario sin bloqueo pupilar por “tracción posterior”	Glaucoma maligno
			Quistes de iris o cuerpo ciliar
			Aceite de silicona
			Efusión uveal
			Retinopatía de la prematuridad
			Anomalías congénitas

Hoy en día, el GPXF se clasifica como un subgrupo de glaucoma de ángulo abierto secundario a una enfermedad sistémica. Es el glaucoma secundario más frecuente y es el segundo subtipo más frecuente de glaucoma, después del GPAA. La HTO es mucho más frecuente en sujetos con PXF, tanto con daño glaucomatoso como sin él (159, 160). En pacientes con PXF normotensos el riesgo de desarrollar glaucoma a los 5 años es del 5% y del 15% en 10 años (161). Su pronóstico es más grave que el del GPAA, y el riesgo de desarrollo de glaucoma es entre 5 y 10 veces mayor en los ojos con PXF (31). Esto se traduce en un riesgo 10 veces superior al de la población general, por lo que se recomienda realizar controles anuales en pacientes con PXF a pesar de presentar cifras de PIO en rangos dentro de la normalidad. La PXF en sí misma es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma independiente de la PIO (162). A diferencia de otros glaucomas, los pacientes hipertensos con síndrome de PXF deben recibir siempre tratamiento por su mayor riesgo de conversión en glaucoma, y muchas veces con terapias más agresivas ya desde el inicio.

Es típicamente más agresivo que el GPAA. Tiene una PIO basal superior al diagnóstico (163), presenta mayores fluctuaciones de la PIO (164) y picos más elevados. Las cifras iniciales pueden superar con frecuencia los 35mmHg (165) y las fluctuaciones pueden sobrepasar los 10mmHg hasta en el 10% de los pacientes con PXF (166). Así como también es frecuente que desarrollen un incremento marcado de la PIO tras la dilatación pupilar, aunque suele ser transitorio. Debido a esta variabilidad puede que las mediciones puntuales no resulten completamente fiables y precisen una monitorización diurna más prolongada (167). Por todo ello, experimentan mayor pérdida de CV, mayor daño en el nervio óptico, menor respuesta al tratamiento médico y necesidad de tratamiento quirúrgico más temprano (168).

La PXF también es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma por cierre angular a consecuencia de la laxitud zonular. Entre el 9% y el 18% de los pacientes con PXF tiene ángulos ocluidos (169). Además, la PXF provoca mayores oscilaciones de la profundidad de cámara anterior con respecto a la posición prona en comparación con ojos sanos, aunque sin clara evidencia de que ello conlleve aumentos en la PIO (170, 171).

1.2.1 Tratamiento

El enfoque clásico escalonado para el tratamiento de un paciente con GPXF es actualmente similar al que se sigue en el GPAA e incluye en el primer escalón la terapia médica o la terapia láser y por último la cirugía.

Los pacientes con PXF es más probable que respondan peor al tratamiento médico y que requieran tratamiento quirúrgico (52). El porcentaje de pacientes que requiere cirugías como la trabeculectomía puede ser de más del 85% (172). Pero independientemente de su curso agresivo y refractario, se suele recomendar la misma terapia escalonada clásica, comenzando con tratamiento tópico al inicio.

1.2.1.1 Tratamiento médico



El tratamiento del GPXF implica inicialmente una terapia tópica hipotensora, sin embargo, en comparación con GPAA, puede ser más difícil de manejar, debido a las mayores

PIO basales y las notables fluctuaciones diurnas que presentan estos pacientes. A consecuencia de estas particularidades, la respuesta al tratamiento médico suele ser insuficiente, por lo que requiere mayor vigilancia y, con frecuencia, politerapia desde el inicio.

Al igual que en el GPAA, la terapia escalonada suele incluir los análogos de las prostaglandinas (PG) como principios activos de primera línea, principalmente bimatoprost, travoprost, tafluprost y latanoprost. Todos estos principios activos son eficaces en comparación con el placebo para reducir la PIO a los 3 meses, aunque parece que el bimatoprost al 0.03% es más eficaz tras un uso prolongado en comparación con el latanoprost al 0,005%, el travoprost al 0,004% y el tafluprost 0.0015% (173); no obstante, parece que la tolerancia es superior con el latanoprost (174) y hay mayor porcentaje de efectos secundarios, especialmente hiperemia, con Bimatoprost.

Los efectos secundarios más frecuentes de este tipo de fármacos incluyen hiperemia conjuntival, alargamiento y oscurecimiento de las pestañas, oscurecimiento del iris y pigmentación periocular, quistes de iris, edema macular quístico, uveítis anterior y reactivación de queratitis infecciosas secundarias a herpes simple (175).

Los análogos de las PG se utilizan de primera elección pues son más eficaces que los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los agonistas α 2-adrenérgicos o los antagonistas β -adrenérgicos, que rara vez son suficientes como monoterapia en pacientes con pacientes con GPXF. Además, se ha reportado que el latanoprost puede normalizar las concentraciones de algunos factores implicados en la fisiopatología de la PXF, como el factor de crecimiento beta1 (TGF- β 1), las metaloproteinasas de la matriz (MMP-2) y el inhibidor tisular de la matriz de las metaloproteinasas, lo que puede ayudar a obtener un importante beneficio a largo plazo (176).

Los fármacos supresores de la producción de humor acuoso deben reservarse como medicamentos complementarios, y pueden ser útiles en terapias combinadas (177).

La eficacia del timolol en casos de GPXF varía según los estudios, desde efectos hipotensores reducidos a otros de mayor eficacia, pero comparado con el latanoprost se asocia con menor eficacia en descenso de la PIO, incluso los pacientes que cambian de timolol a latanoprost pueden conseguir reducciones adicionales (178).

Las combinaciones de PG con timolol han demostrado una mayor eficacia que la monoterapia de ambos compuestos por separado (179). La combinación de Bimatoprost-timolol proporciona una eficacia significativamente mayor en la reducción de PIO que el Latanoprost-timolol o Travoprost-timolol, aunque, del mismo modo que ocurre en las monoterapias, el Bimatoprost-timolol causa más hiperemia conjuntival que la combinación Latanoprost-timolol (180, 181). Estas combinaciones son usadas con frecuencia de primera elección para tratar de lograr la PIO objetivo que con monoterapias sería, en muchas ocasiones, inalcanzable.

En el “International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment Study” se evaluó la eficacia del latanoprost y pilocarpina en comparación con el timolol y dorzolamida. El primer grupo tuvo una mayor reducción de la PIO, mejoraron el drenaje del humor acuoso y disminuyeron la pigmentación de la malla trabecular (182). Pero cabe destacar que, en el pasado, la pilocarpina se incluía como tratamiento inicial pues se creía que reducía la dispersión de pigmento y el roce del iris, pero hoy en día no se recomienda su uso de primera línea ya que puede provocar sinequias posteriores con el consiguiente glaucoma por ángulo cerrado, sobre todo en casos de debilidad zonular donde puede provocar una rotación anterior del cristalino, así como puede exacerbar la formación de cataratas (183).

1.2.1.2 Tratamiento láser

Cuando el tratamiento médico es insuficiente para el control de la PIO en el glaucoma, las siguientes intervenciones incluyen el tratamiento láser o el tratamiento quirúrgico, ofreciéndose el láser habitualmente como terapia previa a la cirugía incisional.

Tradicionalmente, el método original incluía el láser argón para la trabeculoplastia (ALT) y fue, hasta no hace mucho tiempo, el empleado con más frecuencia. Otros láseres que también han demostrado efectividad incluyen el láser YAG, el láser diodo o el láser krypton (184). Todos ellos han sido aplicados para aumentar el flujo de salida de humor acuoso a través de la malla trabecular. Sin embargo, durante las dos últimas décadas la trabeculoplastia láser selectiva (SLT), que utiliza un láser YAG modificado (Q-switched 532nm), ha ganado una mayor popularidad y suele ser actualmente el método de elección (Tabla 5).

Es preciso controlar la PIO en las primeras horas, por los posibles picos hipertensivos que se puedan producir, o dar tratamiento profiláctico para evitarlos. Asimismo, es necesario asociar antiinflamatorios no esteroideos o corticoides tópicos varias veces al día durante los primeros 4-7 días. La eficacia se puede comprobar en 4-8 semanas.

Tabla 5: Parámetros e indicaciones de la trabeculoplastia láser selectiva y con láser argón.

PARÁMETROS LÁSER	ALT	SLT
Tratamiento previo	Brimonidina + Anestésico tópico	Brimonidina + Anestésico tópico
Longitud de onda	454 nm-528nm	532nm
Tamaño del spot	50 μ m	400 μ m
Tiempo de exposición	0,1 seg	3 ns
Localización del impacto	Entre la MT pigmentada y MT no pigmentada	Toda la anchura de la MT
Potencia	400-1200mW	0.2 a 1.2 mJ
Reacción	Blanqueamiento transitorio o formación de burbuja	Formación de pequeñas burbujas (“burbujas de champán”). Cuando se obtenga, se rebaja la potencia 0.1 mJ hasta que desaparezcan
Número de impactos	50-100 en 180-360°	50-100 en 180-360°

Se cree que la ALT induce cicatrices focales en la malla trabecular a través de haces térmicos de alta energía, permitiendo el drenaje a través de perforaciones en el tejido.

La SLT se diferencia por el menor uso de energía para crear resultados similares sin cicatrices visibles pues induce un menor daño térmico sobre el tejido trabecular con menor potencial de exposición y permite tratar ojos donde se haya aplicado previamente la ALT (185).

En general, la trabeculoplastia láser en el GPXF tiene las mismas indicaciones y contraindicaciones que en el GPAA, pero es importante realizar una evaluación gonioscópica ya que pueden tener un componente mixto con ángulo estrecho que pase desapercibido, así como rotaciones anteriores del cristalino con bloqueos angulares secundarios a la debilidad zonular, por lo que en algunos casos será necesario también realizar una iridotomía periférica o incluso una iridoplastia.

Recientemente, la SLT ha sido demostrada como un tratamiento eficaz de primera elección, consiguiendo reducciones de la PIO superiores al tratamiento médico, más prolongadas y estables. Resulta, además, una ventaja en el plano de coste-efectividad, con un excelente perfil de seguridad con mínimas tasas de eventos adversos no graves y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Casi el 75% de los pacientes se puede mantener sin tratamiento durante 3 años tras la aplicación del láser, lo que ha justificado la indicación de la SLT como terapia inicial para el glaucoma (186). Entre los eventos adversos más frecuentes reportados tras la SLT se encuentran, entre otros, visión borrosa transitoria, fotofobia, hiperemia, picos hipertensivos o reacciones inflamatorias leves. En los ojos con PXF, como sería de esperar, son más frecuentes los picos de elevación transitoria de la PIO.

En cuanto a la evidencia publicada específicamente en pacientes con GPXF es escasa. Parece que la ALT y la SLT también tienen una efectividad similar en estos casos (187). Asimismo, se ha sugerido que, a corto plazo, la SLT es una opción viable en pacientes con tratamientos previos de ALT, consiguiendo reducciones adicionales de PIO y prolongando la necesidad de tratamiento o incluso de cirugía (188). Aunque existen series retrospectivas recientes con buenos resultados de la ALT frente al tratamiento médico tópico, tanto en efectividad hipotensora como en reducción de fármacos y mejora de la superficie ocular (189), en otras series se han publicado resultados en GPXF menos favorables, con tasas de éxito de la SLT (reducciones de PIO $\geq 20\%$ y una PIO igual o inferior a 22 mmHg) de poco más del 40%, necesitando una cirugía incisional adicional en más del 30% de los pacientes (190).

La respuesta inicial al láser en los ojos con PXF parece ser mayor, a consecuencia de las PIOs basales más elevadas en estos casos (191) aunque también lo es el fracaso tardío. Esto podría estar relacionado con el aumento de la pigmentación de la malla trabecular (192). Pero también se ha informado de mayores aumentos transitorios de la PIO tras el tratamiento (193).

De todas formas, el efecto de reducción de la PIO tanto de la ALT y como de la SLT parece ser transitorio y se pierde en un 65-90% en un plazo de 5-10 años desde el tratamiento (194-196).

La mayor parte de la evidencia científica disponible sobre trabeculoplastia láser, y más en concreto sobre SLT, se ha obtenido en poblaciones de GPAA, o bien grupos mixtos de GPAA y GPXF, por lo que asumir conclusiones sobre el glaucoma crónico de ángulo abierto para ser aplicables también al GPXF sería un error y el pronóstico a largo plazo podría ser incomparable.

1.2.1.3 Tratamiento quirúrgico

La cirugía de glaucoma suele quedar reservada para los casos en los que el tratamiento médico farmacológico y/o la terapia láser han resultado insuficientes para el manejo de la enfermedad, por limitado control de la PIO o por progresión del defecto campimétrico o del daño sobre el nervio óptico.

A diferencia del GPAA, la cirugía filtrante suele requerirse con mayor frecuencia y de una forma más precoz por el deficiente control de la PIO a largo plazo. Al mismo tiempo existe una mayor tasa de complicaciones intra y postoperatorias, que exigen estudiar individualmente cada caso, evaluando el riesgo-beneficio para cada paciente.

Existen numerosos procedimientos quirúrgicos que se pueden realizar, desde cirugías mínimamente invasivas (MIGS), pasando por cirugías tradicionales como la trabeculectomía, la esclerectomía profunda no perforante (EPNP), a cirugías con implantes de dispositivos de drenaje como los implantes valvulares de Baerveldt o Ahmed, entre otras. También existen nuevas modalidades que han surgido, tratando de minimizar las complicaciones postoperatorias, como la aspiración trabecular.

La trabeculectomía es un procedimiento quirúrgico que consiste en crear una fístula para el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior hacia el espacio subconjuntival. Para ello se realiza el tallado de un colgajo escleral hasta córnea transparente (Figura 7) y se realiza una resección posterior perforante hacia la cámara anterior que permita la salida del flujo de humor acuoso. Precisa la realización de una iridectomía periférica para evitar el prolapso y taponamiento del iris periférico sobre la perforación escleral. Se pueden asociar antifibróticos o antimetabolitos como la mitomicina C (MMC) o el 5 fluoracilo (5FU) para disminuir la cicatrización postquirúrgica. La MMC se ha asociado con mayores tasas de éxito quirúrgico frente al 5FU (197) y al Ologen® (198), sin una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, excepto frente al Ologen® donde se observaron mayores tasas de hipotonías postquirúrgicas.

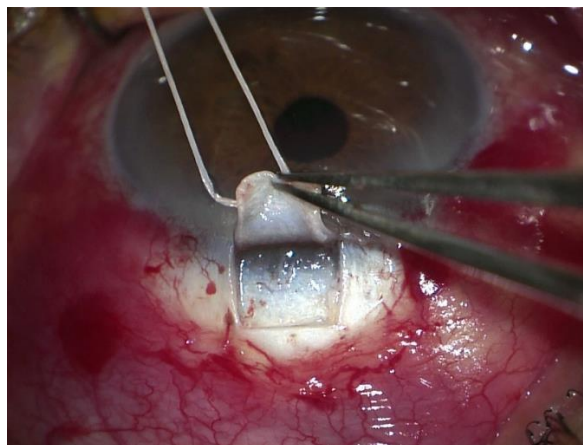


Figura 7: Imagen del tallado de tapete escleral en una trabeculectomía convencional.

Figura propiedad del autor

Las contraindicaciones relativas a la trabeculectomía incluyen factores oftálmicos, como una superficie ocular inflamada o con conjuntiva muy alterada, procesos inflamatorios como las escleritis necrotizantes u otras afecciones que puedan trastornar la integridad escleral, y se consideran factores de riesgo para el fracaso de la cirugía los siguientes: edad joven, origen africano, tiempo prolongado de medicación tópica, afaquia, cirugía de catarata complicada, cirugía intraocular reciente, cirugía filtrante fracasada y el glaucoma neovascular (199, 200).

La EPNP presenta como ventajas una menor tasa de complicaciones intra y postoperatorias y una menor tasa de desarrollo de cataratas frente a la trabeculectomía clásica. Pero por el contrario, demuestra menor capacidad hipotensora, es un procedimiento técnicamente más complejo y requiere con frecuencia realizar goniopunciones a largo plazo para mejorar el control de la PIO (201, 202).

En el caso del GPXF, aunque los resultados de la trabeculectomía parecen comparables con los del GPAA, existen varios estudios con resultados a largo plazo menos satisfactorios en el control de la PIO (203, 204). La MMC mejora el pronóstico de la cirugía también en estos casos (205). La EPNP podría ser beneficiosa en casos de debilidad zonular, pues mantiene estanca la cámara anterior, y puede ser considerada para evitar la progresión más precipitada de formación de cataratas. No existen estudios que comparen la eficacia de ambas técnicas en este grupo de pacientes.

Los dispositivos MIGS pueden dividirse según la vía de drenaje donde se implanten: trabecular, supracoroideo y subconjuntival, y pueden realizarse en asociación con la cirugía de catarata o como procedimiento aislado.

Los implantes que actúan sobre la vía subconjuntival suelen ser los más aplicados por los cirujanos de glaucoma y existe un interés creciente por este tipo de procedimientos en los últimos años.

A pesar de que los resultados iniciales parecen indicar un buen control de la PIO, una reducción del uso de fármacos postoperatorios y una baja tasa de complicaciones, la evidencia sobre la eficacia de las técnicas MIGS en comparación con otras terapias es todavía muy limitada (206, 207). Los primeros resultados a dos años con el implante Xen (Figura 8) indican que, tanto como procedimiento aislado o bien, como cirugía combinada con catarata, tienen un perfil de eficacia y seguridad similar en GPXF y GPAA, alcanzando PIOs por debajo del umbral de 16mmHg en aproximadamente el 50% de los pacientes, y con una tasa de cirugía secundaria de glaucoma en aproximadamente un 15% de los casos (208).

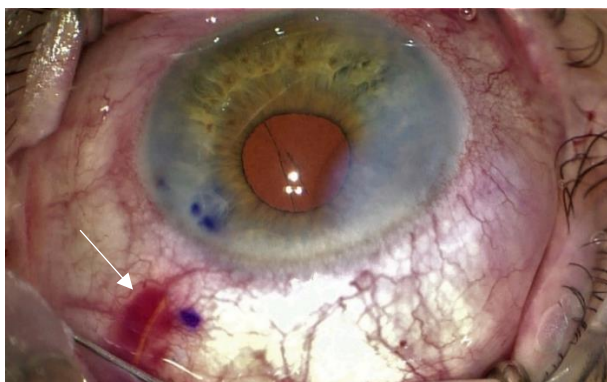


Figura 8: Visualización del implante Xen (flecha) colocado en el cuadrante supero-nasal, a 3mm del limbo corneo-escleral, en paciente pseudofáquico.

Figura propiedad del autor

El implante de dispositivos de drenaje, también llamados válvulas o tubos, tales como los de Molteno, Baeverdt o Ahmed, se reserva para casos de mal pronóstico con cirugía de primera elección (209), pero tampoco existe a día de hoy una evidencia suficiente para concluir que estos procedimientos son superiores a la trabeculectomía (210, 211), ni que el uso de MMC sea necesario en estas técnicas (212).

Otro procedimiento utilizado habitualmente en combinación con la cirugía de catarata, específicamente para los ojos con PXF, es la aspiración trabecular. Actualmente tampoco disponemos de evidencia firme sobre la eficacia de esta técnica, pero parece ayudar a reducir la PIO comparado con la cirugía de catarata sola, siendo una estrategia poco invasiva con un perfil de riesgo bajo frente a la cirugía filtrante (213). Como también se ha estudiado el procedimiento conocido como “goniowash” o el lavado de ángulo, que parece ayudar a proporcionar una reducción estable y duradera de la PIO (214), pero no existen estudios comparativos que nos permitan verificar la eficacia de esta técnica frente a otras opciones terapéuticas.

En el GPXF, el mayor reto quirúrgico surge del gran número de complicaciones que pueden acompañar a estos procedimientos, especialmente cuando se realizan combinados con la extracción del cristalino. Entre ellas destaca la debilidad zonular que puede provocar la subluxación del cristalino y el compromiso de la fístula de drenaje por incarceration de vítreo en el ostium perforado, así como la aparición de hipemas por vasculopatía del iris y reacciones inflamatorias fibrinoides con formación de sinequias que pueden ser consecuencia de la alteración preexistente de la barrera hemato-acuosa presente en síndrome de PXF (215). Además, dada la elevada PIO basal previa a la cirugía y la edad avanzada de estos pacientes, pueden ser más propensos al desarrollo de hipotonías postoperatorias y desprendimientos coroideos, e incluso de hemorragias supracoroideas (216).

1.3 CIRUGÍA DE CRISTALINO Y PSEUDOEXFOLIACIÓN

Aunque la naturaleza de esta relación aún no ha sido bien esclarecida, existe evidencia contundente sobre la asociación de la PXF con la formación de cataratas, especialmente la catarata nuclear y subcapsular (55, 216). Una de las posibles hipótesis la vincula con la isquemia ocular que ocurre en la PXF, la hipoxia de la cámara anterior, el incremento de los factores de crecimiento o la reducción de los factores protectores frente a la radiación ultravioleta (217).

La evaluación del paciente con catarata y GPXF debe tener en cuenta el control de la PIO y el grado de glaucoma, además de los riesgos de la cirugía de cataratas asociados a la presencia de la PXF. Estos riesgos deben minimizarse con una minuciosa exploración preoperatoria en busca de los posibles signos de debilidad zonular, el grado de endoteliopatía, la densidad de la catarata y la midriasis farmacológica. Los signos preoperatorios de debilidad zonular incluyen los siguientes: facodonesis, iridodonesis, subluxación del cristalino, profundidad aumentada o disminuida de la cámara anterior o asimétrica frente al ojo contralateral.

Tras un cuidadoso examen preoperatorio, si la dilatación pupilar alcanzada no es suficiente para realizar una cirugía en las condiciones adecuadas, la midriasis puede mejorarse con la inyección de un midriático intracamerular como la fenilefrina o la adrenalina, o con el uso de agentes viscoelásticos cohesivos de alta densidad o en combinación con viscoelásticos dispersivos

creando la “técnica del escudo”, utilizando el dispersivo para proteger el endotelio corneal y posteriormente el cohesivo en el centro para profundizar la cámara anterior, aplanar la cápsula anterior del cristalino y mantener la apropiada dilatación pupilar para facilitar la creación de la capsulorrexia. Si aun así no fuese suficiente, el uso de retractores de iris o anillos de dilatación están indicados en estos casos para lograr un tamaño pupilar conveniente para la cirugía (218, 219). En caso de presencia de sinequias posteriores, éstas deben ser lisadas con una espátula o manipulador de punta roma, de manera delicada por la fragilidad isquémica del iris de estos pacientes.

El uso de azul tripán también puede asistir durante este paso cuando el reflejo de fondo es escaso por la elevada densidad de la catarata, y no se ha demostrado un efecto nocivo sobre el endotelio por su uso en estos pacientes (220). La capsulorrexia debe ser realizada con extrema precaución para tratar de no provocar una tracción excesiva sobre la zónula, bajo maniobras meticulosas, apoyado con el uso de agentes viscoelásticos si fuese necesario. El tamaño final de la capsulorrexia circular continua debe ser amplia, de al menos 5-6 mm, para evitar la contracción capsular y fimosis postoperatoria que inducen mayor tensión sobre las fibras zonulares y agravan la debilidad zonular preexistente.

La hidrodissección debe ser realizada de forma suave, evitando las manipulaciones bruscas y las rotaciones agresivas del cristalino. Dependiendo de la debilidad zonular se pueden emplear anillos de tensión capsular para estabilizar el saco capsular (221, 222), aunque su uso sigue siendo controvertido, igualmente que el momento idóneo para su implantación.

La técnica de la facoemulsificación no difiere en mayor medida de la que se utiliza en cataratas no complejas, pero se prefiere el uso de técnicas “chopper” ya que permiten una tensión zonular mínima con la ventaja de restringir las maniobras quirúrgicas al centro de la cámara anterior. El uso de instrumentos bimanuales también minimiza la tracción zonular.

Una adecuada hidrodissección sirve de ayuda para la retirada del córtex, que puede verse dificultada por la fragilidad capsular, y deben realizarse maniobras de tracción tangencial en condiciones de bajo flujo si fuese requerido.

En casos de prolapso de vítreo intraoperatorio, si es posible, ha de realizarse una vitrectomía anterior, evitando las aspiraciones en las zonas periféricas y utilizando viscoelásticos cohesivos que taponen la salida de vítreo. El pulido de la capsula posterior ha de ser meticuloso y se puede pulir la cápsula anterior con el fin de reducir la incidencia de fimosis postquirúrgica.

Si existe integridad zonular, la LIO que se implante puede ser de 1 o 3 piezas, aunque las lentes monobloque o con forma de plato son menos recomendables por el riesgo de subluxación tras la capsulotomía posterior con láser YAG (223). Las LIOs acrílicas hidrofóbicas se asocian con menor fibrosis capsular en comparación con las lentes de PMMA, silicona o de hidrogel (224). Si no existe apoyo capsular, se pueden utilizar lentes de cámara anterior, lentes fijadas a iris, lentes de apoyo escleral o modificaciones de distintas técnicas que ayuden al anclaje de la LIO.

También existen signos intraoperatorios que nos pueden alertar sobre la debilidad zonular. Estos comprenden: estrías de la cápsula anterior durante la capsulorrexia, desplazamiento excéntrico del núcleo con rotación difícil durante la facoemulsificación, dificultad en la extracción del cortex sobre la cápsula posterior e inflexión de la cápsula periférica durante la irrigación/aspiración y visualización del fórnix de la cápsula (225).

En la siguiente tabla (Tabla 6) se detallan las posibles complicaciones intra- y postoperatorias relacionadas con el síndrome de PXF en la cirugía de catarata:

Tabla 6: Complicaciones quirúrgicas de la cirugía de cataratas en pacientes con PXF.

INTRAOPERATORIAS	POSTOPERATORIAS
Diálisis zonular	Fimosis capsular
Rotura capsular	Edema endotelial
Prolapso vítreo	Opacidad capsular posterior
Daño iridiano	Picos hipertensivos
Hipema	Edema macular quístico
	Subluxación o luxación del complejo saco-lente intraocular
	Inflamación fibrinoide

Por todo esto, la extracción del cristalino se plantea como un reto único, pues los pacientes con PXF son más propensos a tener complicaciones secundarias a la mala dilatación pupilar, a la debilidad zonular que pueda provocar la luxación del cristalino y el prolapso de vítreo intra o postoperatorio, a los picos de PIO postoperatorios que potencian el daño glaucomatoso, a la fimosis capsular, a la miosis intraoperatoria, a la inflamación prolongada y a la descompensación corneal postoperatoria, y algunas de estas son hasta 10 veces más frecuentes que en los ojos no afectados de PXF (19, 226-229). Sin embargo, estudios más recientes, con cirujanos experimentados y técnicas más avanzadas han reportado tasas de complicaciones menos frecuentes (230-232).

Los ojos con PXF suelen responder poco a los colirios midriáticos debido a la atrofia del músculo dilatador del iris, por lo que con frecuencia se requiere dilatar la pupila de forma mecánica durante la cirugía con ganchos retractores de iris o anillos dilatadores e incluso liberando las sinequias posteriores. Sin embargo, si se manipula de forma excesiva el iris, se puede producir hemorragia e incrementar la reacción inflamatoria en el postoperatorio.

Por otra parte, pueden tener predisposición al edema macular cistoide tras la facoemulsificación, con espesores maculares centrales aumentados frente a pacientes no pseudoexfoliativos, lo que puede comprometer la AV final postoperatoria (233), e incluso se ha propuesto para el tratamiento postquirúrgico la terapia combinada de antiinflamatorios corticoideos asociada con antiinflamatorios no esteroideos para reducir la incidencia de edema macular quístico (234).

Tras la cirugía de catarata, en pacientes con síndrome de PXF, se han descrito otros cambios como el aumento del espesor coroideo subfoveal y peripapilar en comparación con ojos sin PXF (235), aunque se desconocen todavía las implicaciones clínicas del mismo.

Sin embargo, a pesar de que registran un riesgo significativamente mayor de sufrir todas estas complicaciones, existen largos estudios poblacionales que demuestran que estos pacientes pueden conseguir mejoras similares de la agudeza visual (AV) en comparación con pacientes sin PXF (236).

1.4 EFECTO DE LA CIRUGÍA DE CATARATA EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR

El efecto hipotensor de la cirugía de catarata ha sido descrito en numerosos estudios en todos los tipos de glaucoma (237-251). La controversia radica en la magnitud de dicho efecto, su duración o sus implicaciones clínicas, especialmente entre los distintos subtipos de glaucoma. Los resultados de los cuantiosos estudios realizados hasta la fecha proporcionan una evidencia sólida de la cirugía de la catarata como tratamiento hipotensor en los pacientes con glaucoma, durante un largo periodo de tiempo. Según el *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) la disminución media de la PIO después de la cirugía de catarata fue del 16,5%, y casi el 40% de los ojos lograron una reducción $\geq 20\%$ respecto a los niveles basales preoperatorios (243). Para los particulares tipos de glaucoma, todos han mostrado un descenso significativo de la PIO, pero el tamaño del efecto relativo a cada uno demuestra que la mayor magnitud se alcanza en los glaucomas de ángulo estrecho, seguido del GPXF y por último el GPAA (238, 252).

Investigaciones pasadas han relacionado la proporción de este efecto con los niveles de PIO preoperatoria. En los resultados de un metaanálisis, publicado en 2018, sobre el papel de la facoemulsificación en el tratamiento del glaucoma, se ha estimado que por cada 1mmHg de PIO preoperatoria, se podría observar una disminución adicional de 0,84 mmHg en el grupo del glaucoma por cierre angular primario (GCAP), con un valor similar para el grupo de GPXF (0,85 mmHg) (252). Pero a pesar de que los resultados de los estudios retrospectivos sobre GPXF incluidos en el estudio sugieren que la facoemulsificación reduce la PIO, existe una gran incertidumbre sobre este resultado debido a la falta de datos prospectivos de alta calidad.

En concreto, el efecto de la extracción del cristalino sobre la tensión ocular en pacientes con PXF ha sido estudiado en múltiples series, principalmente retrospectivas. En casos de PXF unilateral, se ha demostrado un descenso tensional significativamente mayor y más duradero en los ojos afectados de PXF en comparación con el ojo contralateral (253). Así como la reducción de PIO conseguida tras la cirugía de catarata en pacientes GPAA o casos controles es significativamente menor que en los ojos con síndrome de PXF (254).

En un estudio prospectivo a dos años, se demostró que la PIO disminuye significativamente tras la facoemulsificación en los pacientes con PXF frente a los casos controles sanos, persistiendo el efecto durante dos años y correlacionado estrechamente con la cantidad de fluido de irrigación utilizado en el momento de la cirugía. Esta disminución, además, era más pronunciada en los pacientes con GPXF que en los pacientes con GPAA (239).

En otro estudio retrospectivo a 7 años, se comprobó que el descenso de PIO se mantenía durante 3 años tras la operación, con una reducción de medicación para el glaucoma hasta los 7 años de seguimiento, significativamente mayor en los ojos con PXF y glaucoma (247). Asimismo, se confirmó que los niveles de PIO preoperatorios más elevados se relacionaban con una mayor disminución de PIO postoperatoria, aunque no se observaba el mismo efecto en aquellos pacientes sometidos previamente a una cirugía, ya bien fuera cirugía filtrante o tratamiento con láser. Otros autores también han señalado que el nivel de PIO preoperatorio, así como la profundidad de la cámara anterior son variables importantes en la reducción de la PIO tras la cirugía de catarata (245, 255).

Más recientemente, varias publicaciones han demostrado el papel protector de la cirugía de catarata frente al desarrollo de glaucoma a largo plazo, especialmente en los casos de PXF (256), alcanzando reducciones moderadas de la PIO tras la facoemulsificación.

No obstante, aún existe muy poca evidencia científica para los glaucomas más severos o aquellos con mal control de PIO (238, 257) y a pesar de los efectos beneficiosos a largo plazo de la facoemulsificación sobre la PIO, los ojos con PXF pueden presentar una elevación significativa de la PIO en la fase postoperatoria temprana, que pueden ser superiores a 30mmHg especialmente en ojos con GPXF (247).

1.5 LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

La medicina basada en la evidencia (MBE) ocupa hoy en día el escenario principal para la resolución de dilemas sobre cuestiones terapéuticas o diagnósticas. En lugar de basarnos en la experiencia clínica, las revisiones narrativas o los ensayos de metodología poco clara, la MBE busca apoyarse en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

La MBE comenzó en la década de los 90 como un movimiento que pretendía adquirir una mejor base empírica para el desarrollo de la práctica médica. Previamente, en 1976, la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)(258) fue la primera en organizar los niveles de evidencia y los grados de recomendación para pacientes asintomáticos en medicina preventiva. Esta metodología permitió organizar una jerarquía en la calidad de la evidencia entre los estudios científicos. El término de MBE fue acuñado como tal por primera vez en 1991 por G.H. Guyatt y sólo un año más tarde, en 1992, se formó también en Canadá el primer grupo de trabajo sobre MBE y se publicó el primer artículo (259) que cambió el paradigma de la praxis médica. La MBE se hizo necesaria por el incremento progresivo y abrumador de publicaciones científicas de variable calidad que requerían, por tanto, mucho más tiempo para poder leer y valorar apropiadamente toda la información científica. Ha servido para mejorar la evaluación crítica de las publicaciones científicas y para el desarrollo de recomendaciones y guías de práctica clínica. En las últimas décadas se ha producido un incremento considerable de las investigaciones basadas en evidencia y se utiliza como pilar fundamental para el cuidado de la salud de los pacientes.

La MBE es un proceso que consiste en aplicar el método científico a la práctica médica, integrando la información procedente de la investigación y aplicando las mejores evidencias disponibles para la toma de decisiones en el cuidado de los pacientes. El método consiste en recopilar de manera precisa, exhaustiva y crítica, toda la evidencia clínicamente relevante para la resolución de problemas clínicos tanto en diagnóstico, como en tratamiento, prevención u otros campos de la medicina. Se basa en que no todas las pruebas son iguales, de forma que debemos seleccionar la mejor evidencia disponible evaluando la totalidad de ésta y no solo aquella que favorezca nuestra hipótesis. (260)

Así, la MBE requiere el uso de una serie de pasos para reunir toda la información necesaria para responder a nuestra pregunta médica. Esto implica (261):

- Formular una pregunta específica y bien detallada, mediante estrategias como PICO: acrónimo de “Patient” (paciente), “Intervention” (intervención), “Comparison” (comparación) y “Outcome” (resultado) utilizando estos cuatro componentes como elementos esenciales de la pregunta de investigación (262).
- Recopilar una amplia selección de artículos para obtener toda la evidencia relevante que pueda responder a nuestra pregunta.

- Evaluar la validez interna, calidad, sesgos y la fortaleza científica de la evidencia recopilada.
- Valorar el impacto de los resultados, la validez externa y decidir cómo aplicar la evidencia obtenida a la atención de los pacientes.

El primer pilar de la MBE se basa en que existe una jerarquía en la investigación (263) que, en función del rigor científico de los estudios, nos informa de la calidad de la evidencia, nos previene de sesgos y nos ayuda a la toma de decisiones. Desde el nacimiento de la MBE, se han desarrollado diversas escalas a través de las cuales se han ido estableciendo niveles de recomendación. Inicialmente, la jerarquía se basaba en el diseño de los estudios y era relativamente simple. Consistía en disponer los tipos de estudios en función de su nivel de sesgo, a diferentes alturas, dentro de una pirámide (Figura 9) (264). Existen diferentes variedades y versiones, si bien el origen de esta escala es incierto.



Figura 9: Pirámide tradicional de MBE

Figura propiedad del autor

Las revisiones sistemáticas (RS) son la fuente principal para el ejercicio de la MBE. Resumen los resultados de los estudios disponibles, escogen los mejor diseñados, y proporcionan un alto nivel de calidad de evidencia mediante la combinación de datos de diversos estudios, aportando una mejora en la consistencia de los resultados.

Por otra parte, los metaanálisis son una técnica de síntesis de investigaciones que tiene como objetivo proporcionar estimaciones más precisas que las de los estudios individuales. Consiste en realizar un análisis estadístico de una colección de trabajos aislados con el propósito de integrar los resultados de cada uno de ellos.

Las RS se utilizan para la elaboración de guías de práctica clínica, son la fuente más fiable para la toma de decisiones y sirven para el planteamiento de nuevas hipótesis en futuras investigaciones. Además, permiten a los médicos mantenerse actualizados en su disciplina sin necesidad de abordar una profusa cantidad de artículos de investigación. Sin embargo, las RS están sujetas a una variedad de sesgos y están limitadas por la cantidad y calidad de los estudios que éstas incluyen. Por esto es fundamental también que el lector sea capaz de evaluar críticamente la validez de este tipo de publicaciones (265).

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son considerados el paradigma de la investigación epidemiológica. Bien diseñados y correctamente ejecutados proporcionan la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de una intervención, pero bajo una metodología inadecuada son propensos al sesgo, una desviación sistemática de la realidad (266).

En las últimas décadas, varios grandes ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos y multicéntricos han proporcionado relevantes resultados que respaldan muchas de las decisiones que tomamos en la práctica del glaucoma (237, 267-272). Pero a pesar de que muchos facultativos creen que nuestras pautas de práctica del glaucoma del siglo XXI son más "precisas" que las de nuestros predecesores, las interpretaciones de los estudios recientes son objeto de debate. No cabe duda de que estos ensayos clínicos han mejorado nuestra comprensión del glaucoma y nos han hecho avanzar en su tratamiento, pero no todos los estudios de este tipo se crean, realizan o interpretan igual de bien (273). Además, la generalización de sus resultados puede variar significativamente pues la mayoría de estos estudios tienen criterios de inclusión muy estrictos que no representan la población diana real a la que el clínico debe adaptar estos resultados.

Una consecuencia más trágica sucede cuando, a partir de un ECA mal diseñado o tras una errónea interpretación, la medicina adopta acríticamente unos resultados defectuosos simplemente por aparecer en un tipo de estudio de diseño supuestamente "inviolable". Los profesionales de glaucoma deberían mostrar cierto escepticismo cuando se presentan estudios con implicaciones clínicas (273).

La prevalencia del riesgo de sesgo en ECAs publicados en revistas oftalmológicas de alto impacto alcanza cifras de casi el 90% con al menos un dominio de riesgo poco claro y más del 50% con al menos un dominio de alto riesgo (274).

Con el propósito de aumentar la confiabilidad y la validez interna de la literatura publicada en medicina, se crearon una serie de listas de comprobación o *checklists* para establecer unas normas que mejoren la calidad de la presentación de revisiones sistemáticas [PRISMA (275)] y de ECAs [CONSORT (276)]. En 1996, los autores de la declaración "Consolidated Standards of Reporting Trials" (CONSORT) publicaron unas directrices destinadas a normalizar y mejorar la calidad de los ECA.

El objetivo de la guía CONSORT es facilitar la lectura crítica y la interpretación de los ECA, orientando a los autores, revisores y editores acerca de cómo debe comunicarse este tipo de estudios. Consiste básicamente una lista-guía de los 25 puntos específicos que se consideran críticos y que por tanto deberían incluirse en todo ensayo clínico, junto con un diagrama para ilustrar el flujo de participantes durante el ensayo.

Desde su aprobación, numerosas revistas oftalmológicas han incorporado las directrices CONSORT en las "instrucciones para los autores" como requisito para la publicación de ECAs (277). La calidad de los ECAs ha mejorado notablemente, indirectamente, desde el conocimiento y aplicación de CONSORT por parte de investigadores y revisores (278).

La declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), proporciona directrices actualizadas para la presentación de informes de revisiones sistemáticas que reflejan los avances en los métodos para identificar, seleccionar, valorar y sintetizar estudios. La guía PRISMA, publicada en 2009, consiste en una lista de 27 ítems junto con una lista de verificación ampliada que detalla las recomendaciones de información para cada ítem (279).

La calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis en oftalmología, en base al cumplimiento de las directrices PRISMA, ha mejorado significativamente, especialmente en la descripción del protocolo de revisión y registro, la descripción del riesgo de sesgo, la descripción de los objetivos y la descripción de análisis adicionales (280).

Desde la primera clasificación de la calidad de la evidencia que fue desarrollada hace más de 30 años, por la Canadian Task Force on Preventive Health Care (281) han surgido múltiples modificaciones a las escalas preliminares, existiendo hoy en día una multitud de clasificaciones de la calidad de la evidencia. Las más extendidas son la escala AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), CEMB (*Centre for Evidence-Based Medicine*) o la escala NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), entre otras.

Pero el método que se ha impuesto en la actualidad, publicado por primera vez en 2004 (282), es el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que surgió como un nuevo enfoque de la calidad de la evidencia y el grado de recomendación. GRADE proporciona una jerarquía mucho más sofisticada, ya que aborda todos los elementos relacionados con la credibilidad de los estudios: diseño, riesgo de sesgo, precisión, consistencia, aplicabilidad directa, sesgo de publicación, magnitud del efecto y gradiente dosis-respuesta.

GRADE ofrece cuatro niveles de calidad de la evidencia: alto, moderado, bajo y muy bajo según el diseño del estudio, siendo los ECAs evidencia de calidad elevada y los estudios observacionales evidencia de baja calidad. Pero para refinar el nivel de calidad el sistema establece una serie de ítems que pueden hacer subir o bajar escalones del nivel de calidad inicial asignado. De tal modo que puede reducir la calidad como consecuencia de limitaciones en el diseño o ejecución del estudio, variabilidad de los resultados, incertidumbre acerca del carácter directo de la evidencia, por imprecisión o por sesgos de publicación. Pero también puede mejorar por una gran magnitud del efecto o si todos los posibles sesgos redujesen el efecto observado. Finalmente, incluyen un juicio explícito de los factores que ponderan la calidad de los estudios y se concreta el proceso en un perfil de evidencia que categoriza la calidad de ésta para cada uno de los desenlaces.

Así, el enfoque GRADE proporciona una metodología completa, explícita y transparente para calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes (283).

1.5.1 Estudios piloto y de viabilidad

La investigación de intervenciones complejas se basa en lo que ya se sabe, pero también en las pruebas adicionales que podrían aportar más conocimientos. Va más allá de preguntarse si una intervención funciona en el sentido de lograr el resultado previsto, sino que se plantea una gama más amplia de cuestiones, por ejemplo, identificar qué impacto tiene, evaluar su valor en relación con los recursos necesarios para llevarla a cabo, teorizar sobre su funcionamiento, tener en cuenta cómo interactúa con el contexto en el que se aplica, cómo contribuye al cambio del sistema y cómo pueden utilizarse las pruebas para apoyar la toma de decisiones en el mundo real (284).

Las recomendaciones comunes actuales en el desarrollo de investigaciones incluyen la necesidad de llevar a cabo un completo trabajo de viabilidad para prevenir problemas con la propia intervención, con el diseño o con la aplicabilidad a la práctica real. A menudo, los estudios se ven socavados por problemas de reclutamiento, cumplimiento, intervención o por efectos menores de lo esperado, los cuales podrían haberse previsto mediante un estudio piloto exhaustivo (285). Ello requiere de dos enfoques distintos, que incluyen los estudios de viabilidad, en los que se plantea si el estudio puede llevarse a cabo, y los estudios piloto, que es una versión en miniatura del estudio final.

Los estudios de viabilidad son trabajos de investigación que se realizan antes de un estudio principal para responder a la pregunta “¿Se puede hacer este estudio?”. Se utilizan para estimar parámetros importantes que son necesarios para diseñar el estudio principal, entre otros:

- La desviación estándar de la medida de resultado, necesaria en muchos casos para estimar el tamaño de la muestra.
- La disposición de los participantes a ser aleatorizados.
- La voluntad de los médicos de reclutar participantes.
- El número de pacientes candidatos o elegibles.
- Las características de la medida de resultado propuesta.
- Las tasas de seguimiento, respuesta o adherencia.
- La disponibilidad de los datos necesarios o la utilidad y las limitaciones de una base de datos.
- El tiempo necesario para recopilar y analizar los datos.

Los estudios de viabilidad no evalúan el resultado de interés, que se deja para el estudio principal, incluso, si un estudio de viabilidad es un pequeño ensayo controlado aleatorizado, no tiene por qué tener un resultado primario (286).

Por otra parte, los estudios piloto pretenden analizar si todos los componentes del estudio principal pueden trabajar juntos. Se centran en evaluar que procesos como el reclutamiento, la aleatorización, el tratamiento o el seguimiento se desarrollen sin problemas (286). Por tanto, se parecerán al estudio principal en muchos aspectos y deben examinar las principales incertidumbres que se han detectado durante su desarrollo. Son estudios a menor escala que pretenden determinar si se puede poner en práctica un estudio futuro mayor y, en caso afirmativo, cómo (287). Pero los resultados de estos estudios piloto deben interpretarse con cautela pues los efectos pueden ser menores o más variables cuando la intervención se extienda a una muestra más amplia (288).

En resumen, un estudio de viabilidad ayuda a planificar el estudio principal, organizando elementos del estudio en relación con el reclutamiento, las tasas de respuesta, el tamaño muestral, ... etc. En función de lo que se descubra, se llegará a la conclusión de si un estudio a gran escala es viable. En cambio, los estudios piloto se realizan cuando se ha establecido un protocolo para el estudio principal y se quiere comprobar si puede llevarse a cabo sin problemas y con eficacia. Puede llegar a la conclusión de qué mejoras organizativas o metodológicas necesitaría y puede realizarse como proyecto independiente o como primera fase de un ensayo completo.

Cada vez se anima más a su uso y se propone como requisito previo esencial para estudios intervencionistas u observacionales de mayor envergadura (289). A pesar del creciente número de estudios descritos como estudios de viabilidad o piloto, se han identificado debilidades en los informes y la realización de estos estudios. Por ello, se espera que una mejora en su diseño conduzca a más ejemplos de pilotos de alta calidad, permitiendo mejoras en su realización y haciendo posible que se preparen futuros ensayos en entornos similares a estos (290).

En 2013, surge la herramienta conocida como ADePT, acrónimo en inglés de “*A process for Decision-making after Pilot and feasibility Trials*”, creada por Bugge et al.(291), que consiste en un método sistemático para apoyar y documentar la toma de decisiones tras ensayos piloto y de viabilidad. ADePT examina las cuestiones metodológicas identificadas en estudio de viabilidad que puedan dificultar la realización de un estudio mayor. Para ello, elaboraron una lista de 14 preguntas (Figura 10), creadas a partir del informe de Shanyinde et al.(292) en donde reportan las cuestiones que deben evaluarse en estudios de viabilidad o piloto. Sirven para clasificar y evaluar en qué medida se abordó, o no, cada cuestión del estudio.

1. ¿Permitió el estudio de viabilidad/piloto calcular el tamaño de la muestra para el ensayo principal?
2. ¿Qué factores influyeron en la elegibilidad y qué proporción de las personas contactadas fueron elegibles?
3. ¿Tuvo éxito el reclutamiento?
4. ¿Consintieron los participantes elegibles?
5. ¿Se aleatorizó correctamente a los participantes y la aleatorización produjo igualdad en los grupos?
6. ¿Fueron adecuados los procedimientos de cegamiento?
7. ¿Se adhirieron los participantes a la intervención?
8. ¿La intervención fue aceptable para los participantes?
9. ¿Se pudieron calcular los costes y la duración de la intervención?
10. ¿Se completaron las evaluaciones de los resultados?
11. ¿Se midieron los resultados más apropiados?
12. ¿La retención en el estudio fue buena?
13. ¿Se evaluó la logística de realizar un ensayo multicéntrico?
14. ¿Funcionaron conjuntamente todos los componentes del protocolo?

Figura 10: Lista de control sobre cuestiones metodológicas identificadas por el marco ADePT

Figura desarrollada a partir de la herramienta ADePT

Tras la formulación de cada pregunta (Figura 10), el proceso incluye 3 pasos clave:

- Paso 1: Decidir el tipo de problema experimentado y las pruebas que apoyan esa asignación.
- Paso 2: Identificar la gama de soluciones potenciales y las pruebas que respaldan dichas soluciones.
- Paso 3: Evaluar de las mejores opciones.

A partir de los resultados, proporciona un marco de decisiones sólido y sistemático para decidir si debe modificarse algún componente del estudio antes de embarcarse en el ensayo definitivo y su aplicación en el mundo real.

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El GPXF tiene una prevalencia especialmente elevada en nuestro entorno, desde 5,7% en sujetos entre 60 y 69 años hasta 28,3% en ≥ 80 años (21). El tratamiento médico y quirúrgico de esta enfermedad es un reto para los especialistas en glaucoma, pero también para los cirujanos de cataratas.

El manejo actual para GPXF es similar al del GPAA como ya se ha comentado anteriormente. Generalmente se comienza con terapia médica y en ocasiones se puede asociar además el tratamiento con láser, la trabeculoplastia, que resulta efectiva principalmente a corto plazo. Como último escalón recurrimos a la cirugía de glaucoma, la trabeculectomía, u otras cirugías filtrantes, que tienen una tasa de éxito variable, y aunque los resultados de eficacia son similares a los del GPAA, las complicaciones son más frecuentes en este tipo de pacientes. Todavía existe gran incertidumbre respecto a la eficacia y superioridad de alguna de estas intervenciones sobre otra y hay una gran variabilidad entre especialistas en la forma de tratar esta enfermedad. El futuro enfoque terapéutico del GPXF debería incluir novedades en el tratamiento que se dirijan a corregir su fisiopatogenia o, si fuese posible, a prevenir el desarrollo posterior de glaucoma tratando de eliminar su causa, y con ello mejorar el pronóstico actual de la enfermedad.

Numerosas publicaciones han demostrado el efecto hipotensor de la cirugía de catarata e incluso su papel protector frente al desarrollo de glaucoma a largo plazo. Hoy en día, el papel de la facoemulsificación en el algoritmo del tratamiento del glaucoma es innegable, pero se ha destacado la falta de estudios prospectivos de calidad que lo respalden como opción viable para el tratamiento del GPXF, sugiriendo además que las futuras investigaciones incluyan información sobre el lavado de fármacos previo a la cirugía, la calidad de vida y los resultados funcionales y estructurales de dicha enfermedad (252).

En diferentes estudios se ha visto que pacientes con GPXF se han beneficiado de la extracción del cristalino manteniendo cifras tensionales bien controladas a lo largo del tiempo. No existe ningún estudio randomizado o protocolo que nos indique en qué momento es más eficaz la cirugía o cuándo sería más beneficioso tanto para el paciente como para el sistema de salud. Teniendo en cuenta que son pacientes que habitualmente se someten a este tipo de cirugía, nos parece necesario realizar un estudio clínico aleatorizado que nos permita objetivar la hipótesis de la extracción temprana de la catarata como tratamiento hipotensor en pacientes con GPXF, incluyendo igualmente todas las variables mencionadas previamente que puedan ser de notable importancia para las investigaciones futuras.

El diseño y desarrollo de esta tesis se fundamenta en explorar una nueva línea de investigación cuyo interés radica en conocer la posibilidad de tratar el GPXF de una forma precoz, mediante la extracción del cristalino y así, poder cambiar el curso de esta grave enfermedad. Este proyecto de investigación trata de resolver distintos interrogantes, comprendiendo la situación clínica y la opinión de los expertos en la materia, explorando la evidencia ya conocida sobre la enfermedad y abordando la viabilidad de realizar un estudio multicéntrico que confirme la hipótesis.

Hemos planteado que es preciso, en primer lugar, antes de llevar a cabo un estudio que explora la viabilidad de una intervención, investigar de forma sistemática la evidencia que existe actualmente para el tratamiento intervencionista de esta enfermedad y si existe, por lo tanto, la necesidad de implementar una nueva estrategia de tratamiento. Posteriormente, resulta conveniente conocer las pautas de actuación de los especialistas y explorar su opinión principalmente en relación a la consideración de la técnica como una alternativa sólida de tratamiento y su potencial aceptación por parte de la comunidad médica. Como parte final y principal de la tesis, desarrollamos un ensayo piloto que estudia la viabilidad de nuestra hipótesis y que, bajo un diseño metodológicamente riguroso y fácil adaptabilidad, pueda servir como base para la realización de un ensayo futuro mayor.

En resumen, este trabajo ofrece una base para tener en cuenta la posibilidad de la extracción temprana de la catarata como tratamiento hipotensor en pacientes con GPXF.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

La extracción temprana del cristalino podría ser un tratamiento hipotensor que cambie el curso de la enfermedad en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o síndrome de PXF.

3.2 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar la viabilidad de la extracción temprana de la catarata como tratamiento hipotensor en pacientes con GPXF.

3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento láser y diferentes técnicas quirúrgicas en pacientes con GPXF.
- Estudiar los patrones de práctica actuales para el GPXF sobre la extracción temprana de la catarata entre los especialistas en glaucoma en el Reino Unido, Irlanda y España.
- Determinar si es factible realizar un ensayo clínico aleatorio para comprobar si la cirugía temprana de la catarata es una intervención clínicamente viable, eficaz y segura para el tratamiento del GPXF en comparación con el tratamiento estándar, y conseguir datos fundamentales para diseñar un estudio definitivo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTUDIO 1: REVISION SISTEMÁTICA

Objetivo: Evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento láser y diferentes técnicas quirúrgicas en pacientes con GPXF.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura adhiriéndose a la lista de la declaración PRISMA para la presentación de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

El protocolo de la revisión sistemática fue registrado de forma prospectiva en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>, número de registro CRD42019127051) (ANEXO 2).

4.1.1 Criterios de elegibilidad para considerar los estudios para esta revisión

La revisión sistemática incluyó ensayos controlados aleatorizados que evaluaban intervenciones láser o quirúrgicas en pacientes con PXF. Se excluyeron los estudios no aleatorizados.

Se buscó cualquier intervención quirúrgica o láser en pacientes con PXF, no sólo las específicas para la PXF. Se incluyeron estudios que evaluaban diferentes poblaciones de glaucoma de ángulo abierto, incluido el GPAA y el GPXF, pero se analizaron sólo si informaban de los datos por separado sobre el subgrupo de PXF. Se incluyeron participantes con GPXF y aquellos con PXF e HTO (es decir, superior a 21 mmHg). No hubo restricciones basadas en la edad, el sexo, la etnia o la comorbilidad de los participantes.

4.1.2 Intervenciones

Se incluyeron ensayos que comparaban cualquier intervención quirúrgica o láser frente a otro tipo de intervención. Estos incluyen: trabeculoplastia láser, trabeculectomía, cirugía filtrante no penetrante como la esclerectomía profunda, facoemulsificación, dispositivos de drenaje de glaucoma, cirugías de glaucoma mínimamente invasivas, procedimientos cicloablativos y cirugías combinadas que incluyen la extracción de cataratas y otro tipo de intervención para el glaucoma. Se aceptó cualquier comparador, incluyendo diferentes técnicas quirúrgicas y el tratamiento médico.

4.1.3 Medidas de resultados

4.1.3.1 Resultado principal

El resultado primario fue el cambio medio en la PIO 2 años después de la intervención. Sin embargo, se planeó informar los resultados de la PIO en cualquier otro momento, siempre y cuando estuvieran disponibles.

4.1.3.2 Resultados secundarios

- Agudeza visual: cambio medio en la MAVC.
- Progresión del CV: cambio en la desviación media (DM) medida por perimetría automatizada o según lo informado por el estudio primario.
- Progresión estructural: según lo informado.
- Número medio de medicamentos para el glaucoma y proporción de participantes sin tratamiento hipotensor después de la intervención.
- Intervención quirúrgica o láser adicional para el glaucoma.
- Efectos adversos y complicaciones, incluyendo edema corneal, hipema, catarata, inflamación o hipotonía, entre otros.

4.1.4 Métodos de búsqueda

Se realizó la búsqueda en CENTRAL (que contiene el Registro Cochrane) (último número), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE (desde enero de 1946 hasta marzo de 2019), EMBASE (desde enero de 1980 hasta marzo de 2019), PubMed (desde 1948 hasta marzo de 2019), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (desde 1982 hasta marzo de 2019), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) y la Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (www.who.int/ictcp/search/en). No se aplicaron restricciones de fecha ni de idioma. Se utilizó el "Science Citation Index" para buscar en las listas de referencias de los estudios incluidos con el fin de identificar posibles estudios adicionales.

Dos autores revisaron de forma independiente los títulos y los resúmenes de todos los registros identificados. Cada autor de la revisión clasificó los títulos y los resúmenes como "relevantes", "posiblemente relevantes" o "no relevantes". Se recuperaron los textos completos de todos los registros clasificados como "relevantes" o "posiblemente relevantes". Cada autor, individualmente, evaluó cada artículo completo y clasificó los estudios como "incluidos" o "excluidos". Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y, cuando fue necesario, se consultó a un tercer autor. En ningún caso fue necesario solicitar aclaraciones a los investigadores de los estudios. Dos autores extrajeron los datos de forma independiente, utilizando formularios de abstracción de datos. Se resolvieron las discrepancias mediante discusión y se consultó a un tercer autor cuando fue necesario.

4.1.5 Evaluación de sesgos

Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó “The Cochrane Handbook for Systematic reviews” (293), la herramienta del manual Cochrane para las revisiones sistemáticas. Dos autores evaluaron de forma independiente cada uno de los ensayos incluidos en busca de posibles fuentes de sesgo, clasificándolos como bajo, incierto o alto riesgo de sesgo. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y un tercer autor arbitró los desacuerdos no resueltos. Se evaluaron los siguientes sesgos potenciales: sesgo de selección (generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación); sesgo de realización o ejecución (enmascaramiento de los participantes y del personal del estudio); sesgo de detección (enmascaramiento de los evaluadores de resultados); sesgo de desgaste o retirada (datos incompletos de los resultados); y sesgo de información o notificación (información selectiva de los resultados). Se previó asimismo establecer contacto con los autores de los estudios para solicitar datos no informados o poco claros, pero no fue necesario. Se calificó la certeza de las pruebas mediante el enfoque de “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) y se presentó en una tabla de resumen.

4.1.6 Análisis y síntesis de datos

La unidad primaria de análisis fue el ojo. Para cada estudio, los efectos del tratamiento para las respuestas numéricas se estimaron calculando las diferencias de medias brutas o estandarizadas (PIO y MAVC, respectivamente). Para los resultados binarios (medicación y efectos adversos), se calcularon los riesgos relativos, haciendo una corrección de continuidad si no se observaban eventos en un grupo (sustituyendo 0 eventos por 0,5). También se estimaron los errores estándar del efecto del tratamiento.

Se realizó un metaanálisis de los efectos del tratamiento sobre las respuestas asumiendo un modelo de efectos aleatorios. Se utilizó la metodología bayesiana propuesta por Friede et al. (294) y esta decisión se tomó post-hoc debido al escaso número de estudios encontrados. Esta metodología está especialmente recomendada cuando sólo se incluyen unos pocos estudios en el metaanálisis, en cuyo caso las técnicas frecuentistas estándar tienen dificultades para estimar correctamente la heterogeneidad. Se utilizaron distribuciones a priori no informativas uniformes y de DuMouchel para el efecto común y el parámetro de heterogeneidad (τ), respectivamente. Los intervalos de confianza bayesianos para el efecto combinado se construyeron como intervalos creíbles más cortos del 95%. Los intervalos de confianza bayesianos para τ se obtuvieron de forma similar.

Además de estimar τ , también se evaluó la heterogeneidad calculando el índice I^2 y realizando test de significación basados en el estadístico Q.

Los análisis se llevaron a cabo utilizando los siguientes paquetes para R (R Core Team) (295): bayesmeta (296) para el metaanálisis bayesiano propiamente dicho, forestplot (297) para construir los diagramas de bosque, y metafor (298) para calcular las estimaciones del tamaño del efecto.

Para la necesidad de medicación (sí/no), se utilizaron las razones de riesgo (RR) que se refieren al riesgo relativo de que un paciente sea tratado con al menos una medicación.

4.2 ESTUDIO 2: ENCUESTA DE PRÁCTICA ACTUAL

Objetivo: Estudiar los patrones de práctica actuales para el GPXF sobre la extracción temprana de la catarata entre los especialistas en glaucoma en el Reino Unido, Irlanda y España.

Se desarrolló una encuesta anónima *online* (Tabla 7) utilizando el sitio web comercial (SurveyMonkey, Palo Alto, California, EE. UU) y se distribuyó a los miembros de la Sociedad de Glaucoma del Reino Unido e Irlanda (UKEGS) (<http://www.glaucoma-societyuke.org>) y de la Sociedad Española de Glaucoma (SEG) (<https://www.sociedadglaucoma.com>) en octubre de 2019.

En el momento de la distribución de la encuesta, había 116 subespecialistas de glaucoma registrados como miembros de la UKEGS, y 429 registrados como miembros de la SEG. Todos los miembros recibieron la encuesta y se les pidió que indicaran el cargo que ocupaban en ese momento, ya que los miembros de la UKEGS y de la SEG pueden ser especialistas en glaucoma, becarios y residentes, ópticos o enfermeros.

Se envió por segunda vez la encuesta por correo electrónico a las 4 semanas como recordatorio que avisaba a los participantes de la fecha de cierre de la encuesta. Los datos se analizaron mediante las herramientas de análisis [surveymonkey.com](https://surveyMonkey.com) y Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Como no hubo preguntas omitidas, todas las preguntas se incluyeron en los cálculos de los porcentajes.

A los participantes se les formularon preguntas específicas sobre el porcentaje de pacientes con PXF tratados en la consulta diaria, sus prácticas actuales en cuanto al momento de realizar la facoemulsificación en los casos de PXF, sus enfoques sobre la cirugía de cataratas para controlar la PIO y si la existencia de un ensayo clínico que confirmara las conclusiones encontradas en estudios anteriores podría implicar un cambio en su práctica clínica (Tabla 7).

Tabla 7: Encuesta online a expertos

Propiedad del autor

1. En términos generales, ¿atiende usted varios pacientes con síndrome de pseudoexfoliación e hipertensión ocular o GPXF a la semana?

- Sí, veo varios pacientes cada semana
- No a menudo, sólo unos pocos pacientes cada mes
- El PXF es poco frecuente en mi zona

2. ¿Cree que la cirugía de catarata mejora el control de la PIO en pacientes con GPXF o PXF y PIO elevada?

- Sí, en mi experiencia es un hallazgo común
- A veces, pero normalmente el cambio en la PIO es menor
- No

3. ¿Modifica el momento de la extracción del cristalino en pacientes con cataratas y GPXF?

- Sí, ofrezco una cirugía más temprana en pacientes con GPXF y catarata temprana, ya que creo que la cirugía será más difícil con una catarata más densa o puede ayudar a controlar la PIO
- Ocasionalmente, aunque prefiero esperar por sus potenciales complicaciones
- No. Aplico los mismos criterios de inclusión y protocolos que en el resto de los pacientes

4. Si hubiera evidencia de un gran ensayo de que la extracción temprana del cristalino es segura y efectiva para el control de la PIO en pacientes con GPXF, ¿estaría dispuesto a ofrecer esta opción a sus pacientes?

- Sí, y esta es ya mi práctica actual
- Posiblemente, si los resultados del ensayo son definitivos
- No

5. ¿Estaría dispuesto a participar en un ensayo que evalúe la eficacia y seguridad de la extracción de cristalino en pacientes con GPXF?

- Sí
- Posiblemente, depende de otros factores (apoyo, financiación...)
- No

6. ¿Qué cargo desempeña en su actual puesto de trabajo?

4.3 ESTUDIO 3: ESTUDIO PILOTO

Objetivo: Determinar si es factible realizar un ensayo clínico aleatorizado para comprobar si la cirugía temprana de la catarata es una intervención clínicamente viable, eficaz y segura para el tratamiento del GPXF en comparación con el tratamiento estándar, y conseguir datos fundamentales para diseñar un estudio definitivo.

4.3.1 Registro del protocolo

El estudio piloto se registró en ClinicalTrials.gov, número de registro NCT03494465 (21/03/2018) (ANEXO 3)

4.3.2 Tipo de estudio

Estudio con procedimientos invasivos.

4.3.3 Ámbito de estudio

El estudio se realizó con pacientes reclutados del SERGAS (Sistema Gallego de Salud), en los Servicios de Oftalmología de los Complejos Hospitalarios de Ferrol y Santiago de Compostela.

4.3.4 Periodo de estudio

Se comenzó el estudio clínico estableciendo un protocolo refinado y con la preparación de los requisitos legales y reglamentarios. Tras la aprobación del estudio por el Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia (2019/093) (ANEXO 4), previmos una duración de 8 meses para la fase de reclutamiento. La fase de intervención y seguimiento duró 12 meses, concluyendo con la última fase de análisis y resultados de 4 meses de duración.

4.3.5 Final del estudio

El final del estudio lo completó la última visita del último paciente reclutado.

4.3.6 Selección y retirada de pacientes

4.3.6.1 Población a estudio

Pacientes mayores de 60 años con cataratas y glaucoma leve/moderado o hipertensión ocular con síndrome pseudoexfoliativo.

4.3.6.2 Criterios de inclusión:

- a) Pacientes > 60 años y presencia de catarata incipiente o moderada y MAVC entre rango ≥ 0.4 y ≤ 0.7
- b) Glaucoma PXF leve o moderado o síndrome pseudoexfoliativo con PIO superior a 25mmHg.

La PXF se define clínicamente por la presencia de material pseudoexfoliativo en la cápsula anterior del cristalino.

El glaucoma es definido como: defectos reproducibles (dos o más puntos contiguos con una pérdida de $P < 0,01$; tres o más puntos contiguos con una pérdida de $P < 0,05$ o mayor) en el CV o bien, daño detectable oftalmoscópicamente en el nervio óptico (excavación papilar $> 0,7$ y / o adelgazamiento focal del anillo y / o asimetría de la excavación papilar $> 0,2$ entre ambos ojos).

Se define glaucoma leve como:

- i. $DM < -6dB$
- ii. Menos de 19 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad $p < 1\%$
- iii. Ausencia de sensibilidad $< 15dB$ en los 5 grados centrales

Se define glaucoma moderado como:

- i. $DM < -12dB$
- ii. Menos de 37 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad $p < 1\%$
- iii. Ausencia de defectos absolutos (0dB) en los 5 grados centrales
- iv. Tan sólo un hemisocampo puede tener sensibilidad $< 15dB$ en los 5 grados centrales

- c) Pacientes naïve o sin tratamiento hipotensor tópico.
- d) Firma del consentimiento informado específico del estudio.

4.3.6.3 Criterios de exclusión:

- a) Glaucoma avanzado. Es definido como una desviación media $> -12\text{dB}$ y / o amenaza de la fijación (punto paracentral con sensibilidad de 0 dB), y / o excavación papilar >0.9
- b) Edema corneal, opacidad corneal o cualquier otro factor corneal conocido que pueda aumentar el riesgo de complicaciones durante la cirugía
- c) Cirugía previa de cataratas en el ojo incluido en el estudio
- d) Longitud axial $< 20\text{ mm}$
- e) Potencia estimada de LIO > 30 dioptrías
- f) MAVC <0.4 ó >0.7
- g) Signos de debilidad zonular: facodonesis, iridodonesis, subluxación de cristalino, asimetría de la profundidad de cámara anterior
- h) Dilatación pupilar $< 5\text{ mm}$

4.3.6.4 Criterios de retirada:

- a) Exitus
- b) Por voluntad del paciente

4.3.6.5 Criterios de fracaso:

Se consideró fracaso terapéutico en el grupo de extracción de la catarata cifras tensionales posquirúrgicas (a partir del 1º mes tras la intervención) $>21\text{ mmHg}$

4.3.6.6 Criterios de éxito:

Presiones intraoculares tras la extracción de la catarata $\leq 21\text{ mmHg}$ sin tratamiento tópico adicional.

4.3.7 Procedimiento de aleatorización

En la visita 2, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos mediante el uso de sobres opacos por bloques permutados para asegurarse la distribución homogénea y el balance periódico de participantes en ambos grupos debido al pequeño tamaño de la muestra previsto.

A. Grupo control: Los pacientes incluidos en este brazo de tratamiento no fueron intervenidos de cirugía de catarata durante los 12 meses de duración del estudio.

B. Grupo de intervención: En el brazo de extracción de cristalino, los pacientes se sometieron a la facoemulsificación del cristalino con implante de lente intraocular (LIO) en saco capsular dentro de los 60 días tras la aleatorización.

4.3.8 Intervención

Todos los pacientes incluidos en el estudio iniciaron tratamiento médico de manera escalonada, de la misma manera que son tratados en la práctica clínica habitual, siguiendo la siguiente secuencia: 1. medicación tópica única; 2. terapia tópica doble; 3. terapia tópica triple. Comenzando, a excepción de contraindicaciones individuales, con análogos de las prostaglandinas, seguido de betabloqueantes tópicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y por último con alfa-agonistas.

Hasta la cirugía se mantuvo el tratamiento tópico preciso para el buen control de la presión intraocular. Tras la intervención se retiró el tratamiento hipotensor y se valoró reintroducir el tratamiento previo o reducido si se alcanzaban cifras de PIO que lo requerían: hipertensos oculares con PIO $>21\text{mmHg}$, glaucomas leves $>18\text{mmHg}$ o en los glaucomas moderados $>16\text{mmHg}$. Si no se alcanzaban estas cifras mencionadas se mantuvo el mismo protocolo de tratamiento que para el grupo control.

En el grupo de intervención, dos oftalmólogos (SPB y MJVL), uno por centro, fueron los cirujanos que realizaron las cirugías de cristalino. Se acordó un protocolo quirúrgico estandarizado entre ambos cirujanos.

La cirugía de catarata es un procedimiento ambulatorio que no precisa ingreso o estancias hospitalarias, así como las cirugías filtrantes de glaucoma. El consentimiento de cirugía de cataratas a firmar por los participantes que se sometieron a extracción de la catarata fue el mismo que el que es utilizado en la práctica clínica diaria, detallando los riesgos específicos de la PXF, del mismo modo que se viene realizando como práctica habitual.

El inadecuado control de la PIO fue determinado por el oftalmólogo local, y se indicó un tratamiento adicional para conseguir una PIO objetivo dependiendo del grado de daño del nervio óptico ($<21\text{mmHg}$ en caso de hipertensos oculares, $<18\text{mmHg}$ en glaucomas leves y $<16\text{mmHg}$ en los glaucomas moderados). Cuando fue necesario, a continuación, se indicó tratamiento quirúrgico: trabeculectomía u otra cirugía filtrante.

4.3.9 Exploraciones y variables estudiadas

- Presión intraocular. La principal variable medida en este estudio fue la presión intraocular y se realizó mediante el tonómetro de aplanación Perkins.
- Campimetría visual. Se estudió la progresión del CV según los índices globales del CV: Desviación media (DM) y Visual Field Index (VFI). Los CV se realizaron con el Campímetro Carl Zeiss Humphrey System (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) con la estrategia de prueba umbral 24-2 SITA standard. La fiabilidad del CV vino determinada por el porcentaje de falsos negativos $<15\%$, porcentaje de falsos

positivos <15% y porcentaje de pérdidas de fijación <15%. Los índices globales son parámetros numéricos que resumen los resultados de los campos visuales. Uno de los índices más útiles es la DM que representa la diferencia media entre la sensibilidad normal corregida por la edad, y la medida de los valores umbral en cada punto del test.

- Biometría. El cálculo de la potencia biométrica se realizó con un IOL Master (Carl Zeiss Meditec), y se utilizó la fórmula SRK-T. En los ojos con menos de 22mm de longitud axial se utilizó otra fórmula adicional, la Hoffer Q con fines comparativos. La refracción objetivo dependía del ojo adelfo.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT): Variación en el grosor de la capa de fibras nerviosas (RNFL) por OCT. Se comparó la reducción en la capa de fibras nerviosas por OCT según el análisis Premium de glaucoma (Heidelberg) entre ambos brazos del tratamiento. Las determinaciones de RNFL fueron realizadas con el equipo OCT Heidelberg (Heidelberg Engineering Spectralis®) y el programa “Glaucoma Module Premium Edition” que, mediante un escáner anatómico de la cabeza del nervio óptico, que proporciona un análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina.
- Cuestionario de función visual. Los pacientes informaron de la calidad de vida antes de la aleatorización y una vez finalizado el estudio, utilizando un cuestionario de calidad de función visual. Se empleó la traducción de la versión 2000 del *National Eye Institute Visual Function Quality -39*, de dominio público. (National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 39-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire) (NEI-VFQ 39) (299).
- Agudeza visual. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) se tomó en escala de Snellen con los optotipos ajustados a la distancia focal del paciente, pre- y post-tratamiento.
- Microscopía endotelial. Se realizó una medición de las células endoteliales en la consulta inicial y al final del estudio mediante el microscopio especular Perseus (Bon Optic, Lübeck, Germany).
- Paquimetría. Se realizó la medición del espesor corneal mediante equipos de paquimetría ultrasónica, *gold estándar*.
- Perfil de seguridad de ambas intervenciones mediante una evaluación de las complicaciones post-tratamiento.

- Tasas de participación, abandono y cumplimiento. Se reportaron las tasas de reclutamiento y posibles pérdidas de seguimiento para conseguir los datos necesarios que permitan estimar la desviación estándar para el cálculo el tamaño muestral de un estudio clínico posterior de mayor alcance.
- Incidencia de trabeculectomía o cirugía filtrante consecuencia del mal control de la PIO o de la progresión en el CV en ambos grupos.
- Variación pre- y post- tratamiento en el número de medicamentos antihipertensivos, así como las posibles intolerancias al mismo.

4.3.10 Cronograma (Tabla 8)

- Visita basal: Información, proposición de participación en el estudio (ANEXO 5), entrega y firma del consentimiento informado.
- Visita 1: Exploración completa (MAVC, PIO, biomicroscopía, fondo de ojo, OCT RNFL) Paquimetría, Contaje endotelial y Primer CV a incluir en el estudio pretratamiento. Cuestionario VFQ39. Biometría IOL master.
- Visita 2: Aleatorización
- Intervención: Brazo de cirugía de catarata: En un plazo de 60 días desde la aleatorización se realizó la extracción del cristalino. Consultas postquirúrgicas al día, primera semana y 1º mes.
- Visitas de control (3 y 4): Consultas regladas cada 4 meses -4º mes, 7º mes- (exploración completa). Según los requerimientos individuales y a decisión del oftalmólogo se realizaron más visitas de las indicadas para el mejor control y manejo del glaucoma.
- Ultima visita (5): Exploración completa, Contaje endotelial, Cuestionario VFQ39 y Campo visual final. -12º mes-

Tabla 8: Cronograma de visitas

Propiedad del autor

	BASAL	VISITA 1	VISITA 2	Intervención	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5
	Mes 0	Mes 1	Mes 1		Mes 4	Mes 8	Mes 12
Entrega información	x						
Firma CI	x						
Aleatorización			x				
Corrección		x			x	x	x
MAVC		x			x	x	x
PIO		x			x	x	x
Biomicroscopia		x			x	x	x
Fondo de ojo		x			x	x	x
OCT		x			x	x	x
Contaje endotelial		x					x
Paquimetría		x					
Campo visual		x					x
Biometría		x					
Cuestionario Calidad de Vida		x					x

4.3.11 Justificación del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se lleva a cabo para estimar el número mínimo de participantes necesarios para detectar como significativo un resultado estadístico, y depende, en parte, del valor de la desviación estándar de la variable. Esta DE suele ser desconocida. Los ensayos clínicos con pocos pacientes pueden proporcionar estimaciones imprecisas. En general se debe tener en cuenta la capacidad de evaluar e incluir pacientes y considerar la probabilidad de precisar los efectos del tratamiento.

Según los trabajos publicados por Sim & Lewis y Hertzog (300-301) se han recomendado tamaños muestrales entre 24 y 50 participantes para los ensayos clínicos pilotos de viabilidad. Consecuentemente, ponderamos que una muestra de entre 40 y 50 pacientes nos podría dar una visión precisa y concreta de los objetivos que se pretendían alcanzar. Se basa en el cálculo del intervalo de confianza como $1,96 \times \sqrt{(p \times (1-p) / n)}$, donde p es el porcentaje que se espera ver, y n es el tamaño de la muestra. Relacionaremos pues el tamaño de la muestra con un intervalo de confianza del 95%.

4.3.12 Análisis estadístico

La comparación estadística de las características basales entre ambos brazos de tratamiento se realizó mediante el test exacto de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) o el test exacto de Fisher, según el tipo de variable. Los cambios en las variables que caracterizan el estado visual se calcularon restando las mediciones finales (es decir, a los 12 meses) de los valores iniciales. Para estas variables, se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%) para la mediana del cambio en cada uno de los dos brazos mediante el procedimiento de Bauer (302), basado en el estadístico de rangos con signo de Wilcoxon. La comparación del cambio entre ramas de tratamiento en estas variables se realizó mediante el test exacto de WMW.

Para el cálculo estadístico y los gráficos, se utilizaron R (295) y los paquetes de R coin (303), exactRankTests (304), exact2x2 (305) y ggplot2 (306).

4.3.13 Seguridad

Se recogieron las complicaciones secundarias a la intervención quirúrgica a lo largo del seguimiento, así como los efectos adversos reportados por el tratamiento tópico hipotensor.

Las posibles complicaciones relacionadas con la cirugía de catarata son las mismas que en las cirugías estandarizadas de cataratas para todos los demás pacientes (ANEXO 6). Entre ellas se incluyen: rotura de cápsula posterior, hemorragia expulsiva, endoftalmitis, elevación de PIO, edema corneal, opacidad de la cápsula anterior y posterior, edema macular pseudofáquico, desprendimiento de retina, luxación de la lente intraocular...

4.3.14 Aspectos ético-legales

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y sucesivas ratificaciones sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; y el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho el 4 de abril de 1997, ratificado por España el 23 de julio de 1999 (Boletín Oficial del Estado de 2000) y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores estaban familiarizados con el protocolo y con la recogida de datos. Se mantuvieron los documentos esenciales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos. Los archivos maestros se constituyeron al principio del estudio, se mantuvieron durante su realización y se conservaron conforme a la normativa aplicable. El Comité de Ética de Investigación revisó toda la documentación del estudio pertinente con el fin de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes. El estudio sólo se realizó en los centros donde se obtuvo la autorización del comité de ética.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometieron a que todo dato recogido de los sujetos a estudio fuese separado de los datos de identificación personal garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación y respetando el

Reglamento Europeo de Protección de Datos y la normativa española (tanto estatal como autonómica) en materia de protección de datos, sanidad e investigación, vigente y aplicable al caso concreto (ANEXO 7).

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador en el Cuaderno de Recogida de Datos específico del estudio. Cada cuaderno está codificado, protegiendo la identidad del paciente. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tuvieron acceso a todos los datos recogidos para el estudio y guardaron el fichero que relaciona códigos con datos de identificación. Sólo se pudo transmitir a terceros información que no pudiese ser identificada (sólo los datos no identificables). Una vez terminado el estudio los datos fueron anonimizados para su utilización futura pidiendo permiso expreso para ello en el consentimiento informado a los participantes.

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1: REVISION SISTEMÁTICA

Objetivo: Evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento láser y diferentes técnicas quirúrgicas en pacientes con GPXF.

Los resultados de esta revisión sistemática fueron publicados en el artículo (ANEXOS 8 Y 9):

Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma: systematic review of randomized controlled trials.

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A. Eye (Lond). 2021 Jun;35(6):1551-1561. doi: 10.1038/s41433-021-01424-1. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33564134; y posteriormente en la carta al editor:

Response to 'Comment on "Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials" '

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A. Eye (Lond). 2022 Feb;36(2):478-479. doi: 10.1038/s41433-021-01758-w. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34594010.

Afiliación de los autores:

Sara Pose Bazarra: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, España

María Jesús López Valladares: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Ignacio López de Ullibarri: Departamento de Matemáticas, Universidad de A Coruña, España.

Augusto Azuara Blanco: Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK.

La búsqueda electrónica inicial reveló 6171 referencias que incluían artículos y registros de los ensayos. Dos autores revisaron de forma independiente todos los artículos e identificaron 238 estudios potencialmente relevantes de los que se obtuvieron las copias completas. De los 238 informes completos revisados, se identificaron 41 ECA publicados y, tras eliminar 20 artículos duplicados, se excluyeron otros 15 estudios (192, 307-320). Las razones para su exclusión están recogidas en la Tabla 9. Finalmente, 6 ECA (187, 213, 311-324) cumplieron los criterios de inclusión (Figura 11). No se identificaron registros adicionales al buscar otras fuentes o resultados de otros registros de estudios en curso o no publicados. La descripción detallada de cada estudio incluido en la revisión se presenta en el ANEXO 9 como material suplementario.

Tabla 9: Características de los estudios excluidos.

Tabla propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Estudio	Razón para su exclusión
Ayala 2014 (307)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Bergea 1994 (192)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Carassa 2003 (308)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Cillino 2004 (309)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Cillino 2016 (310)	Participantes: no incluía pacientes con GPXF
Chihara 2011 (311)	Aleatorización: Ensayo no randomizado
Fakhraie 2016 (312)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Gedde 2009 (313)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Geffen 2017 (314)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Hutnik 2018 (315)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Jankowska-Szmul 2018 (316)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Psilas 1989 (317)	Aleatorización: Ensayo no randomizado
Sanders 1999 (318)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF
Shingleton 1995 (319)	Aleatorización: Ensayo no randomizado
Vahedian 2017 (320)	Participantes: GPAA y GPXF. No hay resultados específicos para el subgrupo de GPXF

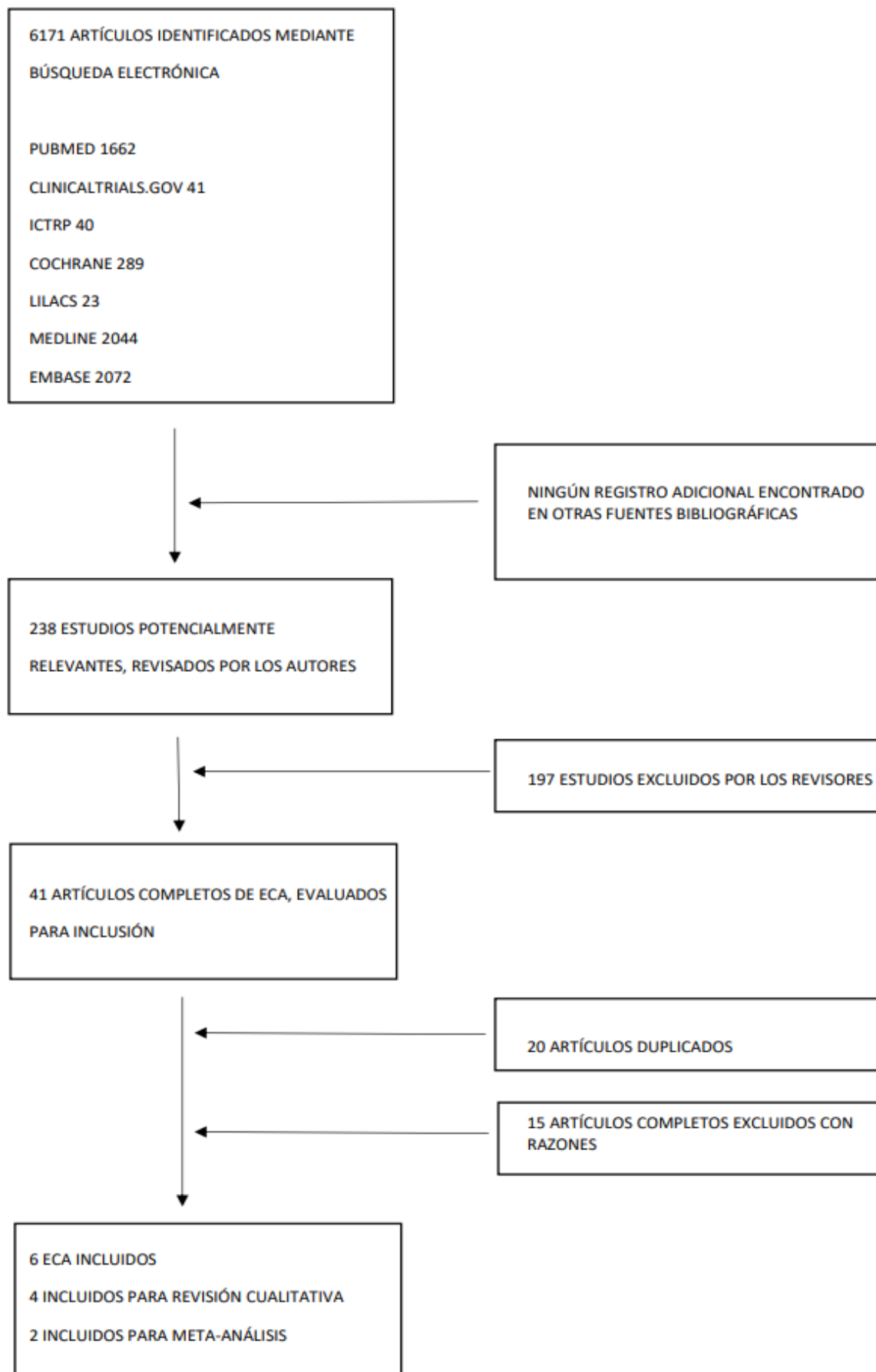


Figura 11: Diagrama de flujo de las diferentes fases en el proceso de búsqueda de la revisión sistemática.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Los estudios incluidos aleatorizaron un total de 262 ojos de adultos, con un tamaño de muestra que oscilaba entre 25 y 76 participantes. Los ensayos se publicaron entre los años 1999 y 2015. Dos estudios inscribieron a pacientes con GPAA y GPXF (322, 324), pero los resultados de GPXF se analizaron por separado, mientras que los otros informes incluyeron solo ojos con GPXF. Los estudios se realizaron en cuatro países: dos en Grecia (321, 324), dos en Alemania (213, 323), uno en Turquía (322) y uno en Canadá (187). Este último (187) era un ECA multicéntrico, mientras que los restantes eran ensayos de un solo centro.

Los estudios implicados compararon una amplia variedad de intervenciones, descritas más adelante. Todos los ensayos tenían la PIO como objetivo primario con un rango de seguimiento de 6 a 30 meses. Se dispuso de datos sobre el cambio en la agudeza visual, el número de medicaciones y las complicaciones (véase más abajo). Ningún ensayo informó los cambios en el campo visual, la progresión del nervio óptico o la calidad de vida.

5.1.1 Riesgo de sesgos en los estudios incluidos

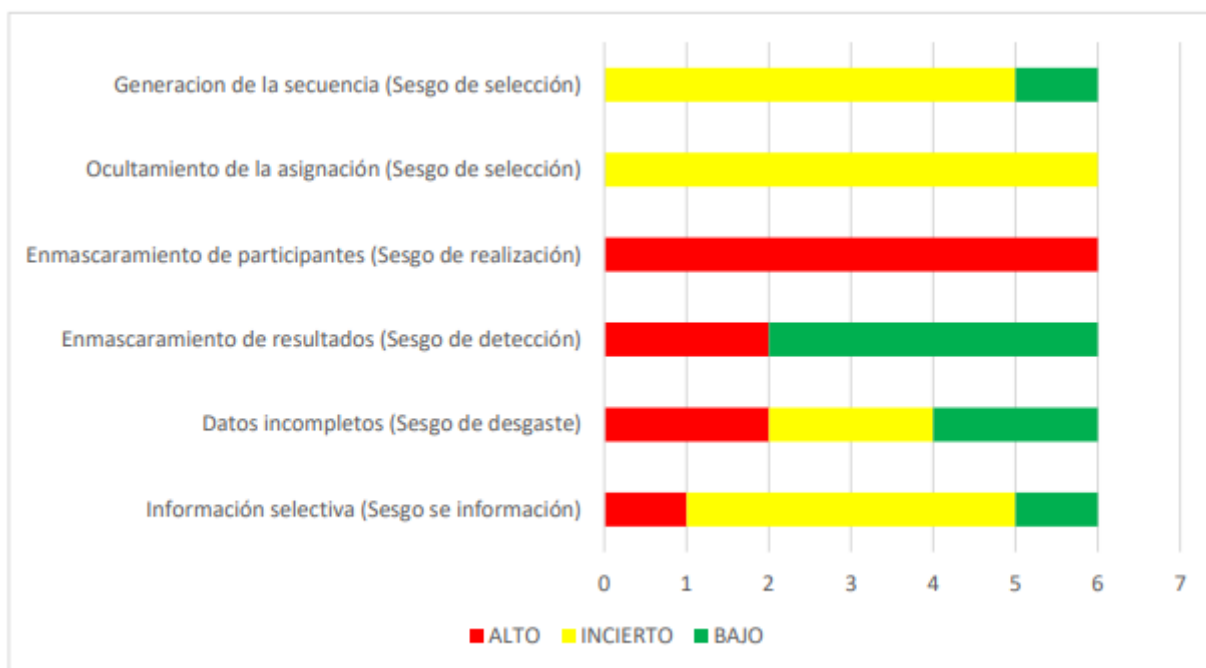


Figura 12: Riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

El riesgo de sesgos para cada ensayo individual se presenta en el ANEXO 9 como material suplementario. El riesgo de sesgo general de los ECAs incluidos (Figura 12) se ha considerado moderado a alto. Cinco (83%) ensayos no informaron de los métodos para generar la secuencia aleatoria (187, 213, 321-323) y ninguno de los ensayos informó sobre la ocultación de la asignación. Ningún estudio informó sobre el enmascaramiento de los participantes del estudio. En cuatro ensayos no se disponía de un protocolo o registro del estudio (213, 321, 323, 324). Cuatro de los seis ensayos informaron sobre el enmascaramiento de los evaluadores para los

resultados de PIO (213, 321, 323, 324). El tamaño muestral y el cálculo de la potencia sólo se realizó en uno de los estudios (187). No se informó sobre conflictos de interés financiero en ninguno de los ensayos.

Se utilizaron los cinco dominios de GRADE (limitaciones metodológicas de los estudios, inconsistencia del efecto, imprecisión, indirección y sesgo de publicación) para evaluar la calidad de los estudios incluidos (se calificaron las cuestiones como "no graves", "graves" o "muy graves"). La certeza de la evidencia global fue calificada como baja y muy baja y se presenta en la Tabla 10 y la Tabla 11.

Tabla 10: Resumen de la calidad de la evidencia

Tabla propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Dominio GRADE	Juicio	Preocupación sobre ciertas cuestiones
Limitaciones metodológicas de los estudios	Todos los ensayos tenían un alto riesgo de sesgo en relación con la falta de capacidad para enmascarar a los participantes y al personal respecto a la intervención recibida, y la capacidad para cegar al evaluador respecto a los resultados medidos. Otras fuentes de sesgo fueron las limitaciones debidas a la pérdida de seguimiento, la retirada de pacientes después de la aleatorización y la generación de secuencias aleatorias no descritas.	Grave
Indirección	Los participantes, la intervención y los comparadores utilizados por los estudios aportaban pruebas directas a la pregunta clínica en cuestión.	No grave
Imprecisión	El número total de participantes incluidos en todos los ensayos fue de 246 (262 ojos). Algunos resultados sólo se midieron en un único ensayo y se realizó un seguimiento de los participantes hasta los 12 meses. Los estudios incluidos en el metanálisis mostraron amplios intervalos de confianza.	No grave "límite"
Inconsistencia	Los estudios utilizados evaluaron diferentes intervenciones y utilizaron diferentes comparadores. Los estudios incluidos en el metanálisis mostraron una heterogeneidad moderada I^2 27,5%.	Grave
Sesgo de publicación	No se dispuso de datos no publicados para el análisis. De los estudios publicados, no se declararon conflictos de interés financiero. Los estudios publicados no mostraron exclusivamente resultados positivos.	No Grave

Tabla 11: Evaluación GRADE para los ensayos sobre GPXF comparando intervenciones quirúrgicas

PUNTUACIÓN: Tipo de evidencia ECA=4 (4=Alta; 3=Moderada; 2=Baja; 1=Muy baja)

⁽¹⁾descalificado -1 por elevado riesgo de sesgos; ⁽²⁾descalificado -1 por moderada heterogeneidad;⁽³⁾descalificado -1 por amplios intervalos de confianza y tamaño muestral pequeño)

Tabla propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Resultado	Comparador (Primer autor y año)	Nº estudios (participantes)	RR (95% CI)	Limitaciones metodológicas	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de la evidencia (GRADE) y puntuación
PIO media (mmHg) 1 año tras tratamiento	Faco frente a Faco + aspiración trabecular (Georgopoulos 2000, Jacobi 1999)	2(75)	RR 0,56 (-1.35–2.58)	-1 ¹	-1 ²	0	0	0	Baja (2)
	Faco con aspiración trabecular frente a Faco-trabeculectomía (Jacobi 2000)	1 (40)	-	-1 ¹	0	0	-1 ³	0	Baja (2)
	EPNP + facoemulsificación frente a EPNP sola (Bilgin 2014)	1(25)	-	-1 ¹	0	0	-1 ³	0	Baja (2)
	SLT frente a ALT (Kent 2015)	1(76)	-	-1 ¹	0	0	-1 ³	0	Baja (2)
	Facotrabeculectomía por vía única frente a doble vía (Bagli 2009)	1 (46)	-	-1 ¹	0	0	-1 ³	0	Baja (2)
Uso de medicación tópica	Faco frente a Faco + aspiración trabecular (Georgopoulos 2000, Jacobi 1999)	2 (75)	RR 1,39 (0.61–3.49)	-1 ¹	-1 ²	0	0	0	Baja (2)
Agudeza visual tras tratamiento	Faco frente a Faco + aspiración trabecular (Georgopoulos 2000, Jacobi 1999)	2 (75)	RR -0,12 (-1.22–0.96)	-1 ¹	-1 ²	0	-1 ³	0	Muy baja (1)
Eventos adversos	Faco frente a Faco + aspiración trabecular (Georgopoulos 2000, Jacobi 1999)	2 (75)	Zonulolisis RR 1.61 (0.10–19.00) Formación de sinequias anteriores RR 0.46 (0.01–16.23) Opacificación capsular RR 0.53 (0.15–1.77) Descemetolisis RR 0.16 (0.005–5.31) Sangrado en cámara anterior RR 0.11 (0.003–4.35)	-1 ¹	-1 ²	0	-1 ³	0	Muy baja (1)

5.1.2 Efecto de las intervenciones

Solamente dos de los ensayos (213, 321) compararon las mismas intervenciones y pudieron ser incluidos en el metaanálisis con los resultados informados. Además, proporcionamos datos resumidos para cada uno de los otros pares de comparaciones quirúrgicas o con láser.

5.1.2.1 Facoemulsificación con córnea transparente frente a facoemulsificación con aspiración trabecular (213, 321)

Estos dos ensayos incluyeron un total de 76 ojos de 76 participantes. Setenta y cinco ojos contribuyeron al análisis primario de los datos de la PIO. Se estimó que la diferencia media combinada de la PIO entre la facoemulsificación (FACO) y la facoemulsificación con aspiración trabecular (FACO+ASP) era de 0,56 mmHg (IC 95%: -1,35-2,58) (Figura 13). La heterogeneidad fue moderada ($I^2 = 27,5\%$).

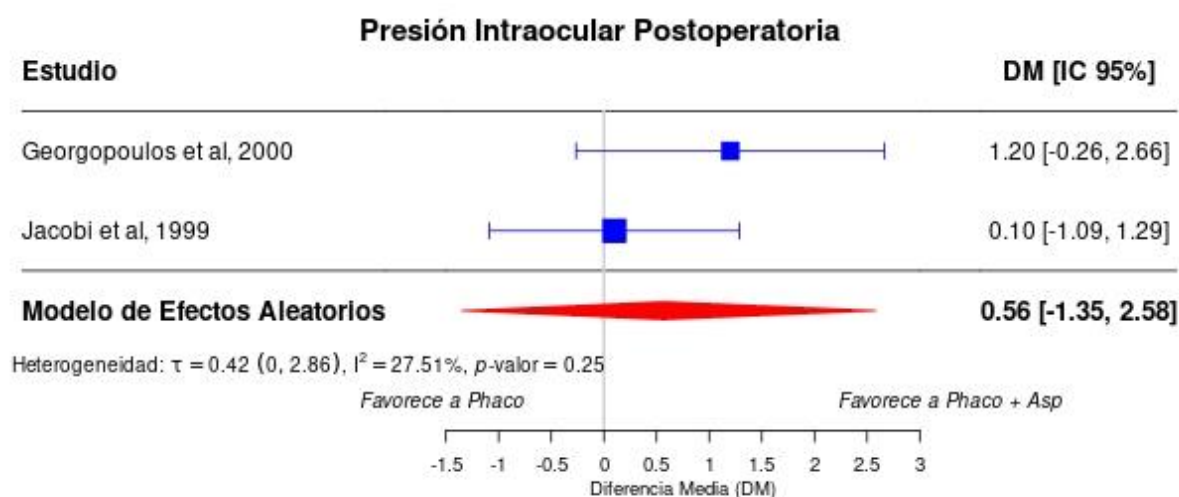


Figura 13: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la PIO al año de tratamiento.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Se estimó que el riesgo relativo agrupado de utilizar medicación tópica postoperatoria en el grupo FACO frente a FACO+ASP era de 1,39 (IC 95%: 0,61-3,49). La heterogeneidad se evaluó como moderada ($I^2 = 22,8\%$). (Figura 14).

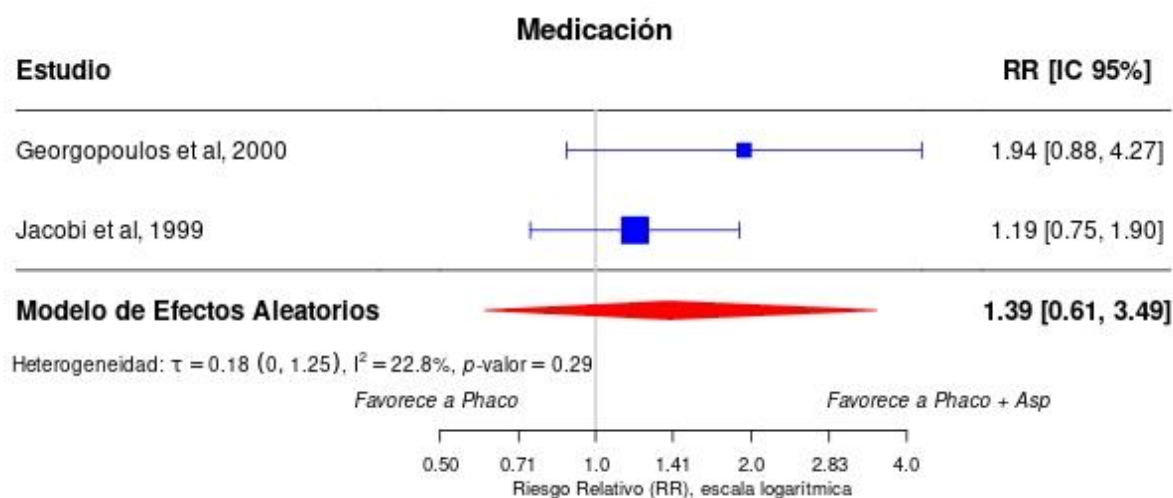


Figura 14: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la medicación a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Se estimó que la diferencia media estandarizada combinada de agudeza visual entre FACO y FACO+ASP era de -0,12 líneas Snellen (IC 95%: -1,22-0,96), y la heterogeneidad entre estudios fue sólo moderada ($I^2 = 23,0\%$) (Figura 15).

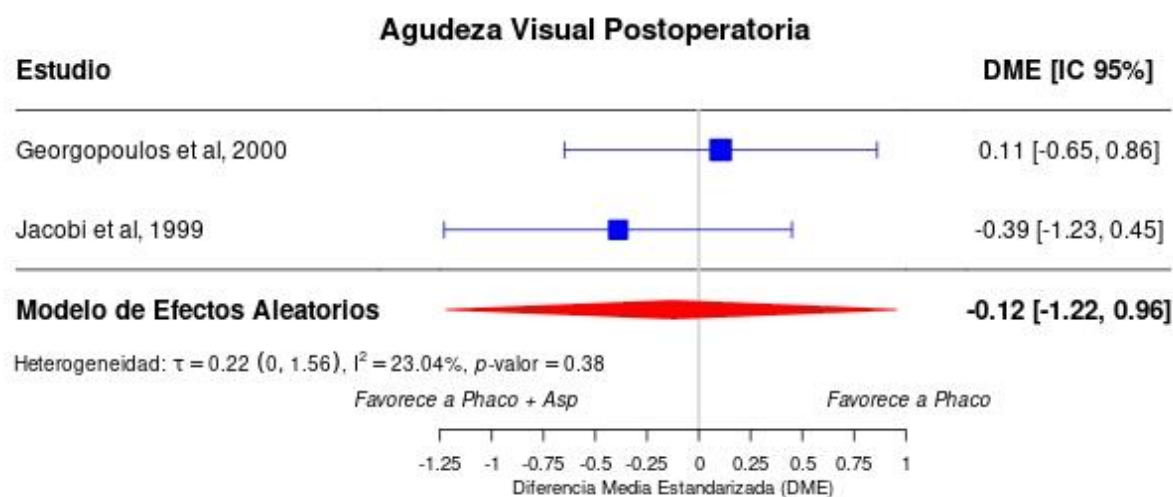


Figura 15: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la MAVC a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

El riesgo relativo de los acontecimientos adversos oculares más frecuentes fue: zonulolisis RR=1,61 (0,10-19,00), descemetolisis RR=0,16 (0,005-5,31), formación de sinequias anteriores RR=0,46 (0,01-16,23), opacificación de la cápsula RR=0,53 (0,15-1,77) y hemorragia de la cámara anterior RR=0,11 (0,003-4,35). Aunque las complicaciones aparecieron con mayor frecuencia en el grupo FACO+ASP que en el grupo FACO, los IC 95% para los riesgos relativos agrupados que se muestran en los diagramas de bosque de las Figuras 16-20 deben interpretarse en el sentido de que no había pruebas suficientes para concluir un mayor riesgo de complicaciones asociado a la aspiración trabecular.

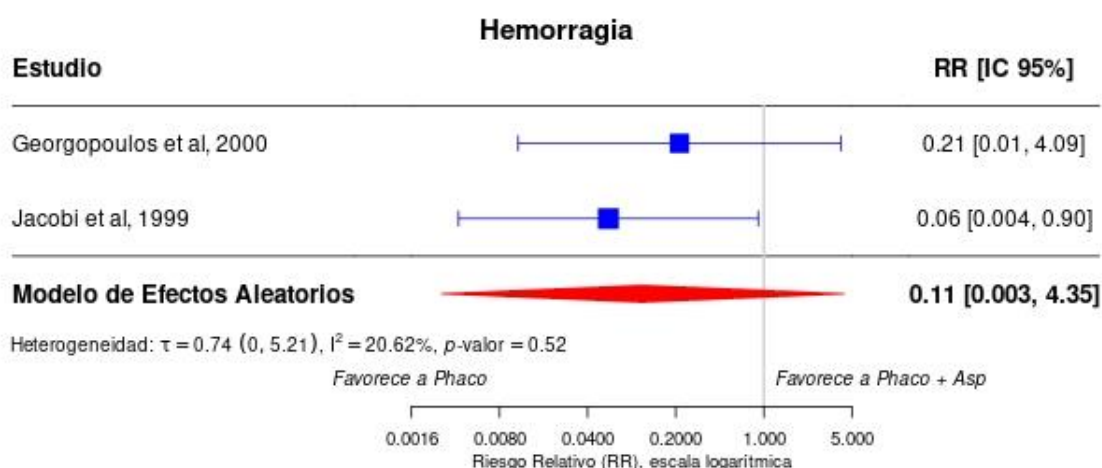


Figura 16: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre el sangrado a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

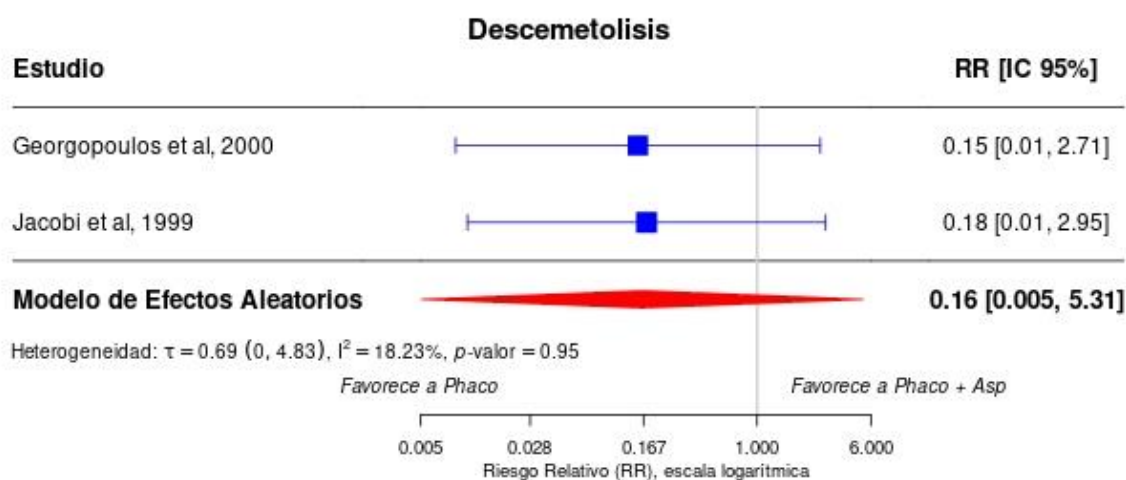


Figura 17: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la descemetolisis a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

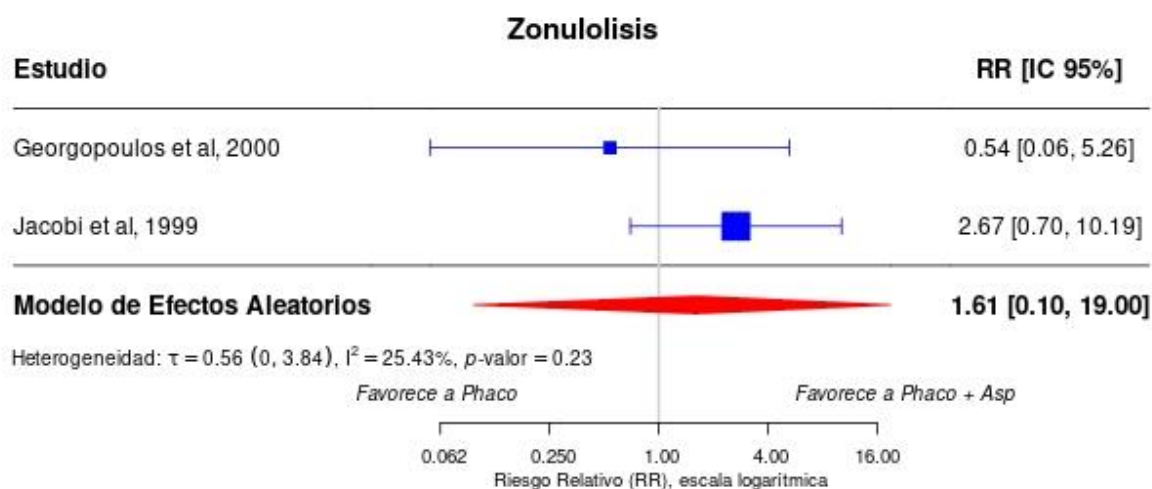


Figura 18: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la zonulolisis a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

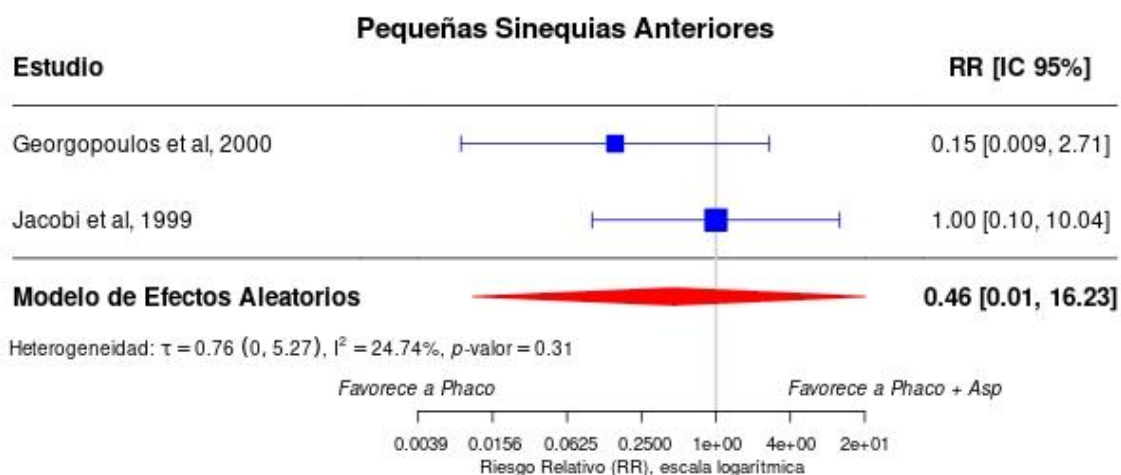


Figura 19: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la formación de pequeñas sinequias anteriores a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

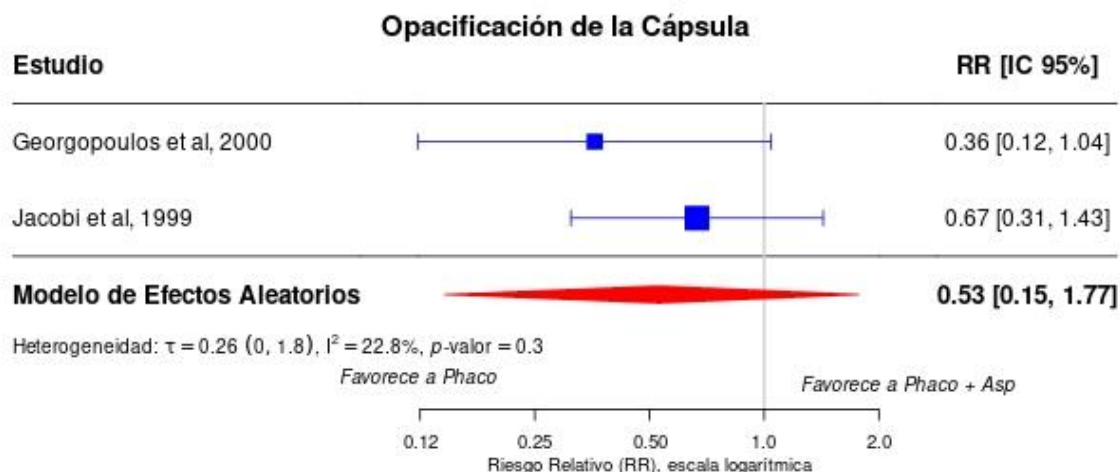


Figura 20: Diagrama de bosque del metaanálisis de los estudios que comparan el efecto de FACO y FACO+ASP sobre la opacificación capsular a los 12 meses.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.1.2.2 Facoemulsificación con aspiración trabecular frente a facotrabeculectomía (323).

El ensayo consistió en 40 pacientes con GPXF que fueron aleatorizados a facoemulsificación con aspiración trabecular (20 ojos) o a facoemulsificación asociada con trabeculectomía sin uso de antimetabolitos (20 ojos).

Al año, la diferencia en la PIO media no fue estadísticamente significativa (la PIO media fue de $19,5 \pm 2,7$ en el grupo de facoaspiración y de $17,5 \pm 2,4$ mmHg en el grupo de facotrabeculectomía. $p=0,12$). Sin embargo, el número medio de medicamentos para el glaucoma fue significativamente menor en el grupo de facotrabeculectomía (disminuyó de $2,1 \pm 1,1$ a $0,3 \pm 0,4$) que en el grupo de facoaspiración (disminuyó de $2,0 \pm 0,9$ a $0,6 \pm 0,5$) al año de la cirugía ($p=0,02$). La MAVC postoperatoria no varió significativamente entre los grupos de tratamiento. Los efectos adversos asociados a la trabeculectomía como hipema, reacción fibrinoide, formación de sinequias anteriores e hipotonía ocular fueron más frecuentes en el grupo de facotrabeculectomía.

5.1.2.3 Esclerectomía profunda no perforante con facoemulsificación frente a esclerectomía profunda no perforante aislada (322).

Se incluyeron 52 ojos de 49 participantes con GPAA y GPXF. 26 ojos en el grupo de esclerectomía profunda no perforante (EPNP), de los cuales 11 pacientes fueron clasificados como GPXF; y 26 ojos en el grupo de EPNP combinada con facoemulsificación (faco-EPNP), de los cuales 14 pacientes fueron clasificados como GPXF. Se incluyó solamente el subgrupo con GPXF.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la PIO entre las dos intervenciones al final del periodo de seguimiento (PIO media postoperatoria en el grupo de EPNP $14,7 \pm 0,4$ y PIO media postoperatoria en el grupo de faco-EPNP $13,6 \pm 0$. $p > 0,05$). La MAVC fue estadísticamente mejor en los pacientes de faco-EPNP, aumentando de $0,16 \pm 0,13$ a $0,43 \pm 0,3$ y de $0,14 \pm 0,24$ a $0,27 \pm 0,16$ en los grupos de faco-EPNP y EPNP respectivamente ($p = 0,02$). Se notificaron dos complicaciones en el grupo de faco-EPNP (ruptura de la cápsula posterior y contracción de la cápsula anterior), pero el artículo no indicaba si se trataba de pacientes con GPXF o con GPAA.

5.1.2.4 Trabeculoplastia selectiva con láser frente a trabeculoplastia con láser de argón (187).

En este estudio se incluyeron 76 ojos de 60 participantes con PXF. Los ojos se estudiaron como variables independientes, aunque se analizaron los dos ojos del mismo paciente sin ningún ajuste estadístico. No se utilizó ningún método de emparejamiento que pudiera corregir este sesgo. 45 ojos recibieron SLT y 31 ojos recibieron ALT. Un total de 63 ojos completaron los 6 meses de seguimiento.

Las diferencias en la PIO no fueron estadísticamente significativas (la PIO media a los 6 meses de seguimiento en el grupo ALT fue de $18,2 \pm 4,77$ y de $16,2 \pm 4,77$ en el grupo SLT. $p = 0,12$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de medicamentos ni en los eventos adversos. El ensayo no informó de los resultados de agudeza visual.

5.1.2.5 Facotrabeculectomía por vía única o por vía doble (324).

Inicialmente se incluyeron 100 pacientes en este ECA, 50 ojos con GPAA y 50 con GPXF, pero se excluyeron los pacientes con rotura de la cápsula posterior. Finalmente, se incluyeron en esta revisión 46 pacientes con GPXF, 23 participantes en el grupo de por vía única y 23 participantes en el grupo de doble vía.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de facotrabeculectomía por única o doble vía en cuanto a la PIO ($15 \pm 1,8$ mmHg en el de vía única, $15,32 \pm 1,31$ mmHg en el grupo de vía doble. $p = 0,902$), número de fármacos antiglaucomatosos, ni en la agudeza visual después de 36 meses. A un paciente de cada subgrupo se le repitió la trabeculectomía por PIO mal controlada.

5.2 ESTUDIO 2: ENCUESTA DE PRÁCTICA ACTUAL

Objetivo: Estudiar los patrones de práctica actuales para el GPXF sobre la extracción temprana de la catarata entre los especialistas en glaucoma en el Reino Unido, Irlanda y España.

Los resultados de esta encuesta fueron publicados como parte del artículo (ANEXOS 8 Y 9):

Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study.

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A.

Afiliación de los autores:

Sara Pose Bazarra: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, España

María Jesús López Valladares: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Ignacio López de Ullibarri: Departamento de Matemáticas, Universidad de A Coruña, España.

Augusto Azuara Blanco: Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK.

Un total de 72 expertos en glaucoma de España, Reino Unido e Irlanda completaron la encuesta, lo que representa una tasa de respuesta del 14% de los expertos elegibles. En cuanto a la distribución por países, el 61% corresponde a encuestados de la Sociedad Española de Glaucoma (Figura 21), probablemente resultado de su mayor porcentaje entre los participantes.

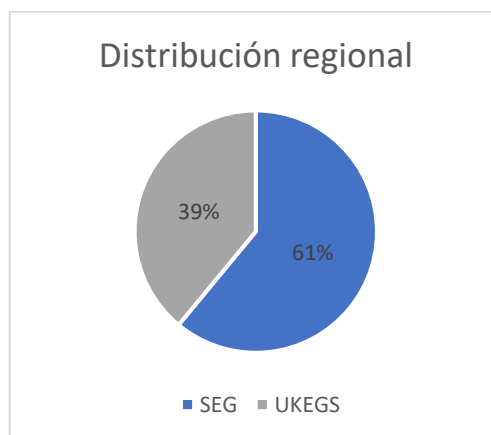


Figura 21: Distribución porcentual de los participantes según Sociedad de procedencia

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

La mayoría de los entrevistados (94%) eran facultativos médicos especialistas en glaucoma. El resto de los participantes lo completaron 2 fellows de glaucoma, 1 residente y 1 optometrista

clínico. Se completaron todas las preguntas de la encuesta y todas fueron incluidas en el análisis.

5.2.1 Prevalencia de PXF

El GPXF es una enfermedad común en la práctica diaria de los clínicos de glaucoma de ambas sociedades. La mayoría (más del 50%) atiende a varios pacientes con GPXF cada semana. El 32% informa de una prevalencia menor y ocasional, y un porcentaje mucho menor (17%) considera la PXF como una enfermedad rara en su entorno. La prevalencia fue muy similar en ambos países. La Figura 22 muestra en detalle los resultados arrojados por las respuestas de cada una de las sociedades con sus respectivos porcentajes.

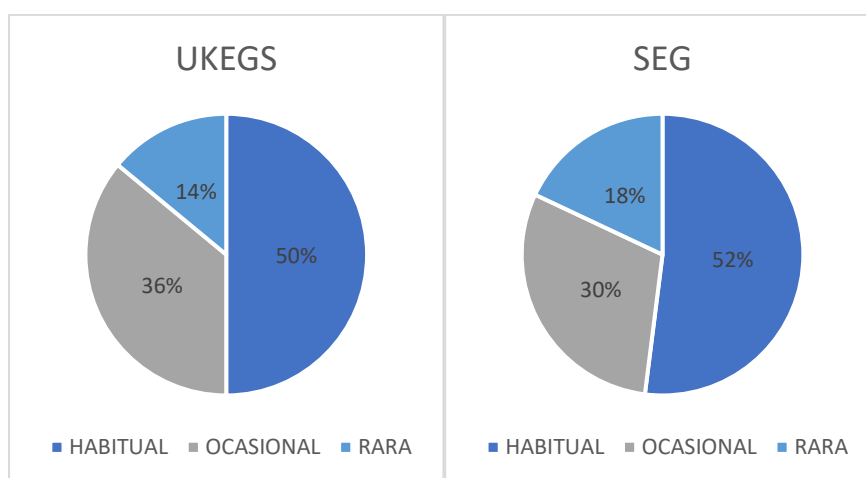


Figura 22: Resultados porcentuales de los encuestados.

Pregunta 1: prevalencia de la PXF en su entorno

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.2.2 Facoemulsificación para el control de la PIO en la PXF

En general, los expertos en glaucoma consideraron que la facoemulsificación es un procedimiento eficaz para reducir la PIO, pero se observaron discrepancias entre las respuestas de ambas sociedades (Figura 23). En el Reino Unido/Irlanda, casi la mitad de los encuestados (46%), consideró que la faco era una opción eficaz y un procedimiento inicial adecuado, mientras que una proporción similar consideró que la eficacia era limitada. En España, menos encuestados (30%) pensaban que la faco era suficiente para controlar la PIO al menos en algunos casos, mientras que la mayoría (63%) pensaba que podía controlar la PIO en ciertos casos pero que normalmente no proporcionaba un control satisfactorio.

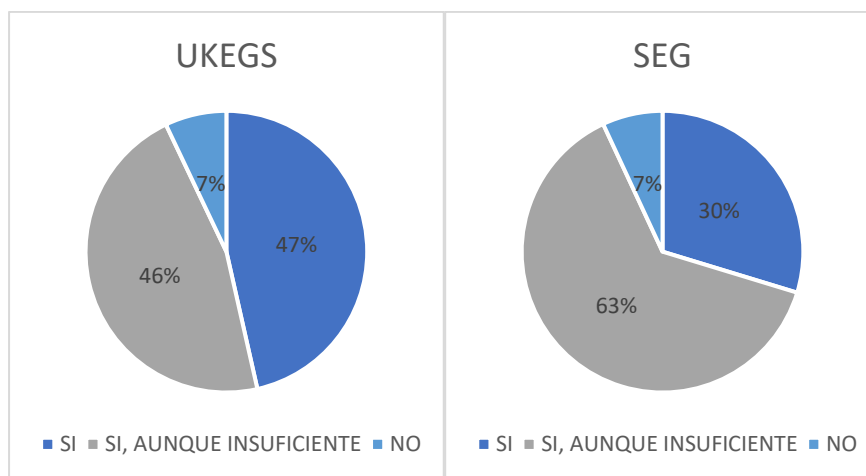


Figura 23: Resultados porcentuales de los encuestados.

Pregunta 2: Faco para el control de la PIO.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.2.3 Momento de la facoemulsificación en la PXF

Los encuestados del Reino Unido/Irlanda y España estaban de acuerdo (79% y 88% respectivamente) (Figura 24) con la extracción temprana de la catarata para evitar las posibles complicaciones de las cataratas más densas y las zónulas más débiles. Sólo un pequeño porcentaje de los encuestados (8%) aplican las mismas condiciones que para otros tipos de cataratas o prefieren incluso retrasar la cirugía (7%) debido a sus potenciales dificultades.

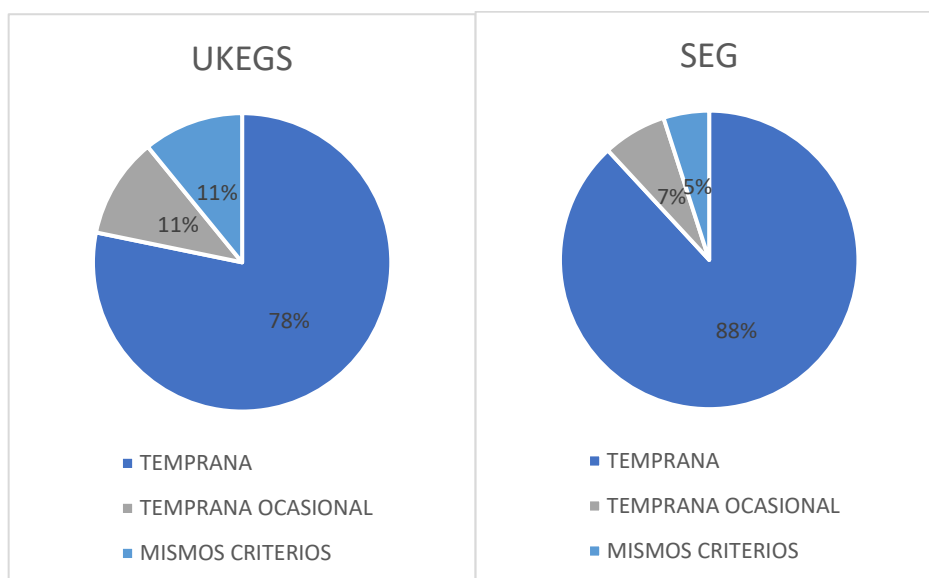


Figura 24: Resultados porcentuales de los encuestados.

Pregunta 3: momento para la intervención quirúrgica.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.2.4 Necesidad de un ECA sobre la extracción temprana del cristalino en el GPXF

En cuanto a la pregunta sobre la posibilidad de cambiar la práctica si hubiera pruebas de un gran ensayo que demostrara que la extracción temprana del cristalino es segura y eficaz para el control de la PIO en pacientes con GPXF, el 50% de los especialistas encuestados estaría dispuesto a ofrecer esta opción, como ya es su práctica actual (Figura 25). El resto de los participantes (49%) estaría dispuesto a hacerlo si los resultados demuestran eficacia con un buen perfil de seguridad. Sólo uno de los encuestados no estaría de acuerdo en ofrecer esta posibilidad quirúrgica a sus pacientes de GPXF.

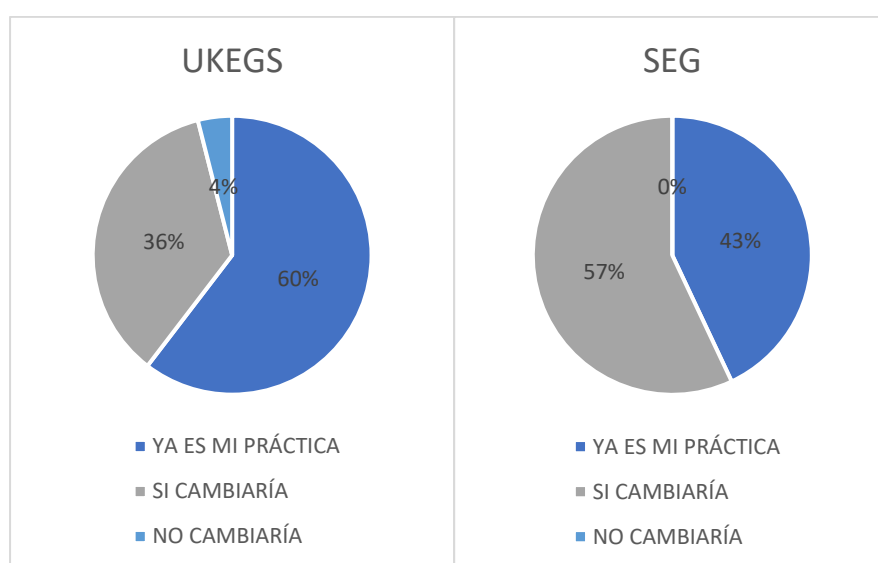


Figura 25: Resultados porcentuales de los encuestados.

Pregunta 4: Cambios en la práctica clínica si hay resultados de un ECA favorable.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.2.5 Interés en participar en un ECA

La mayoría de los encuestados (70%) (Figura 26) expresó su interés en participar en un ensayo que evaluara la eficacia y seguridad de la extracción del cristalino en pacientes con GPXF. El 22% declaró que le gustaría participar en el ECA dependiendo de diferentes factores como el apoyo financiero. Sólo un 7% no se sentiría atraído por esta idea.

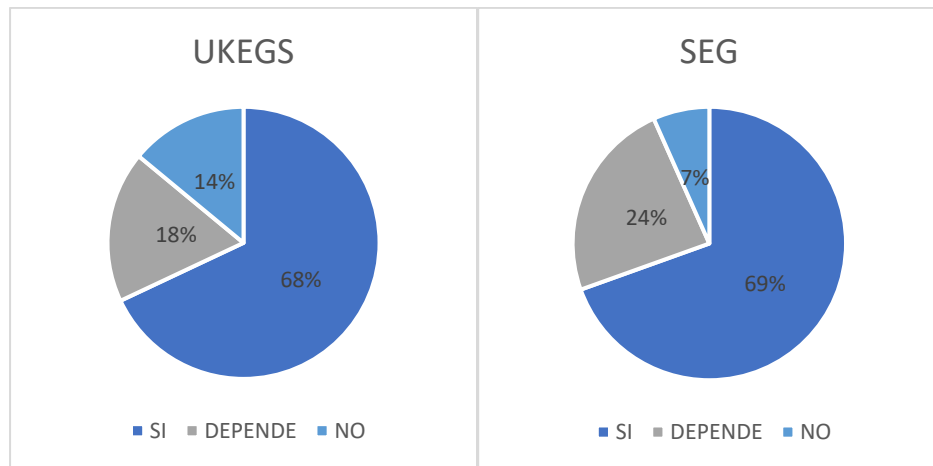


Figura 26: Resultados porcentuales de los encuestados.

Pregunta 5: interés de participación en un ECA sobre PXF.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.3 ESTUDIO 3: ESTUDIO PILOTO

Objetivo: Determinar si es factible realizar un ensayo clínico aleatorizado para comprobar si la cirugía temprana de la catarata es una intervención clínicamente viable, eficaz y segura para el tratamiento del GPXF en comparación con el tratamiento estándar, y conseguir datos fundamentales para diseñar un estudio definitivo.

Los resultados de este estudio fueron publicados en el artículo (ANEXOS 8 Y 9):

Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study.

Pose-Bazarra S, López-Valladares MJ, López-de-Ullibarri I, Azuara-Blanco A. Eye (Lond). 2023 Jun;37(9):1878-1884. doi: 10.1038/s41433-022-02271-4. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36163490

Afiliación de los autores:

Sara Pose Bazarra: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, España

María Jesús López Valladares: Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Ignacio López de Ullibarri: Departamento de Matemáticas, Universidad de A Coruña, España.

Augusto Azuara Blanco: Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK.

Desde mayo de 2019 hasta febrero de 2020, se evaluaron 19 pacientes como candidatos susceptibles de participar en el estudio. El reclutamiento, que se planificó prologar hasta los 12 meses para aumentar la “n” del estudio, se detuvo debido a la pandemia de COVID-19. El número de pacientes que rechazaron participar en el ensayo fue de 7 (con una tasa de rechazo de 39%). Finalmente, 12 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención (n=6) o al grupo control (n=6) y ninguno se perdió durante el seguimiento. La PIO basal sin tratamiento era de 29.5 mmHg en ambos grupos y requirió de 1 fármaco en el grupo A o grupo control para el manejo de la PIO y de 1.5 en el grupo B o grupo de intervención. Los análisis de la OCT mostraron cifras compatibles con la normalidad, tratándose de pacientes con HTO sin glaucoma en ambos brazos de tratamiento. Los participantes de ambos grupos eran comparables al inicio del estudio para todas las variables y no se encontraron diferencias estadísticas al nivel de significación de 0,05 entre ellos. La Tabla 12 ofrece una descripción detallada de las características iniciales de los pacientes.

Tabla 7: Características de los pacientes al inicio por tratamiento.

Tabla propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Características	Grupo A (Control)	Grupo B (Intervención)	p-valor
Edad	77.0 (72.3, 82.5)	76.5 (73.0, 78.5)	0.959
Género*			
Femenino	83.3%	63.7%	1.000
Antecedentes oftalmológicos*			
Si	16.7%	33.3%	1.000
Lateralidad*			
Derecho	33.3%	16.7%	1.000
Paquimetría	546.5 (521.5, 562.5)	541.5 (523.8, 553.2)	0.851
LA	22.60 (22.68, 22.95)	23.14 (23.10, 23.42)	0.065
PIO	29.5 (28.3, 31.5)	29.5 (26.5, 31.8)	0.727
MAVC	0.65 (0.60, 0.70)	0.50 (0.50, 0.58)	0.074
BMO	276.0 (242.5, 321.5)	289.5 (261.5, 314.5)	1.000
RNFL	90.0 (84.0, 94.5)	90.5 (85.3, 94.3)	0.905
NT	1.0 (1.0, 1.0)	1.5 (1.0, 2.0)	0.545
ENDO	2366 (2308, 2592)	2314 (2188, 2616)	0.699
VFI	93.5 (90.8, 95.5)	94.0 (87.3, 94.8)	0.814
DM	-3.88 (-4.90, -3.28)	-6.56 (-6.70, -4.53)	0.180
VFQ-39	90.2 (83.0, 92.1)	83.4 (76.0, 89.0)	0.310

[LA: longitud axial. mm; PIO: presión intraocular. mmHg; MAVC: mejor agudeza visual corregida. Líneas de Snellen; BMO: Bruch's membrane opening (apertura de la membrana de Bruch). μm ; RNFL: retinal nerve fiber layer (capa de fibras nerviosas de la retina). μm ; NT: número de tratamientos; ENDO: recuento de células endoteliales; VFI: visual field index (índice de campo visual); DM: desviación media, dB; VFQ: visual function questionnaire (cuestionario de calidad visual)]

* En las columnas "Control" e "Intervención" se indican los porcentajes. La columna "p-valor" indica el p-valor del test de Fisher. Para las demás variables, las cifras correspondientes son la mediana (1er cuartil, 3er cuartil) y el p-valor del test WMW.

La Tabla 13 muestra resúmenes de las variables que caracterizan el estado visual de los pacientes a los 12 meses de la aleatorización en ambos grupos de tratamiento. En la Tabla 13 también se pueden observar las mediciones expresadas en términos de cambio con respecto a la línea de base.

Tabla 8: Comparación de las variables del estado visual entre los grupos de tratamiento a los 12 meses
Tabla propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Comparación de las variables del estado visual entre los grupos de tratamiento a los 12 meses.				
Variable	12 meses*		Cambio desde 0 a 12 meses **	
	Control	Intervención	Control	Intervención
PIO	15.0 (14.0, 19.0)	16.0 (14.5, 16.8)	15.0 (8.8, 16.0) [6.0; 20.0]	11.0 (9.3, 16.5) [9.0; 19.5]
MAVC	0.50 (0.43, 0.58)	1.00 (0.93, 1.00)	0.15 (0.10, 0.20) [0.10; 0.30]	-0.45 (-0.50, -0.33) [-0.50; -0.20]
BMO	263.5 (237.0, 302.8)	273.0 (247.8, 305.0)	12.5 (7.8, 17.3) [7.0; 19.0]	8.5 (-8.0, 14.5) [-30.0; 85.0]
RNFL	89.5 (85.0, 91.8)	87.0 (78.8, 96.0)	3.5 (1.5, 4.0) [-5.0; 8.0]	3.5 (-0.8, 7.0) [-3.0; 8.0]
NT	1.0 (1.0, 1.8)	0.0 (0.0, 0.8)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (1.0, 1.0)
ENDO	2252.5 (2152.8, 2537.5)	2171.0 (1996.8, 2309.3)	66.5 (30.5, 121.2) [-19.0; 637.0]	168.5 (82.3, 224.8) [10.0; 325.0]
VFI	93.0 (91.5, 93.0)	90.5 (88.9, 95.5)	2.0 (0.3, 3.0) [-1.0; 32.0]	-3.0 (-5.5, 4.8) [-7.0; 21.0]
MD	-4.77 (-6.11, -3.56)	-3.48 (-3.81, -2.57)	1.27 (0.70, 1.48) [-0.90; 6.97]	-2.12 (-3.63, -0.30) [-4.16; 3.92]
VFQ-39	89.2 (81.8, 95.7)	95.8 (86.0, 96.9)	-0.5 (-2.7, 4.2) [-4.5; 13.5]	-7.4 (-11.7, -7.0) [-20.1; -2.4]
[PIO: presión intraocular, mmHg; MAVC: mejor agudeza visual corregida. Líneas de Snellen; BMO: Bruch's membrane opening, µm; RNFL: retinal nerve fiber layer, µm; NT: número de tratamientos; ENDO: recuento células endoteliales; VFI: visual field index; MD: median deviation, dB; VFQ: visual function questionnaire]				
* Mediana (1er cuartil, 3er cuartil) de las mediciones a los 12 meses.				
** Mediana (1er cuartil, 3er cuartil) de las diferencias calculadas restando las mediciones a los 12 meses de las mediciones basales. Entre corchetes, se ofrece un intervalo de confianza del 95% para la mediana de las diferencias (para la TN se omite, debido a la extrema discreción de los datos). La última columna recoge los valores p de la prueba WMW.				

5.3.1 Variable principal

La Figura 27 ilustra el perfil temporal de la PIO al inicio y a los 4, 8 y 12 meses según tratamiento. La mediana de la PIO disminuyó tanto en el grupo de control como en el de intervención, de 29,5 mmHg al inicio a 15,0 mmHg y 16,0 mmHg a los 12 meses, respectivamente (IC 95% para la mediana del cambio respecto al inicio [6; 20] y [9; 19,5], para los grupos de control e intervención, respectivamente). Al nivel de significación de 0,05, no se encontró ningún cambio de localización en la distribución del cambio de la PIO entre los brazos de tratamiento (p-valor = 0,893).

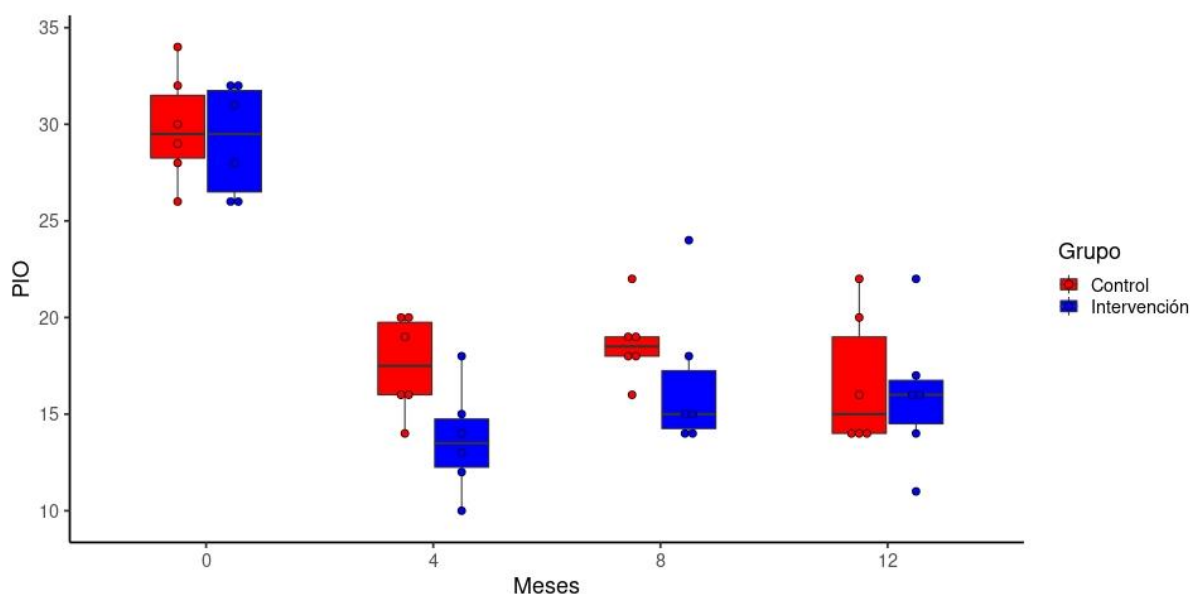


Figura 27: Diagrama combinado de cajas y puntos de la PIO según tiempo y grupo de tratamiento.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

5.3.2 Variables secundarias

Para la MAVC, el perfil temporal al inicio y a los 4, 8 y 12 meses por tratamiento se muestra en la Figura 28 mediante un gráfico de cajas (y puntos) agrupados. La mediana de la MAVC disminuyó en el tratamiento médico estándar de 0,65 al inicio a 0,5 a los 12 meses (IC del 95% para la mediana del cambio: [0,1; 0,3]), mientras que mejoró en el brazo de cirugía de 0,5 a 1 (IC 95% para la mediana del cambio: [-0,5; -0,2]).

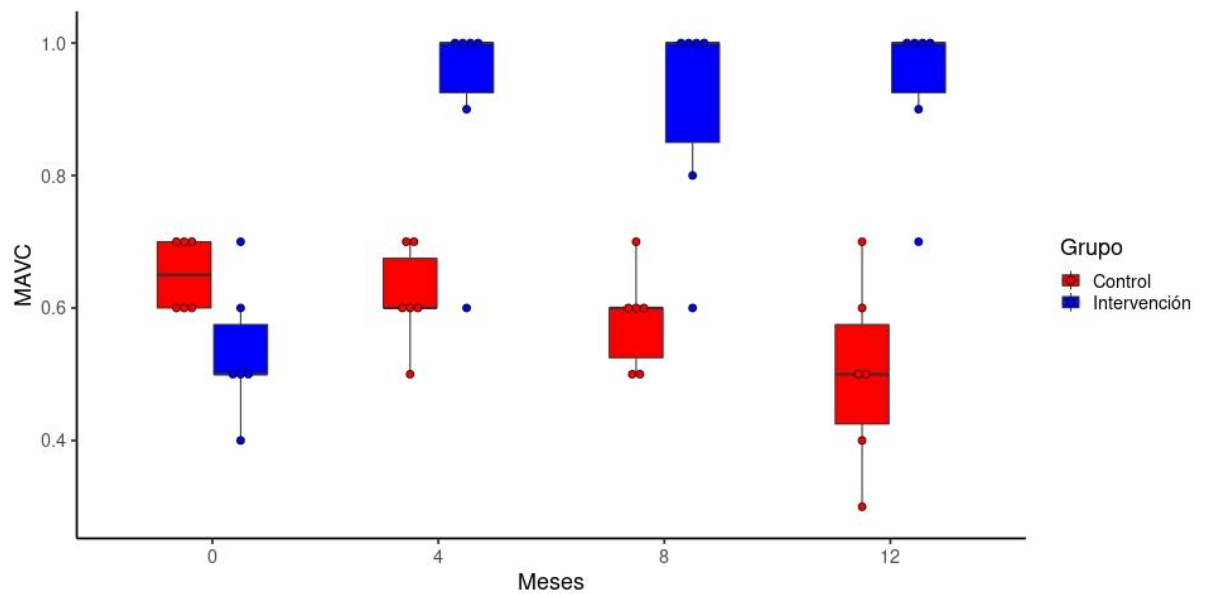


Figura 28: Diagrama combinado de cajas y puntos de la MAVC según tiempo y grupo de tratamiento.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

La evolución del número de tratamientos hipotensores (NT) a lo largo del tiempo se muestra con el gráfico de barras condicional que aparece en la Figura 29. La mediana de NT se mantuvo estable en el grupo de control, pero en el grupo de extracción del cristalino se redujo de 1,5 al inicio a 0 a los 12 meses (no se ofrece un IC del 95% para la mediana del cambio, porque la técnica no puede aplicarse de forma fiable debido al carácter extremadamente discreto de los datos).

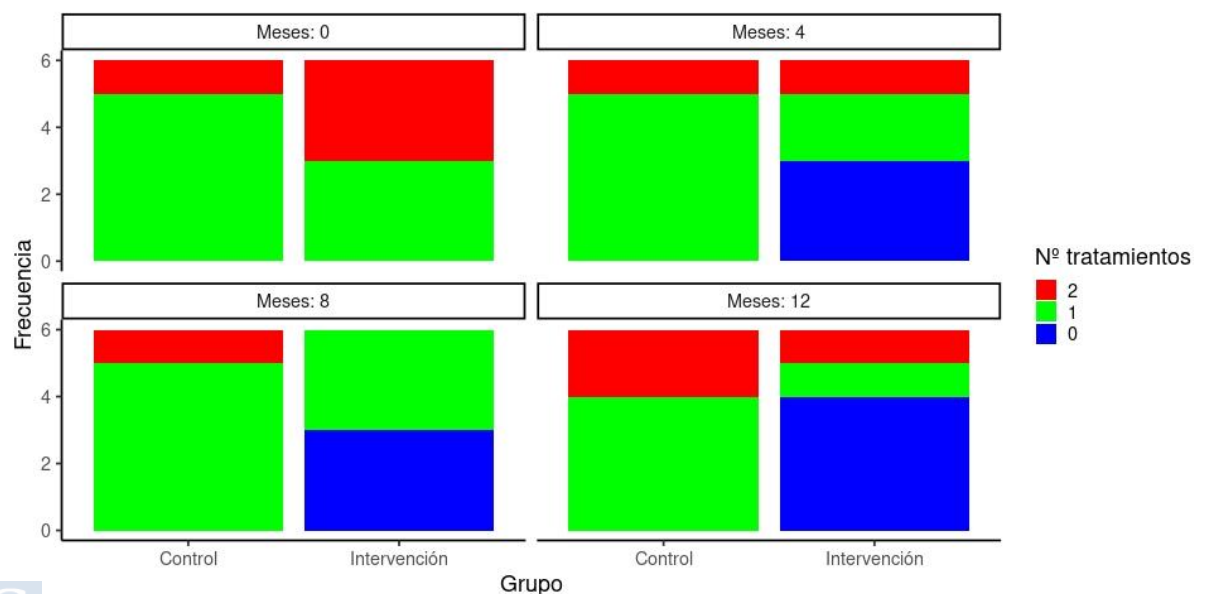


Figura 29: Diagrama de barras del NT según tiempo y grupo de tratamiento.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

En cuanto al cuestionario VFQ-39, la Figura 30 muestra diagramas de caja (y de puntos) de las puntuaciones por tiempo y grupo de tratamiento. La mediana de la puntuación del VQF-39 mostró un empeoramiento del estado visual de los pacientes tratados con la terapia estándar, disminuyendo de 90,2 en la línea de base a 89,2 en la visita final (IC 95% para la mediana del cambio: [-4,5; 13,5]). Por el contrario, mostró una mejora en el grupo de cirugía, aumentando de 83,4 a 95,8 (IC 95% para el cambio mediano: [-20,1; -2,4]).

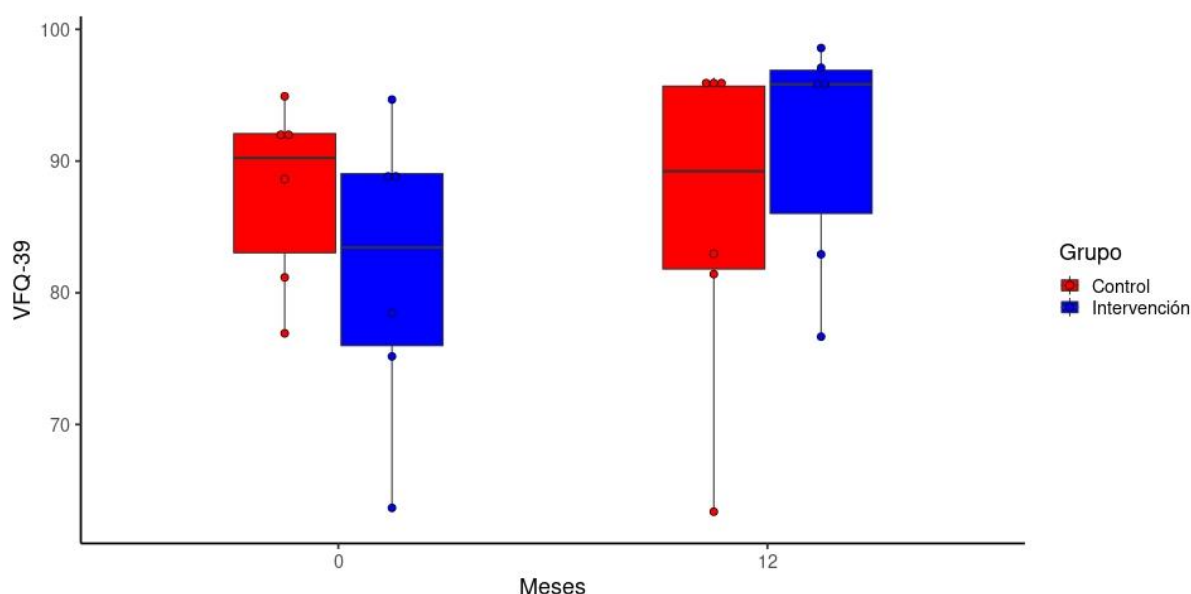


Figura 30: Diagrama combinado de cajas y puntos del VFQ-39 según tiempo y grupo de tratamiento.

Figura propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

Para todos los valores de MAVC, NT y VQF-39, la distribución del cambio desde el inicio hasta los 12 meses mostró un cambio significativo entre los grupos de tratamiento al nivel de significación 0,05 (p-valor = 0,002, 0,013 y 0,009, respectivamente). Por otra parte, al mismo nivel de significación, no se encontraron diferencias entre los grupos para ninguno de los demás resultados secundarios (parámetros de la OCT, índice de campo visual y desviación media y recuento de células endoteliales). En la Tabla 13, se pueden encontrar los IC 95% para la mediana de cambio de estas variables entre las visitas, tanto para los grupos de control como de intervención.

5.3.3 Complicaciones

No se produjeron acontecimientos adversos en ninguno de los dos brazos del ensayo. No se produjeron complicaciones durante la cirugía de cataratas. Ningún paciente necesitó una cirugía de glaucoma adicional durante el periodo de seguimiento del estudio.

6. DISCUSIÓN

El glaucoma pseudoexfoliativo constituye un reto terapéutico en la oftalmología. Los resultados de cada uno de los estudios derivados de la presente tesis han sido publicados y recogidos en artículos de la revista Eye, enfatizando la considerable necesidad de mejorar la calidad de la evidencia científica sobre el GPXF y en concreto, abriendo la puerta a la posibilidad de valorar la extracción del cristalino como un tratamiento prometedor para este síndrome.

El proyecto de esta tesis pretende demostrar, primeramente, que no hay a día de hoy ningún tratamiento que haya demostrado una certera eficacia en el GPXF, al menos procedente de ensayos clínicos aleatorizados o de estudios de elevada potencia muestral. En segundo lugar, que los expertos en glaucoma en España y fuera de nuestras fronteras, hacen uso de la facoemulsificación como tratamiento hipotensor en el GPXF, indican la cirugía de catarata de forma más temprana que en otros casos de glaucoma y estarían dispuestos a realizarla de forma precoz si existe un estudio que avale su aplicación. Y en último lugar, bajo un diseño metodológico adecuado, el estudio piloto ha demostrado que parece razonable considerar la extracción del cristalino como una alternativa viable y eficaz para esta entidad, preparando el camino para la creación de un estudio de mayor potencia, siguiendo la metodología que nosotros hemos aplicado.

Los artículos derivados de esta investigación subrayan que no existe evidencia científica de calidad que permita determinar cuáles son los tratamientos e intervenciones más adecuados para el GPXF y esta carencia genera un impacto negativo en la práctica clínica diaria. Esto es importante en poblaciones con elevada frecuencia de pseudoexfoliación y GPXF como Galicia, donde nos vemos especialmente desorientados a la hora de aplicar el algoritmo de tratamiento más adecuado para nuestros pacientes. Resulta indudable, tras los resultados de esta revisión, que es imprescindible que se realice más investigación de calidad para el GPXF, para desarrollar tratamientos con un mayor enfoque etiopatogénico.

A pesar de una búsqueda bibliográfica sistemática sobre las todas las intervenciones quirúrgicas o láser en el GPXF, sorprendentemente sólo disponemos de seis ECA relativamente pequeños para fundamentar la toma de decisiones clínicas. La mayoría de los estudios analizados para esta revisión que incluían pacientes con varios tipos de glaucoma no proporcionaban resultados separados para este subgrupo con GPXF. Al contrario que la evidencia presente para los GPAA, para el que existen numerosos ECA que nos informan de las variables técnicas y procedimientos, su eficacia y seguridad, para el GPXF sigue siendo demasiado incierto el manejo intervencionista que debemos plantearnos. Asumir los resultados de los estudios sobre población con glaucoma primario para ser aplicables a glaucomas secundarios parece cuestionable si buscamos, principalmente, mejorar el manejo desde una perspectiva fisiopatológica en la procura de tratar la enfermedad desde su origen. Los datos disponibles sobre ECA en la población con GPXF son por tanto demasiado escasos, por lo que, en el futuro, necesitaremos más investigaciones que nos ayuden a comprender su tratamiento óptimo.

Pudimos metaanalizar solamente los datos de dos ensayos. No hubo pruebas de ningún beneficio de la combinación de aspiración trabecular y facoemulsificación en comparación con la facoemulsificación sola en lo que respecta a la PIO, la agudeza visual y el número de medicamentos postoperatorios. Se informaron pocos efectos adversos, pero parecieron más frecuentes en el brazo de aspiración trabecular. En cuanto a los ensayos que no fueron metaanalizados, no hubo diferencias entre las intervenciones en cuanto a la PIO, la MAVC y el número de medicamentos postoperatorios.

Se observaron sesgos metodológicos en los seis ensayos. Sólo un estudio (37) especificó la generación de la secuencia aleatoria, pero ninguno informó del ocultamiento de la asignación. Dos ensayos no informaron de ningún enmascaramiento de los investigadores y cuatro ensayos no estaban registrados y no tenían un protocolo publicado. Ninguno de los 6 estudios presentó participantes enmascarados. Las exclusiones después de la aleatorización en el estudio Bagli (37) también conllevan un alto riesgo de sesgo.

Hemos confirmado que en la actualidad no se dispone de suficiente información sobre la eficacia comparativa para ayudar a informar a los médicos y a los pacientes. Los estudios son en su mayoría retrospectivos, y los pocos ensayos clínicos encontrados tienen un tamaño de muestra pequeño con gran incertidumbre en los resultados, y un seguimiento relativamente corto. No se encontraron otras revisiones sistemáticas publicadas sobre el glaucoma pseudoexfoliativo y ninguno de los estudios revisados incluyó datos sobre la progresión de la enfermedad o la calidad de vida.

Paralelamente, la encuesta reveló un acuerdo consistente entre los especialistas en glaucoma sobre la importancia de una cirugía temprana de catarata en pacientes con PXF para evitar posibles complicaciones debido a su debilidad zonular y a la escasa dilatación pupilar. Es importante destacar que debe ser un factor a tener en cuenta en los pacientes con glaucoma y PXF, ya que una catarata con limitación visual no avanzada podría beneficiarse de un mejor control de la PIO en fases más tempranas del curso de la enfermedad. La cirugía temprana de cataratas es una opción factible y es por tanto elegida por muchos cirujanos para mejorar el control de la PIO y mejorar la calidad visual y de vida de sus pacientes. La mayoría de los encuestados estarían dispuestos a participar en un estudio multicéntrico que evaluara la eficacia de la extracción temprana del cristalino para el control de la PIO en pacientes con GPXF sin catarata. Sólo un pequeño porcentaje no se sentiría atraído por esta idea, independientemente de cualquier otro factor como el apoyo financiero. Esto nos muestra que los especialistas en glaucoma están relativamente convencidos de que es una posible opción de tratamiento para sus pacientes.

La PXF es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma. La prevalencia del GPXF es menor que la del GPAA y es muy variable según la zona geográfica. A pesar de ello, nuestros encuestados, glaucomatólogos que trabajan en múltiples localidades, respondieron de forma muy uniforme a la pregunta sobre la frecuencia de la PXF en su clínica diaria, siendo muy común ver a varios pacientes con este síndrome cada semana. Este es un tema de considerable relevancia ya que apenas existen estudios clínicos basados en pacientes con GPXF, pero vemos que es muy común encontrar este tipo de glaucoma entre nuestros pacientes y necesitamos averiguar su mejor manejo.

Nuestro estudio piloto ha sentado las bases para la realización de un ECA definitivo sobre la extracción del cristalino en pacientes con GPXF. Este estudio piloto de viabilidad proporciona una confirmación preliminar de que el tratamiento sería factible, aunque siguen existiendo algunos retos.

Nuestros datos indican que la cirugía temprana de catarata es un procedimiento eficaz que disminuye la PIO a los 12 meses, consiguiendo una reducción significativa del número de fármacos hipotensores (el 66% se mantuvo sin ningún tratamiento tópico tras la intervención). Al igual que en estudios anteriores, en pacientes con GPXF leve o moderado controlados con 1 o 2 medicamentos, la facoemulsificación ha dado lugar a una disminución moderada de la PIO (20%) y del número de medicamentos necesarios después de la cirugía (35%)(238). Esta reducción de la PIO parece mantenerse en el tiempo, incluso 7 años después de la cirugía de cataratas (247). En un estudio muy reciente, los resultados de la facoemulsificación sola son comparables en cuanto a la disminución de la PIO frente a la viscocanalostomía en pacientes con GPXF de leve a moderada (326).

No se han hallado referencias en la literatura sobre la mejor agudeza visual corregida (MAVC) pre-quirúrgica en pacientes sometidos a la facoemulsificación con síndrome de PXF como indicación de cirugía. Dicha indicación se basa en la presencia de una catarata quirúrgica sin determinar ningún límite de agudeza visual. Los casos incluidos en el estudio son pacientes que presentan cataratas, con edades superiores a 60 años y presencia de PXF, con glaucoma o hipertensión ocular, en los que se ha limitado la MAVC en 0.4, en la escala de Snellen, con el fin de no reclutar cataratas maduras y con ello reducir las posibles complicaciones intra y post-operatorias, y evaluar la extracción temprana del cristalino.

La edad media de los pacientes incluidos en el ensayo fue de 77 años (72.3-82.5), la cual puede parecer elevada hablando de cataratas incipientes, pero fue influida por nuestros criterios de inclusión que utilizaron un punto de corte para la agudeza visual. La indicación de la cirugía de cataratas en la práctica clínica es individualizada y suele basarse en la presencia de síntomas y limitaciones visuales, sin ningún criterio fijo de agudeza visual. Los participantes inscritos en nuestro estudio piloto tenían cataratas incipientes o moderadas, pero estaban dispuestos a aplazar la cirugía. En realidad, algunos pacientes que tenían una visión reducida debido a la catarata incipiente y cumplían otros criterios de inclusión se negaron a participar en el estudio porque estaban asintomáticos y no consideraban la posibilidad de operarse. En nuestro estudio, se utilizó una MAVC entre 0,4 y 0,7 en la escala de Snellen, evitando las cataratas densas. En un futuro ECA será interesante dirigirse a pacientes con un estadio más temprano de opacidad del cristalino y mejor agudeza visual. Sin embargo, la posibilidad de incluir a pacientes con cristalino transparente y buena visión planteará retos clínicos y éticos que habrá que abordar.

El seguimiento de los pacientes de este estudio piloto se ha correspondido con la práctica clínica habitual, a excepción del cuestionario de calidad visual. El resto de las mediciones y consultas forman parte de la exploración habitual en los pacientes con glaucoma, por lo que no ha supuesto un agravante en tiempo ni en calidad asistencial en relación con los pacientes y su patología.

Por otra parte, incluimos una evaluación de calidad visual entre los casos y los controles, reclutamos pacientes “naive” para evitar efectos de “lavado” o “wash-out” que puedan enmascarar los resultados, y aleatorizamos con un grupo control con tratamiento estándar, todo ello para dar respuesta a las múltiples cuestiones no resueltas sobre la intervención de cataratas en este grupo concreto de pacientes, como ha sido señalado en previos metaanálisis (252), y poder servir de guía para la realización de un ECA de mayor tamaño y mayor duración que dé solución a todos los interrogantes planteados.

El tamaño de la muestra fue menor de lo esperado y el reclutamiento se interrumpió debido a la pandemia de COVID. De 19 pacientes elegibles, se incluyeron 12, logrando una tasa de reclutamiento superior al 50% (65%). El motivo más frecuente para rechazar la participación

fue la negativa a la cirugía, dadas las insuficientes limitaciones visuales que presentaban. Esto fue sorprendente teniendo en cuenta que los pacientes tenían cataratas y algún grado de disminución de visión. En comparación con otros ensayos pilotos publicados sobre glaucoma, encontramos artículos con pequeños tamaños muestrales similares al nuestro (327-329), pero siendo la mayoría de estos ensayos de carácter retrospectivo (327, 328, 330).

Dado que el estudio se ha planificado y realizado sólo como un estudio piloto de viabilidad, el tamaño de la muestra se ha visto determinado por la limitada disponibilidad de pacientes elegibles y finalmente por el inicio de la pandemia en los últimos meses de reclutamiento, pero no por la aplicación de cálculos formales del tamaño de la muestra. No obstante, se han realizado simulaciones de Montecarlo (10.000 réplicas) para conocer la potencia del estudio. Dado que la PIO se gestiona clínicamente durante el estudio cambiando el tratamiento, nos hemos centrado en la potencia para detectar cambios en el NT. El cambio en el NT se ha modelado como una distribución multinomial con el parámetro $p = (p_{-2} \ p_{-1} \ p_0 \ p_1 \ p_2)$, donde, para $i = -2, \dots, 2$, p_i es la probabilidad de tener un cambio en NT igual a i . Con una tasa de error de tipo I del 5%, simulando muestras de tamaño $n = -6$ con $p_C = (0 \ 1 \ 0,4 \ 0,5 \ 0 \ 0)$ para el grupo de control y $p_I = (0 \ 0 \ 0,5 \ 0,4 \ 0 \ 1)$ para el grupo de intervención, la prueba WMW tiene una potencia empírica del 81% para detectar el cambio. Como ejemplos adicionales, para $p_C = (0 \ 1 \ 0,3 \ 0,6 \ 0 \ 0)$ y $p_I = (0 \ 0 \ 0,6 \ 0,3 \ 0 \ 1)$ la potencia disminuye al 57%, y para $p_C = (0 \ 1 \ 0,2 \ 0,7 \ 0 \ 0)$ y $p_I = (0 \ 0 \ 0,7 \ 0,2 \ 0 \ 1)$ a sólo el 29%.

Entre las cuestiones ético-legales, por tratarse del primer ensayo clínico aleatorizado en pacientes con PXF para estudiar el efecto hipotensor de la extracción temprana del cristalino, cabría destacar que la cirugía de catarata en pacientes con PXF es un procedimiento con mayores tasas de complicaciones (133) debido a su diámetro pupilar menor y su mayor debilidad zonular. En este caso, una cirugía de cristalino realizada de una manera más temprana (evitando cataratas maduras o hipermaduras y/o con dilataciones escasas) podría reducir las posibles complicaciones intra y post operatorias. Se ha reportado que los casos con mayor incidencia de complicaciones, tales como desinserción zonular, rotura de capsula posterior o dilatación pupilar insuficiente, son en aquellos pacientes que presentan signos de debilidad zonular (225) por lo que este tipo de pacientes quedaron excluidos indudablemente con el fin de evitar las posibles complicaciones relativas a la cirugía.

Por otro lado, los pacientes con estadíos avanzados de GPXF se excluyeron del estudio debido a la incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad de esta intervención. Debemos enfatizar que los resultados de este piloto son sólo aplicables a pacientes hipertensos o glaucomas leves a moderados, por el incierto resultado en los casos más complejos. Al mismo tiempo, en un futuro ensayo será útil estratificar la población según la gravedad de la enfermedad y el nivel de PIO.

En nuestra pequeña muestra, no hemos encontrado ningún acontecimiento adverso relacionado con la cirugía ni un menor recuento de células endoteliales tras la intervención. Sin embargo, aunque en nuestro estudio piloto no se produjeron acontecimientos adversos graves, reconocemos que nuestro estudio, e incluso un ensayo aleatorio con elevado número de pacientes, puede no tener la potencia suficiente para cuantificar la incidencia de complicaciones graves poco frecuentes. Además, muchas de las complicaciones pueden ser tardías y requerirían un seguimiento más largo que un año para ser observadas y un mayor tamaño de la muestra.

En referencia a las complicaciones postoperatorias tardías, la dislocación del complejo saco-LIO es la más frecuente. No obstante, como se describe en el metaanálisis de Vázquez-Ferreiro et al (132) no existe una mayor incidencia de subluxaciones relacionada con el tiempo transcurrido tras la cirugía (intervalo medio 5.5-8.5 años) aunque sí se encontró una mayor

incidencia de subluxaciones en pacientes operados a una edad más tardía o con signos de debilidad zonular previa. Por lo tanto, la extracción temprana del cristalino en pacientes con PXF puede ser más segura y técnicamente menos difícil que en aquellos pacientes con PXF y cataratas más avanzadas, ya que se requiere menor potencia para la facoemulsificación, menor manipulación durante la cirugía además de menor inflamación postquirúrgica.

En concordancia con nuestra hipótesis, recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo sobre lensectomía precoz en pacientes con PXF (331) en el que se demuestra que los pacientes con afección unilateral, y por lo tanto en un estadio más temprano de la enfermedad, fueron los más beneficiados en términos de disminución de PIO y, por el contrario, los pacientes con afectación bilateral fueron los que más complicaciones sufrieron. Consecuentemente, este estudio apoya la teoría de que los pacientes con cataratas incipientes y menos afectación por la PXF son los más favorecidos en cuanto a seguridad y eficacia hipotensora de la facoemulsificación.

Dentro del marco de las complicaciones secundarias a la PXF, también se ha publicado un estudio prospectivo (332) en el que se analiza el daño endotelial secundario a la cirugía de cataratas en pacientes pseudoexfoliativos en comparación con un grupo de control sin PXF. Los resultados muestran que no hay diferencias significativas a los 2 años entre los grupos en la pérdida de células endoteliales de la córnea. Estudios previos (333-335) habían mostrado resultados variables, pero podrían haber estado sesgados, ya que los ojos con PXF tienen cataratas más densas en el momento de la cirugía que los ojos de control. Estos resultados deberían animarnos a realizar antes la facoemulsificación teniendo en cuenta que la extracción del cristalino es beneficiosa para evitar ciertas complicaciones que pueden estar presentes en las últimas fases, y sabiendo que además no supone un daño adicional como solíamos especular previamente.

Como último paso del análisis del estudio piloto, la evaluación ADePT ayuda a la decisión de llevar a cabo el ensayo definitivo. Se exploraron las posibles cuestiones metodológicas del futuro estudio, recogidas en la siguiente tabla (Tabla 14):

Tabla 9: Resumen de los resultados en relación con las 14 cuestiones metodológicas (ADePT) para la investigación de viabilidad.

Tabla propiedad del autor, y con permiso de la editorial Springer Nature, ver anexo 1

CUESTIONES METODOLÓGICAS	HALLAZGOS	PRUEBAS
¿Permitió el estudio de viabilidad/piloto calcular el tamaño de la muestra para el ensayo principal?	No se han realizado cálculos de tamaño muestral para el estudio definitivo.	Se dispone de los datos necesarios para su cálculo en un estudio futuro.
¿Qué factores influyeron en la elegibilidad y qué proporción de las personas contactadas fueron elegibles?	La tasa de rechazo fue del 37%, principalmente, por negativa de los pacientes a la cirugía.	12 de 19 pacientes aceptaron participar en el estudio.
¿Tuvo éxito el reclutamiento?	El reclutamiento fue más corto de lo esperado a causa del COVID. No se alcanzaron las cifras esperadas de reclutamiento.	Los pacientes candidatos estaban dispuestos a la participación en el ensayo, pero el número de pacientes elegibles fue menor del esperado por los estrictos criterios de inclusión.
¿Consintieron los participantes elegibles?	Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito.	Todos los participantes, en la segunda consulta y tras un período de reflexión, aceptaron participar en el ensayo y dieron su consentimiento por escrito.
¿Se aleatorizó correctamente a los participantes y la aleatorización produjo igualdad en los grupos?	La aleatorización se llevó a cabo satisfactoriamente.	Grupos de mismo tamaño y muestras de características sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.
¿Fueron adecuados los procedimientos de cegamiento?	Cuando fueron utilizados, funcionaron bien.	Cegamiento para la medición de la variable principal con un segundo observador.
¿Se adhirieron los participantes a la intervención?	La adherencia al tratamiento fue buena.	Todos los participantes cumplieron tratamiento hasta el final del estudio.
¿La intervención fue aceptable para los participantes?	En general la aceptación fue muy buena, con una tasa de rechazo aceptable, a pesar de que algunos pacientes no deseaban ser intervenidos ya que subjetivamente	7 pacientes decidieron rechazar el estudio previo a la aleatorización.

	presentaban buen estado de salud visual.	
¿Se pudieron calcular los costes y la duración de la intervención?	No fue calculado en este estudio.	
¿Se completaron las evaluaciones de los resultados?	Si.	Se obtuvieron resultados de todas las variables a estudio y todos los participantes completaron las encuestas de calidad visual.
¿Se midieron los resultados más apropiados?	Si.	La principal cuestión de interés es la PIO, aunque las demás variables de utilidad también fueron incluidas.
¿La retención en el estudio fue buena?	Si.	100% pacientes completaron el estudio.
¿Se evaluó la logística de realizar un ensayo multicéntrico?	El reclutamiento fue desigual según los centros.	Los pacientes naïve sin tratamiento son difíciles de reclutar en una consulta de glaucoma. Requieren de la derivación de consultas de carácter general o primeras consultas.
¿Funcionaron conjuntamente todos los componentes del protocolo?	Si.	No se detectaron dificultades, por parte de los investigadores, para poner en práctica el protocolo. Consultas muy similares a la práctica habitual.

Tras evaluar el procedimiento ADePT y valorando todos los componentes del estudio, se identificaron 3 problemas de tipo A, que afectan solo al estudio, pero no comprometen los resultados en el mundo real. En primer lugar, no se han realizado cálculos de tamaño muestral con los resultados del estudio, por lo que el ensayo definitivo debería tenerlo en cuenta y ajustar sus expectativas y necesidades tras realizar estas mediciones. En segundo lugar, el reclutamiento fue menor del esperado, aunque alterado, en parte, por el COVID-19. Para lograr los objetivos marcados, se requeriría un tiempo más prolongado para tratar de alcanzar las cifras esperadas. Es conveniente tener en cuenta, además, la logística de cada hospital a la hora de tener acceso a este tipo de pacientes, ya que la dificultad de reclutamiento radica en que al tratarse de individuos *de novo* no son pacientes de las consultas rutinarias de glaucoma y, por lo tanto, es preciso que sean referidos desde otro tipo de consultas. Sería conveniente que otros oftalmólogos asistenciales participasen como reclutadores para el estudio. En último lugar, si bien es cierto que no era objetivo del estudio, debe señalarse la importancia de estimar los costes de las intervenciones realizadas en este piloto para argumentar desde una perspectiva más eficiente los resultados de la hipótesis planteada.

Desde una perspectiva más general, podríamos resumir que el algoritmo de tratamiento para el GPXF no difiere del enfoque de tratamiento del GPAA. Desgraciadamente, esta perspectiva no ha sido diseñada específicamente para el GPXF, teniendo en cuenta las características clínicas de la enfermedad ni su respuesta al tratamiento no comparable al GPAA. Lo más acertado sería plantear una terapia dirigida para abordar el tratamiento de la enfermedad de la forma más específica posible, tratando de centrarse en su etiología más allá de los factores de riesgo, como es la PIO. Pero esto, hoy en día, todavía no resulta posible y el énfasis de las terapias vigentes sigue siendo la disminución de la PIO. Conceptualmente, en los glaucomas secundarios debería tenerse más en cuenta la fisiopatología, pues el factor desencadenante es conocido y los tratamientos deberían orientarse concretamente a suprimir dicho factor.

Aunque existen múltiples estudios retrospectivos y publicaciones que justifican nuestras prácticas clínicas en relación a este tema, no disponemos de evidencia científica de calidad con ensayos clínicos aleatorizados que confirmen lo que estudios previos han marcado como tendencia. La facoemulsificación en ojos con GPXF puede ser considerada para el tratamiento de la PIO en pacientes con una catarata visualmente significativa, pero no debemos recomendar ningún procedimiento quirúrgico sobre otro ya que hay otros factores que pueden influir como la pérdida de campo visual, el daño del nervio óptico, la edad o la PIO objetivo que determinarán la decisión final. Por ello, necesitaríamos más ensayos clínicos que nos ayuden a dilucidar la mejor opción quirúrgica para nuestros pacientes con GPXF.

La facoemulsificación ha ido ganando adeptos de forma constante en las últimas décadas como tratamiento para reducir la PIO, ya sea como procedimiento aislado o combinado con otras cirugías de glaucoma, como las técnicas MIGS o las cirugías filtrantes. En una encuesta de 2017 de la Sociedad Americana de Glaucoma sobre las Preferencias de Práctica para la Cirugía de Glaucoma (336), una de las preguntas sobre el abordaje preferido para un paciente con GPAA sin cirugía de glaucoma previa y con una catarata visualmente significativa, los cirujanos eligieron realizar la cirugía de catarata en el $44\% \pm 32\%$ de los pacientes, por encima de otras opciones posibles como la cirugía combinada con trabeculectomía, la cirugía de glaucoma mínimamente invasiva o los dispositivos de drenaje de glaucoma.

Se ha descrito en múltiples publicaciones que el único factor pronóstico fundamental para predecir un mayor descenso de la PIO es un mayor nivel de presión intraocular preoperatoria (247, 255, 337). Es una de las razones por las que posiblemente en los casos de GPXF podamos encontrar un mayor descenso de la PIO a largo plazo que en el GPAA, ya que su PIO basal suele ser mucho más elevada que en otros tipos de glaucoma. Aunque la PIO suele aumentar en el primer día del postoperatorio, la variabilidad temprana de la PIO tras la cirugía de cataratas no se ha asociado a consecuencias clínicas (338).

La razón de la reducción de la PIO tras la facoemulsificación sigue siendo especulativa. Hay muchos mecanismos posibles que se han expuesto como los siguientes: la reducción de la secreción de humor acuoso como resultado de la inflamación inducida por la cirugía; la reducción de la resistencia al humor acuoso gracias al elevado flujo de líquido durante la cirugía de cataratas que obliga al líquido a atravesar la malla trabecular hacia el canal de Schlemm y las venas episclerales; o la disminución de la secreción de humor acuoso debido al desplazamiento hacia delante del cuerpo ciliar producido por la cápsula contraída postoperatoriamente. Aunque las teorías descritas parecen razonables, todavía no hay pruebas experimentales que las respalden (337, 339). En el síndrome de PXF, podrían existir otros factores adyuvantes, que expliquen el descenso adicional que hallamos tras la cirugía de catarata en estos pacientes. Entre ellos, el cristalino y concretamente su epitelio, es uno de los puntos de

producción de material PXF. Su extracción podría suponer una reducción de su producción y por tanto de su depósito en múltiples estructuras como el trabeculum o la zónula, y con ello enlentecer el deterioro producido por su acumulación. Además, hoy en día se ha demostrado que tratamientos como la SLT son muy efectivos como terapia inicial en el glaucoma (268), ya que recuperan la funcionalidad de la malla trabecular cuando aún no se encuentra completamente deteriorada. En nuestra hipótesis, el lavado del material pseudoexfoliativo sobre la malla trabecular también podría tener un efecto similar, siempre y cuando el tejido aun permanezca viable. Por ello, la extracción temprana podría jugar un papel más crucial que la facoemulsificación en estadios más avanzados de la catarata.

Incluso desde una perspectiva económica y de salud pública, la extracción temprana de la catarata podría ser coste efectiva, si con ello conseguimos disminuir las complicaciones a corto y largo plazo, y más aún, si al mismo tiempo conlleva un descenso de la incidencia de GPXF en nuestro medio. Es una intervención casi inevitable en este grupo de población durante el trascurso de la enfermedad, simplemente variando el tiempo en su aplicación podríamos conseguir grandes beneficios en términos de salud individual y colectiva. Pero determinar todos estos efectos requiere de grandes estudios que puedan dar respuesta a las hipótesis planteadas en esta tesis, de ahí la importancia del estudio piloto aquí presentado, que sienta las bases para desarrollar un proyecto de notable envergadura científica.

De todas formas, a pesar de que existen múltiples estudios retrospectivos que demuestran el descenso de la PIO tras la facoemulsificación, las guías clínicas y protocolos no pueden apoyarse en este tipo de estudios, y nuestra práctica no debe de estar dirigida por los resultados de este tipo de estudios. Es de vital importancia que se promueva la realización de ensayos de metodología sólida, para poder cambiar nuestras pautas de actuación. Se reclama, desde la comunidad científica, que se incentive el desarrollo de estudios y revisiones sistemáticas de mejor calidad, pues los estándares actuales son todavía muy cuestionables.

Cabe considerar, por otra parte, que existe una categoría emergente de cirugías, las técnicas MIGS, con un perfil de seguridad relativamente bueno, que puede combinarse con todas las cirugías de cataratas en los casos de glaucoma leve a moderado, pero hoy en día todavía no hay evidencias de eficacia a largo plazo, ni existen estudios basados en GPXF. Ahora bien, además de la eficacia, las MIGS suponen un mayor riesgo de complicaciones, de formación del cirujano y de coste tanto para el paciente como para el sistema sanitario público. Pueden ser un futuro prometedor, pero por el momento se necesitan estudios en PXF para obtener resultados que recomienden su uso en este tipo de pacientes.

En resumen, nuestra revisión sistemática encontró varios ensayos que comparan las intervenciones láser y quirúrgicas utilizadas para el GPXF. Sin embargo, aún no hay pruebas suficientes para determinar si alguna técnica quirúrgica o láser en particular es superior a otra. El tamaño pequeño de la muestra y el alto riesgo de sesgo fueron comunes entre los ECAs incluidos. Además, dado que el GPXF presenta una patogenia diferente a la del GPAA, pero sobre todo una evolución más agresiva, sería necesario conocer qué tratamientos son más eficaces y seguros a la hora de enfocar el manejo de esta entidad. Este estudio proporciona una perspectiva de la práctica actual de la cirugía de cataratas en GPXF en varios países de Europa. Los profesionales del glaucoma son conscientes de que la facoemulsificación precoz en el GPXF sirve para controlar la PIO y reducir las posibles complicaciones, y estarán dispuestos a ofrecerla si existiesen pruebas de un gran ensayo clínico que respalden sus teorías. En el futuro, necesitaremos estudios adicionales que nos ayuden a comprender su manejo óptimo, especialmente en los casos de cataratas tempranas y glaucoma no avanzado, que representa uno

de nuestros mayores retos y para el que, como hemos visto, no existe un gran consenso en la actualidad.

En último lugar, como se menciona en la introducción, sabemos que los estudios de viabilidad son diseñados para planificar un estudio principal, a diferencia de los estudios piloto que sirven para saber si el protocolo preliminar funcionaría para un ensayo mayor. Pero, al mismo tiempo, son requisito, en muchas ocasiones imprescindible, para lograr financiación para la aprobación de un estudio definitivo. Así que, además de cumplir con su función metodológica, resultan indispensables para la conformidad de los comités de ética, quienes requieren de sus conclusiones para valorar la autorización de ensayos multicéntricos de gran alcance. A día de hoy, seguimos sin tener respuesta para esta incertidumbre y hemos visto que existe interés entre los profesionales del campo del glaucoma para resolverla.

Hasta donde sabemos, éste es el primer ECA que investiga la viabilidad y el efecto preliminar de la cirugía temprana de cataratas como tratamiento del GPXF, y, gracias a la publicación y los resultados de nuestro estudio, actualmente se está planificando y buscando financiación para el desarrollo de un ECA definitivo, en base a nuestro protocolo, para confirmar la hipótesis a estudio. Es importante resaltar la importancia de este tipo de trabajos, que de aquí en un futuro podrán ser la norma para la consecución de grandes ensayos que nos ayuden a resolver conflictos clínicos relevantes en el ámbito de la medicina.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

En su conjunto, la fortaleza de este trabajo la constituye propiamente su diseño, fundamentado en los pilares de la medicina basada en la evidencia. En primer lugar, planteamos una hipótesis y realizamos una búsqueda de evidencia científica en relación al tema en cuestión. En segundo lugar, verificamos que existe interés entre los profesionales tanto para resolverla como para participar en un ensayo que pudiese dar respuesta a este conflicto. Y, en tercer lugar, llevamos a cabo un estudio piloto para evaluar la viabilidad de un ECA definitivo que resuelva nuestra hipótesis inicial.

Desde la perspectiva de la calidad de la evidencia, hemos tratado de implementar todas las herramientas disponibles para evitar posibles sesgos y errores en el planteamiento. Empezando por la lista de la guía CONSORT (ANEXO 10) para la correcta realización de los ECAs y su mejor interpretación, así como la herramienta ADePT para identificar los posibles conflictos de nuestro estudio a la hora de aplicarlo en un estudio mayor en el mundo real. Con respecto a la revisión sistemática, cabe destacar la calidad metodológica de la revisión siguiendo las directrices de la guía PRISMA y la aplicación de la metodología GRADE en la evaluación de los estudios incluidos en la revisión. Los protocolos de ambos estudios fueron registrados prospectivamente, en el caso de la revisión sistemática en PROSPERO y el ensayo clínico en Clinicaltrials.com.

La principal fortaleza metodológica del estudio piloto es su diseño aleatorio, multicéntrico, prospectivo y la metodología rigurosa, con investigadores enmascarados que evalúan el resultado primario. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, obtuvimos resultados estadísticamente significativos en relación con la calidad de vida, el número de tratamientos y la MAVC, y confirmamos la eficacia de la intervención hasta los 12 meses. Además, este

estudio piloto servirá para calcular el tamaño de la muestra de un estudio más amplio que nos permitirá analizar la hipótesis en profundidad.

Las limitaciones del estudio son las siguientes. Primeramente, el tamaño muestral planificado en el protocolo de nuestro estudio piloto no se alcanzó, en parte debido a la pandemia de COVID. Sin embargo, consideramos que nuestro estudio ha podido responder a preguntas clave sobre la viabilidad de un ensayo definitivo de mayor envergadura y nos ha conferido datos importantes para calcular el tamaño de la muestra del estudio final y su potencial capacidad de reclutamiento.

Otra limitación de este estudio es la tasa de respuesta relativamente baja a la encuesta, inferior a la de otras encuestas en línea sobre el glaucoma en el Reino Unido (340), pero en común con otras encuestas en línea sobre las preferencias quirúrgicas en materia de glaucoma publicadas anteriormente (336). Según nuestro conocimiento, ésta es la primera encuesta de opinión sobre el glaucoma difundida y publicada entre los especialistas españoles en glaucoma. Por lo tanto, al haberse realizado en dos países diferentes y haber conseguido en general los mismos acuerdos, podemos obtener una buena representación del punto de vista de los expertos en diferentes lugares geográficos, lo que puede aportar más fuerza a nuestros resultados.

Finalmente, el último punto débil del estudio es que el cuestionario se ha creado para mejorar nuestra perspectiva basada en la práctica actual, pero es posible que la encuesta no haya abarcado todas las cuestiones, como los distintos estadios del glaucoma y otros procedimientos diferentes, ya que sólo pretendíamos dilucidar las cuestiones relativas a la cirugía de cataratas en estos casos.

7. CONCLUSIONES

1. La revisión sistemática y el metaanálisis demuestran que, según la calidad de la evidencia actual, no existen diferencias sobre la eficacia o seguridad entre las distintas técnicas quirúrgicas o láser para el GPXF y, por tanto, no es posible justificar el uso preferente de una intervención sobre otra en los pacientes con GPXF.
2. La encuesta a profesionales de glaucoma evidencia que se reconoce la facoemulsificación precoz como tratamiento hipotensor en el GPXF y están dispuestos a realizarla, por lo que existe demanda de obtener resultados procedentes de un amplio ensayo clínico que respalde sus expectativas.
3. El estudio piloto confirma que es viable la realización de un ensayo sobre la extracción temprana del cristalino en GPXF pues parece ser un tratamiento hipotensor eficaz, reduce el número de fármacos tras la cirugía y mejora la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Tarkkanen A, Kivela T, John G, Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(2):151-4.
2. Plateroti P, Plateroti AM, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G. Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma: A Review of the Literature with Updates on Surgical Management. *J Ophthalmol*. 2015;2015:370371.
3. Grzybowski A, Kanclerz P, Ritch R. The History of Exfoliation Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8(1):55-61.
4. Dvorak-Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol*. 1954;37(1):1-12.
5. Seland JH. Histopathology of the lens capsule in fibrilloglathia epitheliocapsularis (FEC) or so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation. An electron microscopic study. *Acta Ophthalmol*. 1979;57(3):477-99.
6. Senthilkumar VA, Krishna MS, Krishnadas R. True exfoliation with double delamination of the anterior lens capsule. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(5):919.
7. Cooke CA, Lum DJ, Wheeldon CE, Teoh H, McGhee CN. Surgical approach, histopathology, and pathogenesis in cataract associated with true lens exfoliation. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(4):735-8.
8. Teekhasaene C, Suwan Y, Supakontanasan W, Tulvatana W, Ritch R. The Clinical Spectrum and a New Theory of Pathogenesis of True Exfoliation Syndrome. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2328-37.
9. Arnesen K SO, Schultz-Haude SD. Histochemical studies of the deposits of Busacca in eyes with glaucoma simplex and so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol*. 1963;41:80-4.
10. Horven I. Exfoliation syndrome. Incidence and prognosis of glaucoma capsulare in Massachusetts. *Arch Ophthalmol*. 1966;76(4):505-11.
11. Bertelsen TI EN. Morphological and histochemical studies on fibrilloglathia epitheliocapsularis. *Acta Ophthalmol*. 1969(47):476-88.
12. Sunde OA. On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule; a clinical and anatomical study. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1956(Suppl 45):1-85.
13. Ashton N, Shakib M, Collyer R, Blach R. Electron Microscopic Study of Pseudo-Exfoliation of the Lens Capsule. I. Lens Capsule and Zonular Fibers. *Invest Ophthalmol*. 1965;4:141-53.
14. Eagle RC, Jr., Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(3):510-5.
15. Caccamise WC. The exfoliation syndrome in the aphakic eye. *Am J Ophthalmol*. 1981;91(1):111-2.

16. FitzSimon JS, Johnson DH. Exfoliation material on intraocular lens implants. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(3):355.
17. Chen V, Blumenthal M. Exfoliation syndrome after cataract extraction. *Ophthalmology*. 1992;99(3):445-7.
18. Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;190:1-96.
19. Belovay GW, Varma DK, Ahmed, II. Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(1):25-34.
20. Sainz Gomez C, Moreno-Montanes J, Escudero Berasategui JM, Sadaba Echarri LM, Fernandez Hortelano A, Garcia Layana A. Prevalencia y factores de riesgo del síndrome pseudoexfoliativo en una población institucionalizada en Navarra. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(7):383-8.
21. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnes eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17(2):118-24.
22. Moreno Montanes J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(4):383-5.
23. Moreno-Montanes J, Alvarez Serna A, Alcolea Paredes A. Pseudoexfoliative glaucoma in patients with open-angle glaucoma in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol*. 1990;68(6):695-9.
24. Foster PJ, Baasanhu J, Alsirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hovsgol province, northern Mongolia. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1235-41.
25. Young AL, Tang WW, Lam DS. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):193-5.
26. Krause U, Alanko HI, Karna J, Miettinen R, Larmi T, Jaanio E, et al. Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:120-2.
27. Sveinsson K. The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrilopathy or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol*. 1974;52(5):596-602.
28. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(4):265-315.
29. Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(4):371-5.
30. Taylor HR, Hollows FC, Moran D. Pseudoexfoliation of the lens in Australian Aborigines. *Br J Ophthalmol*. 1977;61(7):473-5.
31. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1319-24.
32. McCarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):629-33.
33. Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, Sverrisson T, Wang L, Sasaki H, Sasaki K. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye (Lond)*. 2003;17(6):747-53.
34. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK, Investigators CS. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*. 2009;116(2):200-7.
35. Ringvold A, Blika S, Elsas T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, et al. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(6):652-8.

36. Forsman E, Cantor RM, Lu A, Eriksson A, Fellman J, Jarvela I, Forsius H. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):500-7.
37. Rouhiainen H, Terasvirta M. Presence of pseudoexfoliation on clear and opacified crystalline lenses in an aged population. *Ophthalmologica*. 1992;204(2):67-70.
38. Hirvela H, Luukinen H, Laatikainen L. Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population-based study. *Ophthalmology*. 1995;102(1):108-17.
39. Summanen P, Tonjum AM. Exfoliation syndrome among Saudis. *Acta Ophthalmol Suppl* (1985). 1988;184:107-11.
40. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35(2):133-55.
41. Futa R SY, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Katsushima H, Kosaki H. Prevalence of exfoliation syndrome in a Japanese nationwide glaucoma survey. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1992;549-53.
42. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(1):17-21.
43. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(6):726-9.
44. Nouri-Mahdavi K, Nosrat N, Sahebghalam R, Jahanmard M. Pseudoexfoliation syndrome in central Iran: a population-based survey. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(5):581-4.
45. Rotchford AP, Kirwan JF, Johnson GJ, Roux P. Exfoliation syndrome in black South Africans. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):863-70.
46. Krishnadas R, Nirmalan PK, Ramakrishnan R, Thulasiraj RD, Katz J, Tielsch JM, Friedman DS, Robin AL. Pseudoexfoliation in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):830-7.
47. Foster PJ, Seah SK. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people: the Tanjong Pagar Survey. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(2):239-40.
48. Holló G, Konstas AGP. Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. 3rd ed. Savona, Italy. European Glaucoma Society. 2015.
49. Tarkkanen A. Pseudoexfoliation of the lens capsule. A clinical study of 418 patients with special reference to glaucoma, cataract, and changes of the vitreous. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1962;Suppl 71:1-98.
50. Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, Sasaki H, Jonasson F. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(8):822-7.
51. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:71-85.
52. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1974;78(5):835-41.
53. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3(2):176-7.
54. Crittendon JJ, Shields MB. Exfoliation syndrome in the southeastern United States. II. Characteristics of patient population and clinical course. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:103-6.

55. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population-based survey. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(7):1080-2.
56. Bartholomew RS. Incidence of pseudoexfoliation in South African Negroes and Scots. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1979;99(2):299-301.
57. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol*. 1992;70(2):209-13.
58. Stefanidou M, Petroustos G, Psilas K. The frequency of pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta Ophthalmol*. 1990;68(3):307-9.
59. Shimizu K, Kimura Y, Aoki K. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:112-5.
60. Jerndal T. The initial stage of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1985;173:65-6.
61. Aasved H. Mass screening for fibrillogenic epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol*. 1971;49(2):334-43.
62. Gifford H, Jr. A clinical and pathologic study of exfoliation of the lens capsule. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1957;55:189-212; .
63. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1982;89(3):214-8.
64. Tarkkanen A, Kivela T. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2004;13(3):181-4.
65. Kivela T, Hietanen J, Uusitalo M. Autopsy analysis of clinically unilateral exfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(10):2008-15.
66. Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(4):565-70.
67. Hammer T, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1023-31.
68. Orr AC, Robitaille JM, Price PA, Hamilton JR, Falvey DM, De Saint-Sardos AG, et al. Exfoliation syndrome: clinical and genetic features. *Ophthalmic Genet*. 2001;22(3):171-85.
69. Schlotzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GO, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol*. 2008;173(6):1724-35.
70. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, Paoli D, Lammer R, Weber BH, et al. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1459-63.
71. Fingert JH, Alward WL, Kwon YH, Wang K, Streb LM, Sheffield VC, Stone EM. LOXL1 mutations are associated with exfoliation syndrome in patients from the midwestern United States. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):974-5.
72. Xiao Q, Ge G. Lysyl oxidase, extracellular matrix remodeling and cancer metastasis. *Cancer Microenviron*. 2012;5(3):261-73.
73. Rodriguez C, Rodriguez-Sinovas A, Martinez-Gonzalez J. Lysyl oxidase as a potential therapeutic target. *Drug News Perspect*. 2008;21(4):218-24.

74. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397-400.
75. Anastasopoulos E, Coleman AL, Wilson MR, Sinsheimer JS, Yu F, Katafigiotis S, et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation, glaucoma, intraocular pressure, and systemic diseases in a Greek population. The Thessaloniki eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4238-43.
76. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, Allingham RR, Li Z, Haripriya A, et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet*. 2015;47(4):387-92.
77. Aung T, Ozaki M, Lee MC, Schlotzer-Schrehardt U, Thorleifsson G, Mizoguchi T, et al. Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. *Nat Genet*. 2017;49(7):993-1004.
78. Aboobakar IF, Allingham RR. Genetics of exfoliation syndrome and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(4):43-56.
79. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B, et al. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1053-60.
80. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology*. 2012;119(1):27-35.
81. Pasquale LR, Wiggs JL, Willett WC, Kang JH. The Relationship between caffeine and coffee consumption and exfoliation glaucoma or glaucoma suspect: a prospective study in two cohorts. *Investigat Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6427-33.
82. Arnarsson A, Jonasson F, Damji KF, Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Sasaki H. Exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study: risk factors for baseline prevalence and 5-year incidence. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(7):831-5.
83. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*. 1998;105(6):951-68.
84. Schlotzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol*. 1992;110(12):1752-6.
85. Sekeroglu MA, Bozkurt B, Irkec M, Ustunel S, Orhan M, Saracbası O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):551-5.
86. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjogren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):283-5.
87. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):219-28 e1.
88. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivela T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(6):598-602.
89. Wang W, He M, Zhou M, Zhang X. Ocular pseudoexfoliation syndrome and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(3):e92767.

90. Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(1):83-6.
91. Ringvold A, Blika S, Sandvik L. Pseudo-exfoliation and mortality. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):255-6.
92. Paliobei VP, Psillas GK, Mikropoulos DG, Haidich AB, Constantinidis J, Konstas AG. Hearing Evaluation in Patients with Exfoliative and Primary Open-Angle Glaucoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(1):125-30.
93. Yazdani S, Tousi A, Pakravan M, Faghihi AR. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(3):425-9.
94. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002;16(3):261-6.
95. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):41-6.
96. Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, Goldstein M, Sela BA, Lazar M, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12(1):36-9.
97. Yuksel N, Pirhan D, Altintas O, Caglar Y. Systemic high-sensitivity C-reactive protein level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(6):373-6.
98. Yagci R, Gurel A, Ersoz I, Keskin UC, Hepser IF, Duman S, Yigitoglu R. Oxidative stress and protein oxidation in pseudoexfoliation syndrome. *Curr Eye Res*. 2006;31(12):1029-32.
99. Schumacher S, Schlotzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet*. 2001;357(9253):359-60.
100. Bettis DI, Allingham RR, Wiostko BM. Systemic diseases associated with exfoliation syndrome. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(4):15-28.
101. Aviv U, Ben Ner D, Sharif N, Gur Z, Achiron A. Pseudoexfoliation: An Ocular Finding with Possible Systemic Implications. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(1):49-54.
102. Ringvold A. A preliminary report on the amino acid composition of the pseudoexfoliation material (PE material). *Exp Eye Res*. 1973;15(1):37-42.
103. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(9):1750-64.
104. Shimizu T, Futa R. The fine structure of pigment epithelium of the iris in capsular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223(2):77-82.
105. Schlotzer-Schrehardt U, Dorfler S, Naumann GO. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res*. 1992;11(4):343-55.
106. Li ZY, Streeten BW, Yohai N. Amyloid P protein in pseudoexfoliative fibrilopathy. *Curr Eye Res*. 1989;8(2):217-27.
107. Li ZY, Streeten BW, Wallace RN. Association of elastin with pseudoexfoliative material: an immunoelectron microscopic study. *Curr Eye Res*. 1988;7(12):1163-72.
108. Fitzsimmons TD, Fagerholm P, Wallin O. Hyaluronan in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):257-60.
109. Kubota T, Khalil A, Tawara A, Zhang X, Inomata H. Double staining of proteoglycans and the HNK-1 carbohydrate epitope in pseudoexfoliation material. *Curr Eye Res*. 1998;17(1):60-4.

110. Koliakos GG, Konstas AG, Schlotzer-Schrehardt U, Hollo G, Katsimbris IE, Georgiadis N, Ritch R. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):353-6.
111. Schlotzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstas AG, Naumann GO. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(3):1117-25.
112. Yildirim Z, Yildirim F, Ucgun NI, Sepici-Dincel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(1):50-3.
113. Koliakos GG, Konstas AG, Schlotzer-Schrehardt U, Hollo G, Mitova D, Kovatchev D, et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(4):523-7.
114. Sahay P, Reddy S, Prusty BK, Modak R, Rao A. TGFbeta1, MMPs and cytokines profiles in ocular surface: Possible tear biomarkers for pseudoexfoliation. *PloS one*. 2021;16(4):e0249759.
115. Lee RK. The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(2):95-101.
116. Ringvold A, Vegge T. Electron microscopy of the trabecular meshwork in eyes with exfoliation syndrome. (Pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1971;353(2):110-27.
117. Gharagozloo NZ, Baker RH, Brubaker RF. Aqueous dynamics in exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(4):473-8.
118. Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lutjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(12):2435-46.
119. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(2):124-30.
120. Ruprecht KW, Hoh G, Guggenmoos-Holzmann T, Naumann GO. [Pseudoexfoliation syndrome. Clinical and statistical studies]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1985;187(1):9-13.
121. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1986;93(6):803-7.
122. Ritch R, Mudumbai R, Liebmann JM. Combined exfoliation and pigment dispersion: paradigm of an overlap syndrome. *Ophthalmology*. 2000;107(5):1004-8.
123. Shihadeh WA, Ritch R, Scharf B, Liebmann JM. Delayed intraocular pressure elevation after pupillary dilation in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):560-2.
124. Krause U, Helve J, Forsius H. Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment. *Acta Ophthalmol*. 1973;51(1):39-46.
125. Kristensen P. Pigment liberation test in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1968;46(3):586-99.
126. Iwanejko M, Turno-Krecicka A, Tomczyk-Socha M, Kaczorowski K, Grzybowski A, Misiuk-Hojlo M. Evaluation of the anterior chamber angle in pseudoexfoliation syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):795-801.
127. Lundvall A, Zetterstrom C. Exfoliation syndrome and the effect of phenylephrine and pilocarpine on pupil size. *Acta Ophthalmol*. 1993;71(2):177-80.
128. Carpel EF. Pupillary dilation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(6):692-4.
129. Watson NJ, Winder S, Green FD. Pupil dilatation in the pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 3):341-3.

130. Hahnenberger R. Anisocoria in untreated unilateral open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1984;62(1):135-41.
131. Bartholomew RS. Phakodonesis. A sign of incipient lens displacement. *Br J Ophthalmol.* 1970;54(10):663-6.
132. Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Fikri-Benbrahim N, Barreiro-Rodriguez L, Diaz-Rey M, Ramon Barrios MA. Intraocular lens dislocation in pseudoexfoliation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(3):e164-e9.
133. Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Poquet Jornet JE, Fikri-Benbrahim N, Diaz-Rey M, Sanjuan-Cervero R. Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(11):1666-75.
134. Wirbelauer C, Anders N, Pham DT, Wollensak J. Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(2):145-9.
135. Kristianslund O, Pathak M, Ostern AE, Drolsum L. Corneal endothelial cell loss following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome: a 2-year prospective comparative study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(4):337-42.
136. Seitz B, Muller EE, Langenbucher A, Kus MM, Naumann GO. [Endothelial keratopathy in pseudoexfoliation syndrome: quantitative and qualitative morphometry using automated video image analysis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1995;207(3):167-75.
137. de Juan-Marcos L, Cabrillo-Estevez L, Escudero-Dominguez FA, Sanchez-Jara A, Hernandez-Galilea E. Cambios morfológicos de las células del endotelio corneal en el síndrome pseudoexfoliativo y glaucoma pseudoexfoliativo. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(11):439-44.
138. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology.* 2000;107(6):1111-24.
139. Pathak Ray V, Ramesh SB, Rath V. Slit-lamp measurement of anterior chamber depth and its agreement with anterior segment optical coherence tomography and Lenstar LS 900 in pseudoexfoliation and normal eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(9):2469-74.
140. Mohammadi M, Johari M, Eslami Y, Moghimi S, Zarei R, Fakhraie G, Safizadeh M. Evaluation of Anterior Segment Parameters in Pseudoexfoliation Disease Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2022;234:199-204.
141. Kuchle M, Viestenz A, Martus P, Handel A, Junemann A, Naumann GO. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(3):281-5.
142. Laatikainen L. Fluorescein angiographic studies of the peripapillary and perilimbal regions in simple, capsular and low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1971;111:3-83.
143. Yu JG, Huang Q, Zhou XF, Ding Y, Li J, Xiang Y. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in the Pseudoexfoliation Syndrome: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Ophthalmic Res.* 2018;59(1):14-23.
144. Safizadeh M, Shaabani A, Kamalipour A, Fard MA, Yeh K, Yaseri M, et al. Optic nerve head vessel density in different stages of pseudoexfoliation disease. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(2):223-8.
145. Spaeth GL. Defining glaucoma, defining disease: the 1998 Dohlman Lecture. *Int Ophthalmol Clin.* 1999;39(1):1-14.
146. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, 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(6):701-13; discussion 829-30.
147. Kitazawa Y, Horie T, Aoki S, Suzuki M, Nishioka K. Untreated ocular hypertension. A long-term prospective study. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(7):1180-4.
 148. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238-42.
 149. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
 150. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-77.
 151. Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6875-81.
 152. Ekstrom C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4):316-21.
 153. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3783-9.
 154. Bordeianu CD. A new classification of glaucomas. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1801-17.
 155. Duke-Elder S. Fundamental concepts in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1949;42(5):538-45.
 156. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology. Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):73-127.
 157. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(Suppl 1):1-169.
 158. Tanna AP, BCSC. Sección 10: Glaucoma. *American Academy Of Ophthalmology*; 2022-2023. ISBN 9781681045504
 159. Aasved H. Intraocular pressure in eyes with and without fibrilloglaucoma epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation). *Acta Ophthalmol*. 1971;49(4):601-10.
 160. Ringvold A, Blika S, Elsas T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, et al. The middle-Norway eye-screening study. II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1991;69(3):273-80.
 161. Henry JC, Krupin T, Schmitt M, Lauffer J, Miller E, Ewing MQ, Scheie HG. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 1987;94(5):545-52.
 162. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmology*. 2005;112(3):386-90.
 163. Bengtsson B, Heijl A. A long-term prospective study of risk factors for glaucomatous visual field loss in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2005;14(2):135-8.
 164. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(2):182-5.
 165. Konstas AG, Tsatsos I, Kardasopoulos A, Bufidis T, Maskaleris G. Preoperative features of patients with exfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. The AHEPA study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(2):208-12.
 166. Altintas O, Yuksel N, Karabas VL, Qaglar Y. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14(6):495-500.

167. Perucho-Gonzalez L, Garcia-Feijoo J. Evaluación y tratamiento del glaucoma durante las 24 horas del día. ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos? *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2020;95(7):345-52.
168. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.
169. Gross FJ, Tingey D, Epstein DL. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(3):333-6.
170. Lanzl IM, Merte RL, Graham AD. Does head positioning influence anterior chamber depth in pseudoexfoliation syndrome? *J Glaucoma*. 2000;9(3):214-8.
171. Ermis SS. Effects of postural variation on anterior chamber depth in pseudoexfoliative eyes with normal intraocular pressure. *Curr Eye Res*. 2010;35(10):888-91.
172. Konstas AG, Allan D. Pseudoexfoliation glaucoma in Greece. *Eye (Lond)*. 1989;3 (Pt 6):747-53.
173. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-40.
174. Tang W, Zhang F, Liu K, Duan X. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16597.
175. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53 Suppl1:S93-105.
176. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlotzer-Schrehardt U, Georgiadis N, Ritch R. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res*. 2006;82(2):319-22.
177. Michalik AZ, Kaufman PL. Medical Management of Glaucoma in Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2018;27 Suppl 1:S87-S90.
178. Harasymowycz P, Hutnik CM, Nicolela M, Stewart WC. Latanoprost versus timolol gel-forming solution once daily in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(1):75-81.
179. Palmberg P, Kim EE, Kwok KK, Tressler CS. A 12-week, randomized, double-masked study of fixed combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(4):708-18.
180. Lou H, Wang H, Zong Y, Cheng JW, Wei RL. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(6):1139-47.
181. Xing Y, Zhu L, Zhang K, Huang S. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(2):e0229682.
182. Nazarali S, Damji F, Damji KF. What have we learned about exfoliation syndrome since its discovery by John Lindberg 100 years ago? *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1342-50.
183. Desai MA, Lee RK. The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(4):95-113.
184. Samples JR, Singh K, Lin SC, Francis BA, Hodapp E, Jampel HD, Smith SD. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2296-302.

185. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2082-8; discussion 9-90.
186. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, et al. Selective laser trabeculoplasty versus drops for newly diagnosed ocular hypertension and glaucoma: the LiGHT RCT. *Health Technol Assess*. 2019;23(31):1-102.
187. Kent SS, Hutnik CM, Birt CM, Damji KF, Harasymowycz P, Si F, et al. A randomized clinical trial of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliation. *J Glaucoma*. 2015;24(5):344-7.
188. Ilveskoski L, Taipale C, Tuuminen R. Selective laser trabeculoplasty in exfoliative glaucoma eyes with prior argon laser trabeculoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(1):58-64.
189. Todorovic D, Sarenac Vulovic T, Sreckovic S, Jovanovic S, Petrovic N. The Effect of Primary Argon Laser Trabeculoplasty on Intraocular Pressure Reduction and Quality of Life in Patients with Pseudoexfoliation Glaucoma. *Acta Clin Croat*. 2021;60(2):231-6.
190. Lee JH, Na JH, Chung HJ, Choi JY, Kim MJ. Selective Laser Trabeculoplasty for Medically Uncontrolled Pseudoexfoliation Glaucoma in Korean Patients. *Korean J Ophthalmol*. 2021;35(6):476-83.
191. Tuulonen A. Laser trabeculoplasty as primary therapy in chronic open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1984;62(1):150-5.
192. Bergea B, Bodin L, Svedbergh B. Primary argon laser trabeculoplasty vs pilocarpine. II: Long-term effects on intraocular pressure and facility of outflow. Study design and additional therapy. *Acta Ophthalmol*. 1994;72(2):145-54.
193. Leung KW, Gillies WE. The detection and management of the acute rise in intraocular pressure following laser trabeculoplasty. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1986;14(3):259-62.
194. Pham H, Mansberger S, Brandt JD, Damji K, Ramulu PY, Parrish RK. Argon laser trabeculoplasty versus selective laser trabeculoplasty. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(6):641-6.
195. Juzych MS, Chopra V, Banitt MR, Hughes BA, Kim C, Goulas MT, Shin DH. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111(10):1853-9.
196. Abdelrahman AM. Noninvasive glaucoma procedures: current options and future innovations. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(1):2-9.
197. De Fendi LI, Arruda GV, Scott IU, Paula JS. Mitomycin C versus 5-fluorouracil as an adjunctive treatment for trabeculectomy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(8):798-806.
198. Song DS, Qian J, Chen ZJ. Ologen implant versus mitomycin-C for trabeculectomy: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(25):e16094.
199. Issa de Fendi L, Cena de Oliveira T, Bigheti Pereira C, Pereira Bigheti C, Viani GA. Additive Effect of Risk Factors for Trabeculectomy Failure in Glaucoma Patients: A Risk-group From a Cohort Study. *J Glaucoma*. 2016;25(10):e879-e83.
200. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, Watson P. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 2012;119(4):694-702.
201. Gabai A, Cimarosti R, Battistella C, Isola M, Lanzetta P. Efficacy and Safety of Trabeculectomy Versus Nonpenetrating Surgeries in Open-angle Glaucoma: A Meta-analysis. *J Glaucoma*. 2019;28(9):823-33.
202. Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD007059.

203. Konstas AG, Jay JL, Marshall GE, Lee WR. Prevalence, diagnostic features, and response to trabeculectomy in exfoliation glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(5):619-27.
204. Li F, Tang G, Zhang H, Yan X, Ma L, Geng Y. The Effects of Trabeculectomy on Pseudoexfoliation Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2020;2020:1723691.
205. Lopes AS, Vaz FT, Henriques S, Lisboa M, Vendrell C, Prieto I. Outcomes of Trabeculectomy With and Without Mitomycin C in Pseudoexfoliative Glaucoma Compared With Mitomycin C in Primary Open Angle Glaucoma. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(2):73-80.
206. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183142.
207. King AJ, Shah A, Nikita E, Hu K, Mulvaney CA, Stead R, Azuara-Blanco A. Subconjunctival draining minimally-invasive glaucoma devices for medically uncontrolled glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012742.
208. Rauchegger T, Angermann R, Willeit P, Schmid E, Teuchner B. Two-year outcomes of minimally invasive XEN Gel Stent implantation in primary open-angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(4):369-75.
209. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):789-803 e2.
210. Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, Caprioli J. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004918.
211. Minckler DS, Vedula SS, Li TJ, Mathew MC, Ayyala RS, Francis BA. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD004918.
212. Foo VHX, Htoon HM, Welsbie DS, Perera SA. Aqueous shunts with mitomycin C versus aqueous shunts alone for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD011875.
213. Jacobi PC, Dietlein TS, Krieglstein GK. Comparative study of trabecular aspiration vs trabeculectomy in glaucoma triple procedure to treat pseudoexfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1311-8.
214. T VT, Mansouri K, Mermoud A. Goniowash: a new surgical approach combined with cataract surgery to lower intraocular pressure in pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol*. 2021;41(5):1563-71.
215. Nguyen NX, Kuchle M, Martus P, Naumann GO. Quantification of blood--aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1999;8(1):18-23.
216. Conway RM, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome: pathological manifestations of relevance to intraocular surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):199-210.
217. Yimaz A, Adiguzel U, Tamer L, Yildirim O, Oz O, Vatansever H, et al. Serum oxidant/antioxidant balance in exfoliation syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(1):63-6.
218. Hashemi H, Seyedian MA, Mohammadpour M. Small pupil and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(1):3-9.
219. Grzybowski A, Kanclerz P. Methods for achieving adequate pupil size in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(1):33-42.
220. Ucar F, Kadioglu E, Seyrek L. The effects of trypan blue use on the corneal endothelium during cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome (PEX). *Cutaneous and ocular toxicology*. 2021;40(4):332-7.

221. Haripriya A, Ramulu PY, Schehlein EM, Shekhar M, Chandrashekhara S, Narendran K, et al. The Aravind Pseudoexfoliation Study: 5-Year Postoperative Results. The Effect of Intraocular Lens Choice and Capsular Tension Rings. *Am J Ophthalmol*. 2020;219:253-60.
222. Miyoshi T, Fujie S, Yoshida H, Iwamoto H, Tsukamoto H, Oshika T. Effects of capsular tension ring on surgical outcomes of premium intraocular lens in patients with suspected zonular weakness. *PloS one*. 2020;15(2):e0228999.
223. Schneiderman TE, Johnson MW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Bennett SR, Cantrill HL. Surgical management of posteriorly dislocated silicone plate haptic intraocular lenses. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(5):629-35.
224. Fine IH, Hoffman RS. Phacoemulsification in the presence of pseudoexfoliation: challenges and options. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(2):160-5.
225. Shingleton BJ, Neo YN, Cvintal V, Shaikh AM, Liberman P, O'Donoghue MW. Outcome of phacoemulsification and intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation and weak zonules. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(2):182-7.
226. Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Barreiro-Rodriguez L, Diaz-Rey M, Jornet JEP. Prevalence of cataract complications in patients with pseudoexfoliation syndrome in Northwestern Spain. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82(6):495-500.
227. Guzek JP, Holm M, Cotter JB, Cameron JA, Rademaker WJ, Wissinger DH, et al. Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology*. 1987;94(5):461-6.
228. Goder GJ. Our experiences in planned extracapsular cataract extraction in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:126-8.
229. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed, II. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(6):1101-20.
230. Shingleton BJ, Heltzer J, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(6):1080-6.
231. Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D, Geyer O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(5):1002-5.
232. Nagashima RJ. Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(1):127-31.
233. Ilveskoski L, Taipale C, Holmstrom EJ, Tuuminen R. Macular edema after cataract surgery in eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(5):504-9.
234. Ilveskoski L, Taipale C, Tuuminen R. Anti-inflammatory Medication of Cataract Surgery in Pseudoexfoliation Syndrome - NSAID Is Needed. *Curr Eye Res*. 2020;45(7):814-9.
235. Okutucu M, Findik H, Aslan MG, Arpa M. Is Netrin-1 Deficiency Responsible for Inflammation and Systemic Diseases Related to Pseudoexfoliation? *J Glaucoma*. 2020;29(11):1077-81.
236. Ong AY, Shalchi Z. Outcomes of cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome in England: 10-year retrospective cohort study. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(2):165-71.
237. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1389-97.

238. Chen PP, Lin SC, Junk AK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1294-307.
239. Damji KF, Konstas AG, Liebmann JM, Hodge WG, Ziakas NG, Giannikakis S, et al. Intraocular pressure following phacoemulsification in patients with and without exfoliation syndrome: a 2 year prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):1014-8.
240. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1779-86.
241. Kashiwagi K, Kashiwagi F, Tsukahara S. Effects of small-incision phacoemulsification and intraocular lens implantation on anterior chamber depth and intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2006;15(2):103-9.
242. Kim DD, Doyle JW, Smith MF. Intraocular pressure reduction following phacoemulsification cataract extraction with posterior chamber lens implantation in glaucoma patients. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(1):37-40.
243. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, Bhorade A, Brandt JD, Wilson B, Kass MA. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1826-31.
244. Mathalone N, Hyams M, Neiman S, Buckman G, Hod Y, Geyer O. Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(3):479-83.
245. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):735-42.
246. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R, Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(11):1946-55.
247. Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, Wolff B, O'Donoghue M, Eagan E, et al. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1834-41.
248. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma*. 2006;15(6):494-8.
249. Shrivastava A, Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(2):118-22.
250. Slabaugh MA, Chen PP. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(2):122-6.
251. Thomas R, Walland M, Thomas A, Mengersen K. Lowering of Intraocular Pressure After Phacoemulsification in Primary Open-Angle and Angle-Closure Glaucoma: A Bayesian Analysis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):79-84.
252. Masis M, Mineault PJ, Phan E, Lin SC. The role of phacoemulsification in glaucoma therapy: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):700-10.
253. Shingleton BJ, Nguyen BK, Eagan EF, Nagao K, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in fellow eyes of patients with unilateral pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(2):274-9.
254. Merkur A, Damji KF, Mintsoulis G, Hodge WG. Intraocular pressure decrease after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(4):528-32.

255. Issa SA, Pacheco J, Mahmood U, Nolan J, Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(5):543-6.
256. Kristianslund O, Ostern AE, Raen M, Sandvik GF, Drolsum L. Does cataract surgery reduce the long-term risk of glaucoma in eyes with pseudoexfoliation syndrome? *Acta Ophthalmol*. 2016;94(3):261-5.
257. Moghimi S, Johari M, Mahmoudi A, Chen R, Mazloumi M, He M, Lin SC. Predictors of intraocular pressure change after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(3):283-9.
258. Care CTFoPH. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*; 2003. p. 207-20.
259. Evidence-Based Medicine Working Group. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
260. Djulbegovic B, Guyatt GH, Ashcroft RE. Epistemologic inquiries in evidence-based medicine. *Cancer Control*. 2009;16(2):158-68.
261. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*. 1995;310(6987):1122-6.
262. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.
263. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. [Hierarchy of evidence: levels of evidence and grades of recommendation from current use]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):705-18.
264. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-23.
265. Letelier LM, Manriquez JJ, Rada G. [Systematic reviews and metaanalysis: are the best evidence?]. *Rev Med Chil*. 2005;133(2):246-9.
266. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ*. 1996;313(7057):570-1.
267. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487-97.
268. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Adeleke M, Vickerstaff V, Ambler G, et al. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2023;130(2):139-51.
269. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
270. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, Kim J, VanVeldhuisen PC, Blackwell B, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology*. 2004;111(4):651-64.
271. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed, II, Brandt JD. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 5 Years of Follow-up. *Ophthalmology*. 2022;129(12):1344-56.
272. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2144-53.
273. Singh K. The randomized clinical trial: beware of limitations. *J Glaucoma*. 2004;13(2):87-9.

274. Joksimovic L, Koucheiki R, Popovic M, Ahmed Y, Schlenker MB, Ahmed IIK. Risk of bias assessment of randomised controlled trials in high-impact ophthalmology journals and general medical journals: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(10):1309-14.
275. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
276. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-9.
277. Minckler D. Acknowledging the importance of study design in the organization and quality of manuscripts. *Ophthalmology*. 1999;106(1):11-2, 182-206.
278. Sanchez-Thorin JC, Cortes MC, Montenegro M, Villate N. The quality of reporting of randomized clinical trials published in *Ophthalmology*. *Ophthalmology*. 2001;108(2):410-5.
279. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
280. Lee SY, Sagoo H, Farwana R, Whitehurst K, Fowler A, Agha R. Compliance of systematic reviews in ophthalmology with the PRISMA statement. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):178.
281. Birtwhistle R, Pottie K, Shaw E, Dickinson JA, Brauer P, Fortin M, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care: we're back! *Can Fam Physician*. 2012;58(1):13-5.
282. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
283. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schunemann HJ. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.
284. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2021;374:n2061.
285. Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. *Clin Trials*. 2004;1(1):80-90.
286. Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:67.
287. Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ, Thabane L, Hopewell S, Coleman CL, Bond CM. Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework. *PloS one*. 2016;11(3):e0150205.
288. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655.
289. Story DA, Leslie K, French C. Feasibility and pilot studies: small steps before giant leaps. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46(1):11-2.
290. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, Lancaster GA. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ*. 2016;355:i5239.
291. Bugge C, Williams B, Hagen S, Logan J, Glazener C, Pringle S, Sinclair L. A process for Decision-making after Pilot and feasibility Trials (ADePT): development following a feasibility study of a complex intervention for pelvic organ prolapse. *Trials*. 2013;14:353.

292. Shanyinde M, Pickering RM, Weatherall M. Questions asked and answered in pilot and feasibility randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:117.
293. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, elch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. The Cochrane Collaboration. 2022. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
294. Friede T, Rover C, Wandel S, Neuenschwander B. Meta-analysis of two studies in the presence of heterogeneity with applications in rare diseases. *Biom J.* 2017;59(4):658-71.
295. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. 2020 Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
296. Röver C. Bayesian random-effects meta-analysis using the bayesmeta R package. *J Stat Soft.* 2020;93(6):1-51.
297. Gordon, M. and Lumley, T. 2019. Forestplot: advanced forest plot using 'grid' graphics. R package. 1.9 ed.
298. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Soft.* 2010;36(3):1-48.
299. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):1050-8.
300. Sim J, Lewis M. The size of a pilot study for a clinical trial should be calculated in relation to considerations of precision and efficiency. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(3):301-8.
301. Hertzog MA. Considerations in determining sample size for pilot studies. *Res Nurs Health.* 2008;31(2):180-91.
302. Bauer D. Constructing confidence sets using rank statistics. *J Am Stat Assoc.* 1972;67(339):687-90.
303. Hothorn TH, K.; Van de Wiel, MA.; Zeileis, A. Implementing a class of permutation tests: The coin package. *J Stat Softw.* 2008;28(8):1-23.
304. Hothorn T, Hornik K. ExactRankTests: exact distributions for rank and permutation tests. R package version 0.8-34. 2021.
305. Fay MP, Hunsberger SA, Nason M, Gabriel E, Lumbard K. Exact2x2: exact tests and confidence intervals for 2x2 tables. R package version 1.6.5. 2020.
306. Wickham H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. 2nd edition. New York: Springer-Verlag; 2016.
307. Ayala M. Intraocular pressure reduction after initial failure of selective laser trabeculoplasty (SLT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(2):315-20.
308. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma: a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology.* 2003;110(5):882-7.
309. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, Calvaruso L, Morreale D, Vadala M, Lodato G. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with or without phacoemulsification: a randomized clinical trial. *J Glaucoma.* 2004;13(6):500-6.
310. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, Cagini C, Ferraro LL, Cillino G. Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow-up. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:24.
311. Chihara E, Hayashi K. Different modes of intraocular pressure reduction after three different nonfiltering surgeries and trabeculectomy. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(2):107-14.
312. Fakhraie G, Ghadimi H, Eslami Y, Zarei R, Mohammadi M, Vahedian Z, et al. Short-term results of trabeculectomy using adjunctive intracameral bevacizumab: a randomized controlled trial. *J Glaucoma.* 2016;25(3):e182-e8.

313. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):670-84.
314. Hutnik C, Crichton A, Ford B, Nicolela M, Shuba L, Birt C, et al. Selective Laser Trabeculoplasty versus Argon Laser Trabeculoplasty in Glaucoma Patients Treated Previously with 360degree Selective Laser Trabeculoplasty: a Randomized, Single-Blind, Equivalence Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2019 Feb;126(2):223-232.
315. Geffen N, Ofir S, Belkin A, Segev F, Barkana Y, Kaplan Messas A, et al. Transscleral Selective Laser Trabeculoplasty Without a Gonioscopy Lens. *J Glaucoma*. 2017;26(3):201-7.
316. Jankowska-Szumil J, Dobrowolski D, Wylegala E. CO2 laser-assisted sclerectomy surgery compared with trabeculectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliative glaucoma. A 1-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(5):e582-e91.
317. Psilas K, Prevezas D, Petroustos G, Kitsos G, Katsougiannopoulos V. Comparative study of argon laser trabeculoplasty in primary open-angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmologica*. 1989;198(2):57-63.
318. Sanders SP, Cantor LB, Dobler AA, Hoop JS. Mitomycin C in higher risk trabeculectomy: a prospective comparison of 0.2- to 0.4-mg/cc doses. *J Glaucoma*. 1999;8(3):193-8.
319. Shingleton BJ, Jacobson LM, Kuperwaser MC. Comparison of combined cataract and glaucoma surgery using planned extracapsular and phacoemulsification techniques. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1995;26(5):414-9.
320. Vahedian Z, Mafi M, Fakhraie G, Zarei R, Eslami Y, Ghadimi H, Mohebbi M. Short-term Results of Trabeculectomy Using Adjunctive Intracameral Bevacizumab Versus Mitomycin C: a Randomized Controlled Trial. *J Glaucoma*. 2017;26(9):829-34.
321. Georgopoulos GT, Chalkiadakis J, Livir-Rallatos G, Theodossiadis PG, Theodossiadis GP. Combined clear cornea phacoemulsification and trabecular aspiration in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma associated with cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(10):816-21.
322. Bilgin G, Karakurt A, Saricaoglu MS. Combined non-penetrating deep sclerectomy with phacoemulsification versus non-penetrating deep sclerectomy alone. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(3):146-50.
323. Jacobi PC, Dietlein TS, Krieglstein GK. Effect of trabecular aspiration on intraocular pressure in pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107(3):417-21.
324. Bagli E, Gartzios C, Asproudis I, Kitsos G. Comparison of one-site versus two-site phacotrabeculectomy without the use of antimetabolites intraoperatively in patients with pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2009;3(1):297-305.
325. Kent SS, Hutnik CM, Birt CM, Damji KF, Harasymowycz P, Si F, et al. A randomized clinical trial of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliation. *J Glaucoma*. 2015;24(5):344-7.
326. Zarei R, Azimi A, Fakhraei G, Eslami Y, Naderan M, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Combined phacoviscocanalostomy versus phacoemulsification alone in patients with coexisting cataract and mild-to-moderate open-angle glaucoma; a randomized-controlled trial. *Eye (Lond)*. 2022.
327. Lommatzsch C, Heinz C, Heiligenhaus A, Koch JM. Canaloplasty in patients with uveitic glaucoma: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(7):1325-30.
328. Valimaki JO. Pilot study of glaucoma drainage implant surgery supplemented with reticulated hyaluronic acid gel in severe glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25(2):140-4.

329. Rath SG, Seth NG, Kaur S, Thattaruthody F, Kaushik S, Raj S, et al. A prospective randomized controlled study of Aurolab aqueous drainage implant versus Ahmed glaucoma valve in refractory glaucoma: A pilot study. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(11):1580-5.
330. Theillac V, Blumen-Ohana E, Akesbi J, Hamard P, Sellam A, Brasnu E, et al. Cataract and glaucoma combined surgery: XEN(R) gel stent versus nonpenetrating deep sclerectomy, a pilot study. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):231.
331. Rodriguez-Una I, Fernandez-Vega Cueto A, Rodriguez-Calvo PP, Garcia M, Fernandez-Vega Cueto L, Cobian-Tovar R, et al. Early Lensectomy in Patients With Pseudoexfoliation: Long-Term Effectiveness and Safety Outcomes. *J Glaucoma*. 2023;32(2):93-100.
332. Kristianslund O, Pathak M, Ostern AE, Drolsum L. Corneal endothelial cell loss following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome: a 2-year prospective comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2019.
333. O'Brien PD, Fitzpatrick P, Kilmartin DJ, Beatty S. Risk factors for endothelial cell loss after phacoemulsification surgery by a junior resident. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(4):839-43.
334. Wirbelauer C, Anders N, Pham DT, Wollensak J. Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(2):145-9.
335. Kaljurand K, Teesalu P. Exfoliation syndrome as a risk factor for corneal endothelial cell loss in cataract surgery. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007;39(4):327-33.
336. Vinod K, Gedde SJ, Feuer WJ, Panarelli JF, Chang TC, Chen PP, Parrish RK, 2nd. Practice Preferences for Glaucoma Surgery: A Survey of the American Glaucoma Society. *J Glaucoma*. 2017;26(8):687-93.
337. Berdahl JP. Cataract surgery to lower intraocular pressure. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(3):119-22.
338. Agrawal P, Dulku S, Nolan W, Sung V. The UK National Cyclodiode Laser Survey. *Eye (Lond)*. 2011;25(2):168-73.
339. Iancu R, Corbu C. Intraocular pressure after phacoemulsification in patients with uncontrolled primary open angle glaucoma. *J Med Life*. 2014;7(1):11-6.
340. Rodriguez-Una I, Azuara-Blanco A, King AJ. Survey of glaucoma surgical preferences and post-operative care in the United Kingdom. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(3):232-40

ANEXOS

ANEXO 1
AUTORIZACION PARA
EL USO DE IMÁGENES

Figuras 1-4



The History of Exfoliation Syndrome

Author: Andrzej Grzybowski, Piotr Kanclerz, Robert Ritch

Publication: Asia-Pacific Journal of Ophthalmology

Publisher: Elsevier

Date: January–February 2019

Copyright © 2019 Asia-Pacific Academy of Ophthalmology and Academy of Asia-Pacific Professors of Ophthalmology. Published by Elsevier Inc. Published by Elsevier Inc.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND)

This article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND). For non-commercial purposes you may copy and distribute the article, use portions or extracts from the article in other works, and text or data mine the article, provided you do not alter or modify the article without permission from Elsevier. You may also create adaptations of the article for your own personal use only, but not distribute these to others. You must give appropriate credit to the original work, together with a link to the formal publication through the relevant DOI, and a link to the Creative Commons user license above. If changes are permitted, you must indicate if any changes are made but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use of the work.

Permission is not required for this non-commercial use. For commercial use please continue to request permission via RightsLink.

Grzybowski A, Kanclerz P, Ritch R. *The History of Exfoliation Syndrome*. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019 Jan-Feb;8(1):55-61. doi: 10.22608/APO.2018226. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30421589.

Figura 5

Figura elaborada a partir de la sugerencia publicada en: Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma, European glaucoma society (48).

Figuras 6-9

Figuras propiedad del autor de la tesis, Sara Pose Bazarra.

Figura 10

Figura desarrollada a partir de ADePT, “A process for Decision-making after Pilot and feasibility Trials” (291).

Figuras 11-20

Artículo: Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials.

Enlace de acceso libre: <https://rdcu.be/dTSf1>



Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials

Author: Sara Pose-Bazarrá et al

Publication: Eye

Publisher: Springer Nature

Date: Feb 9, 2021

Copyright © 2021, The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists

Author Request

If you are the author of this content (or his/her designated agent) please read the following. If you are not the author of this content, please click the Back button and select no to the question "Are you the Author of this Springer Nature content?". Ownership of copyright in original research articles remains with the Author, and provided that, when reproducing the contribution or extracts from it or from the Supplementary Information, the Author acknowledges first and reference publication in the Journal, the Author retains the following non-exclusive rights:

- To reproduce the contribution in whole or in part in any printed volume (book or thesis) of which they are the author(s).
- The author and any academic institution, where they work, at the time may reproduce the contribution for the purpose of course teaching.
- To reuse figures or tables created by the Author and contained in the Contribution in oral presentations and other works created by them.
- To post a copy of the contribution as accepted for publication after peer review (in locked Word processing file, of a PDF version thereof) on the Author's own web site, or the Author's institutional repository, or the Author's funding body's archive, six months after publication of the printed or online edition of the Journal, provided that they also link to the contribution on the publisher's website.

Authors wishing to use the published version of their article for promotional use or on a web site must request in the normal way.

If you require further assistance please read Springer Nature's online [author reuse guidelines](#).

For full paper portion: Authors of original research papers published by Springer Nature are encouraged to submit the author's version of the accepted, peer-reviewed manuscript to their relevant funding body's archive, for release six months after publication. In addition, authors are encouraged to archive their version of the manuscript in their institution's repositories (as well as their personal Web sites), also six months after original publication.

Figuras 21-30

Artículo: Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study.

Enlace de acceso libre: <https://rdcu.be/dTSc9>



Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study

Author: Sara Pose-Bazarrá et al

Publication: Eye

Publisher: Springer Nature

Date: Sep 26, 2022

Copyright © 2022, The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists

Author Request

If you are the author of this content (or his/her designated agent) please read the following. If you are not the author of this content, please click the Back button and select no to the question "Are you the Author of this Springer Nature content?". Ownership of copyright in original research articles remains with the Author, and provided that, when reproducing the contribution or extracts from it or from the Supplementary Information, the Author acknowledges first and reference publication in the Journal, the Author retains the following non-exclusive rights:

- To reproduce the contribution in whole or in part in any printed volume (book or thesis) of which they are the author(s).
- The author and any academic institution, where they work, at the time may reproduce the contribution for the purpose of course teaching.
- To reuse figures or tables created by the Author and contained in the Contribution in oral presentations and other works created by them.
- To post a copy of the contribution as accepted for publication after peer review (in locked Word processing file, of a PDF version thereof) on the Author's own web site, or the Author's institutional repository, or the Author's funding body's archive, six months after publication of the printed or online edition of the Journal, provided that they also link to the contribution on the publisher's website.

Authors wishing to use the published version of their article for promotional use or on a web site must request in the normal way.

If you require further assistance please read Springer Nature's online [author reuse guidelines](#).

For full paper portion: Authors of original research papers published by Springer Nature are encouraged to submit the author's version of the accepted, peer-reviewed manuscript to their relevant funding body's archive, for release six months after publication. In addition, authors are encouraged to archive their version of the manuscript in their institution's repositories (as well as their personal Web sites), also six months after original publication.

ANEXO 2
PROTOCOLO REGISTRADO
DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma: a systematic review

Citation

Sara Pose-Bazarrá, María Jesús López-Valladares, Augusto Azuara-Blanco. Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma: a systematic review. PROSPERO 2019 CRD42019127051 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019127051

Review question

To assess the comparative effectiveness of surgical and laser procedures (trabeculoplasty, trabeculectomy, non-penetrating deep sclerectomy, phacoemulsification, MICs, cyclodestruction, tubes) in people with pseudoexfoliation glaucoma (PXFG).

Searches

We will search the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (which includes the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) (latest issue), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE (January 1946 to present), EMBASE (January 1980 to present), PubMed (1948 to present), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (1982 to present), ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictip/search/en).

We will not apply any date or language restrictions in the electronic searches.

We will also use the Science Citation Index to search the reference lists of the included studies in order to identify additional eligible material for inclusion, without restrictions regarding language or date of publication.

Types of study to be included

We will only include randomized controlled trials (RCTs).

Condition or domain being studied

Pseudoexfoliation glaucoma.

Participants/population

We will include participants with PXFG and those with PXF and high IOP (above 21 mmHg). In the absence of a universally-accepted definition for glaucoma, we will permit studies to use their own criteria to define PXFG.

There will be no imposed on participant age, gender, ethnicity, or co-morbidity.

We will exclude participants with PXF with normal IOP and without glaucoma.

Comparisons of any pair of surgical or laser interventions, and any surgical or laser procedures versus other type of intervention, including:

1. Filtering surgeries such as trabeculectomy or deep sclerectomy;
2. Phacoemulsification or clear lens extraction;
3. Glaucoma draining devices;
4. Minimal invasive devices;
5. Cyclodiode procedures;
6. Combined surgeries including cataract extraction and other type of intervention;
7. Selective laser trabeculoplasty;
8. Other types of laser trabeculoplasty.

We will exclude studies comparing medical treatments.

Comparator(s)/control

Any comparisons of any pair of surgical or laser interventions, and any surgical or laser procedure versus other types of interventions (as detailed above).

Main outcome(s)

Mean change in intraocular pressure.

Measures of effect

To be assessed 2 years after the intervention. However, we will report outcomes in the short-term (six to 18 months), medium-term (18 to 36 months), and long-term (36 months onwards), if and when available.

Additional outcome(s)

- Visual acuity: mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) at 24 months post-intervention, measured by logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) chart or equivalent.
- Visual field (VF) progression: change in mean deviation (MD) from baseline to 24 months post-intervention, measured by automated perimetry.
- Structural progression: increase in cup/disc ratio or nerve fiber layer loss measured by optical coherence tomography (OCT) at 24 months
- Mean number of glaucoma medications and proportion of participants who are drop-free at 24 months post-intervention.
- Additional surgical or laser intervention, as recorded by the investigators in the included trials.

- Adverse effects and complications, including corneal edema, hyphema, cataract formation, inflammation, hypotony, among others.

Measures of effect

There will be no restriction based on length of follow-up.

Data extraction (selection and coding)

Two review authors will independently review the titles and abstracts of all records identified via electronic search. Each review author will classify titles and abstracts as “definitely relevant”, “possibly relevant”, or “definitely not relevant”. We will retrieve the full-text reports of all records classified as “definitely relevant” or “possibly relevant”. Each review authors will assess every full-text article and classify the studies as “definitely include” or “definitely exclude”. We will resolve discrepancies through discussion. If an eligibility is undefined after discussion, we will consult a third review author. We will contact investigators of studies whose eligibility is unclear to request further clarification after having assessed the full text reports. We will document the reasons why we discard those studies classified as “definitely exclude”. For reports written in languages not comprehended by the review authors, we will use a translator to assess studies for eligibility.

Two review authors will independently extract data, related to study methods, participant characteristics and outcomes, from the included studies using internet-based data abstraction forms developed in collaboration with Cochrane Eyes and Vision (CEV) in the Systematic Review Data Repository (srdp.ahrq.gov). We will resolve discrepancies through discussion and will consult a third review author if necessary. After consensus was reached, one review author will enter the data into Review Manager (RevMan 2014) and the second review author will verify the data entered.

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors will independently assess each included trial for potential sources of bias according to the guidelines in Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

We will assess the following potential risks of bias:

1. Selection bias (sequence generation, allocation concealment);
2. Performance bias (masking of participants and study personnel);
3. Detection bias (masking of outcome assessors);
4. Attrition bias (incomplete outcome data);
5. Reporting bias (selective outcome reporting);
6. Funding source.

The two review authors will independently evaluate the trials and judge them as being at low, high, or unclear risk of bias and disagreements will be resolved by discussion. To prevent any meaningful analysis, we will omit the study from quantitative analyses and note this decision in the discussion.

Strategy for data synthesis

Measures of treatment effect. For continuous outcomes (IOP measurements, BCVA, VF index, number of medications...): we will use mean differences (MDs) to measure treatment effects and determine 95% confidence intervals (CIs). For dichotomous outcomes (adverse effects): we will use summary risk ratios (RRs) with 95% CIs.

The primary unit of analysis will be the participant (one study eye per person). If studies used a design for both eyes that meets the inclusion criteria of this review, we will use paired analysis to maintain the unit of analysis as a participant whenever possible. We will report whether the studies include one or both eyes of each participant.

We will assess clinical and methodological heterogeneity by examining participant characteristics, MIGS techniques and devices, and outcomes by carefully reviewing the study report and taking into consideration potential risk of bias. We will examine statistical heterogeneity with the I^2 statistic (%) to determine the proportion of variation in outcomes. An I^2

measurement greater than 50% will represent substantial heterogeneity

To assess selective reporting bias, we will compare reported outcomes in included studies with prespecified outcomes in study protocols, when available. For publication bias, when we have a sufficient number of studies ($n > 10$), we will examine funnel plots of the intervention effect estimates for signs of asymmetry.

When clinical or methodological heterogeneity is observed, we will not combine studies in a meta-analysis. If heterogeneity is not detected, we will combine the results in a meta-analysis by using either a fixed-effect or random-effects model according to the number of trials available for inclusion in the systematic review: fixed-effect model for less than three trials and random-effects for three or more.

Sensitivity analysis

We will conduct sensitivity analysis to evaluate the impact of excluding trials with high risk of bias, unpublished data or sponsored by industry.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup analysis will include different population characteristics such as age, race or ethnicity, and disease severity, if the data is provided in the included studies.

Contact details for further information

Sara Pose-Bazarra
 saraposeb@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

Review team members and their organisational affiliations

Dr Sara Pose-Bazarra. Ophthalmology Department, University Hospital Complex Ferrol, Spain
 Dr Maria Jesus Lopez-Valladares. Ophthalmology Department, University Hospital Complex Santiago de Compostela, Spain
 Professor Augusto Azuara-Blanco. Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK

Type and method of review

Intervention, Systematic review

Anticipated or actual start date

31 March 2019

Anticipated completion date

30 June 2019

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

English

Country

Northern Ireland, Spain

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Exfoliation Syndrome; Glaucoma, Open-Angle; Humans; Laser Therapy; Ophthalmologic Surgical Procedures; Treatment Outcome

Date of registration in PROSPERO

01 April 2019

Date of first submission

28 February 2019

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

01 April 2019

ANEXO 3
PROTOCOLO REGISTRADO
DEL ESTUDIO PILOTO

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt

Release Date: July 13, 2021

ClinicalTrials.gov ID: NCT03494465

Study Identification

Unique Protocol ID: FACOPEX

Brief Title: Efficacy and Safety of Lens Extraction in Patients With Pseudoexfoliation Glaucoma

Official Title: Randomised Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lens Extraction in Patients With Pseudoexfoliation Glaucoma: a Feasibility and Pilot Study

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: July 2021

Overall Status: Completed

Study Start: May 1, 2019 [Actual]

Primary Completion: February 28, 2020 [Actual]

Study Completion: March 28, 2021 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Xerencia de Xestión Integrada de Ferrol

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: SARA POSE BAZARRA [sbazarra]

Official Title: Ophthalmologist, MD

Affiliation: Xerencia de Xestión Integrada de Ferrol

Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

Unapproved/Uncleared Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 2017/581

Board Name: COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Board Affiliation: Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

Phone: 881 546425

Email: ceic@sergas.es

Address:

Secretaría Técnica. Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia.
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade. Edificio Administrativo San
Lázaro 15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary: There are several publications that have demonstrated the protective role of cataract surgery against the development of long-term glaucoma, especially in cases of pseudoexfoliation glaucoma (PXFG). Cataract surgery in patients with pseudoexfoliation (PXF) is a procedure with higher rates of complications due to its smaller pupillary diameter and its greater zonular weakness, so lens extraction performed earlier could possibly reduce intra and postoperative complications. Given the severity and high prevalence of PXFG in our environment, investigators proposed a randomized clinical trial to evaluate the efficacy of cataract surgery in reducing the intraocular pressure (IOP) at 12 months and thereby change the course of the disease. The control group will have glaucoma treatment according to standard practice.

Detailed Description: INTRODUCTION

Pseudoexfoliation (PXF) is a pathology characterized by the accumulation of extracellular microfibrillar material in the anterior segment of the eye. It was first described by Lindberg in Finland in 1917 and is the most common identifiable cause of glaucoma. It is diagnosed clinically with the observation of a white-greyish fibrillar material mainly on the anterior surface of the lens, but also in the pupillary margin or other ocular tissues, as well as in other structures: blood vessels, skin, kidneys, heart, lungs or meninges, among others. It is considered a multifactorial disease that involves genetic and non-genetic factors and whose pathogenesis is based on the theory of microfibrillar elastosis, creating an excessive amount of pseudoexfoliative material that aggregates, deposits and increases resistance in the trabecular meshwork, with the consequent increase of intraocular pressure (IOP).

According to the World Health Organization, glaucoma is the leading cause of irreversible blindness in the world. Pseudoexfoliative glaucoma (PXFG) is the second most frequent subtype of glaucoma, after primary open-angle glaucoma (POAG). Its incidence increases progressively with age and the prevalence varies between countries, being estimated in the area under investigation around 6.5%, increasing to 28.3% in patients over 80 years. Its prognosis is more severe than in POAG, and the risk of developing glaucoma is between 5 and 10 times more frequent in eyes with PXF.

The current medical management for PXFG is similar to POAG, beginning with medical therapy. Sometimes it can also be associated with laser treatment, trabeculoplasty, which is effective only in the short term. As the last step we resort to glaucoma surgery, trabeculectomy, or other filtering surgeries, which have a variable success rate, and although the efficacy is similar to those of POAG, complications are more frequent in this type of patients.

There are multiple publications that have demonstrated the protective role of cataract surgery in the long-term development of glaucoma, especially in PXFG cases. It was also described a moderate reduction in IOP after phacemulsification in PXF patients, but noted that there is still insufficient scientific evidence for more severe glaucoma or poor IOP control. This

reduction in intraocular pressure seems to be maintained over time, even 7 years after the extraction of the cataract.

In addition, there is evidence that eyes with PXF benefit especially from cataract surgery and reduce the risk of glaucoma. Although cataract surgery in patients with PXF is a procedure with higher complication rates due to its smaller pupillary diameter and its greater zonular weakness, a lens surgery performed earlier (non-hypermature cataracts or scarce dilatations) could reduce possible intra- and post-operative complications. It has been reported that the highest incidence of complications appears in patients who show signs of zonular weakness, so this type of patients will not be included in this study in order to avoid possible relative complications. On the other hand, an increase in the incidence of complications has been reported in relation to later ages at the time of cataract surgery, therefore earlier surgery would imply a possible decrease in long-term complications with an improvement in the quality of life of patients.

Regarding the studies mentioned on cataract and PXF surgery, investigators did not find references on the BCVA preoperative. The indication for cataract surgery is based on the presence of a surgical cataract without determining any visual acuity limit. The patients that are proposed to be included in the study are patients who present cataracts, with ages over 60 years and pseudoexfoliation and suffering from glaucoma or ocular hypertension. Investigators will limit the best-corrected visual acuity (BCVA) to less than 0.7 (decimal scale) as long as there are visual symptoms due to the presence of the cataract, such as photophobia, difficulties in activities of daily living or driving, but with BVCA greater than or equal to 0.4 in order not to recruit mature cataracts and thereby reduce possible intra- and post-operative complications.

In the experience in routine practice clinicians have seen patients with PXFG who have benefited from lens extraction while maintaining well-controlled IOP values over time. It is also part of the usual clinic to indicate surgery in patients with PXFG in which a mild-moderate IOP reduction can be achieved with a safer surgery than trabeculectomy. There is no randomized study or protocol that indicates when surgery is most effective or when it would be more beneficial for both, the patient and the health care system. Taking into account that they are patients who usually undergo this type of surgery, it seems necessary to carry out a randomized clinical study that allows us to objectify our hypothesis.

Due to the severity of PXFG and its high prevalence in the environment under investigation, researchers propose this pilot study to evaluate the hypothesis that PXFG could be treated earlier with lens surgery and thereby change the course of the disease. Cataract surgery is an effective and safe procedure with great potential, since it is a simple intervention that can substantially improve the quality of life of patients and improve the control of intraocular pressure.

TARGET POPULATION

The study will be carried out with patients recruited from the public health care system (SERGAS) in the Ophthalmology Units of the Hospital University Complex of Ferrol and Santiago de Compostela

RANDOMIZATION

Patients will be randomized in two groups in equal proportion (1:1 ratio) by using opaque envelopes due to the small sample size to obtain the same proportion in both treatment groups.

A. Medical Treatment Group B. Intervention group

SAMPLE SIZE

Calculation of the sample size is carried out to estimate the minimum number of participants needed to detect a significant statistical result, and it depends in part on the value of the standard deviation (SD). This SD is usually unknown.

Clinical trials with few patients can provide imprecise estimates. In general, investigators should take into account the ability to evaluate and include patients and also consider the likelihood of specifying the effects of treatment.

According to the papers published by Sim & Lewis and Hertzog, sample sizes between 24 and 50 participants have been recommended for clinical feasibility studies. Consequently, researchers consider that a sample of between 40 and 50 patients can give a precise and concrete vision of the aims the investigators intend to achieve. It is based on the calculation of the confidence interval as $1.96 \times \sqrt{(p \times (1-p) / n)}$, where p is the percentage that is expected to be seen, and n is the size of the sample. Investigators will therefore relate the sample size with a confidence interval of 95%.

One of the aims of this RCT is to be able to estimate an SD that allow to calculate the sample size of a long-term multicentre randomized clinical trial, in addition to the participation, abandonment and compliance rate.

MEASUREMENTS AND INTERVENTIONS

Two ophthalmologists (SPB and MJVL), one per centre, will perform the lens extraction surgeries. A standardized surgical protocol will be agreed between both surgeons. The calculation of the biometric power will be made with an IOL Master (Carl Zeiss Meditec), and the formula SRK-T will be used. For eyes with less than 22 mm axial length, another additional formula, the Hoffer Q, will be used for comparative purposes. The refraction aim will depend on the eye.

IOP measurement (primary outcome) will be masked by using a second observer to perform the IOP measurement.

Goldman or Perkins applanation tonometer will be used to check IOP.

Humphrey Perimeter (Threshold test strategy: SITA Standard 24-2) (Carl Zeiss Meditec) will be used for monitoring visual fields.

The reliability of the visual field will be determined by: percentage of false negatives <15%, percentage of false positives <15% and percentage of loss of fixation <15%. The global indexes are numerical parameters that summarize the results of the visual fields. The most useful index is the MD (mean deviation) that represents the average difference between the normal sensitivity corrected by age, and the measurement of the threshold values at each point of the test.

RNFL determinations will be carried out with the OCT Heidelberg (Heidelberg Engineering Spectralis®) and the "Glaucoma Module Premium Edition" program provides an analysis of the nerve fiber layer of the retina (RNFL) through an anatomical scan of the optic nerve head.

The best-corrected visual acuity will be taken on the Snellen scale with the optotypes adjusted to the patient's focal distance.

Pachymetry: It will be taken by ultrasonic pachymetry equipment, the gold standard.

Biomicroscopy and funduscopy will be visualized by slit lamp.

Quality of visual function: a quality of life questionnaire will be carried out, VFQ-25 Visual Functioning Questionnaire 25 (NIE VFQ 25 National Eye Institute Visual Function Quality 25) before randomization and once the study is completed in order to objectify the improvements in the visual quality of patients after lens extraction.

Cataract surgery is an outpatient procedure that does not require admission or hospital stays, as well as glaucoma filtering surgeries. Participants who undergo cataract extraction will sign a informed consent which is the same used in daily clinical practice, detailing the specific risks of PXF syndrome, in the same way that it has been carried out as an usual practice.

Economic analysis. Cost-benefit analysis: this trial aims to evaluate the feasibility of a definitive randomized controlled trial (RCT) comparing PXFG medical treatment versus cataract extraction. The economic aspect serves as a tool to determine the most efficient therapeutic method at public health care system, taking into account the use of resources that include the costs of the interventions and the pharmacological cost. It is expected that the main cost factor of the cataract surgery group is itself and the components include staff, anesthesia, consumables in surgery and the costs of the intervention will be obtained from the costs of SERGAS. The cost derived from medical treatment will be originated mainly from eye drops. The costs of these drugs are public knowledge. Costs derived from other types of interventions, mainly glaucoma filtering surgery, will also be obtained from the budgets provided by SERGAS

INTERVENTION DESCRIPTION

Visit 1: Information. Proposal to participate in the study and signing the informed consent. Randomization

Visit 2: Complete examination (BCVA, IOP, biomicroscopy, funduscopy, OCT NRFL). Pachymetry and first visual field test to be included in the pretreatment study. Questionnaire VFQ25. IOL master biometry.

Visit 2: Intervention arm: Cataract surgery will be performed within 60 days of randomization. Postoperative visits will be done at first day, first week and at first month.

Control visits: 3 visits will be schedule every 4 months until complete 12 months (complete examination will be performed) According to the individual requirements and at the ophthalmologist's decision, more visits may be made for better control and management of glaucoma.

Last visit: Complete exploration, VFQ25 questionnaire and final visual field test.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis as well as the graphical results will be carried out with professional statistical software (SPSS). A descriptive analysis of the clinical variables will be carried out. The continuous variables will be expressed as mean and standard deviation and the categorical variables as number of cases and percentages.

A single main statistical analysis will be carried out at the end of the trial when every follow-up has been completed. The results listed above will be compared between both groups (intervention group and control group) using linear models (analysis of covariance). The statistical significance will be adjusted to the level of 5% ($p < 0.05$).

The quality of life will be evaluated with visual function quality questionnaires (VFQ25) and the unit of analysis will be the participant / patient. The analysis of subgroups in terms of the main outcome (IOP) will be carried out according to the randomization group (intervention group / control group).

SAFETY

The possible complications related to cataract surgery will be the same as in standardized cataract surgeries for all other patients:

- Expulsive hemorrhage
- Endophthalmitis
- Opacity of the anterior and posterior capsule
- Damage of the posterior capsule
- Pseudophakic macular edema
- Retinal detachment
- Dislocation/luxation of the intraocular lens

In addition, eyes with PXF present a higher risk of complications during cataract surgery such as zonular detachment, posterior capsule rupture or insufficient pupillary dilation, but also greater long-term risks such as opacification of the posterior capsule or subluxation of the lens complex. However, lens extraction in patients with early PXF may be safer and technically less difficult than in patients with more advanced PXF and cataracts, since less ultrasonic power is required for phacoemulsification, less manipulation during surgery, and less postoperative inflammation.

One of the most frequent late postoperative complications is the dislocation of the IOL complex, and as described in the meta-analysis of Vázquez-Ferreiro et al there is no greater incidence of subluxations with time after surgery (average range 5.5-8.5 years), although it has been related to elderly patients at the time of cataract surgery or previous zonular weakness. Therefore, early surgery would mean a possible reduction in long-term complications.

This type of patients is currently undergoing cataract surgery with the same indications as in cases in which there is no PXF as part of the clinical practice. The study aims to minimize the possible complications related to surgery, recruiting patients with a higher safety profile, excluding those patients who show signs of zonular weakness, pupil dilation less than 5mm or hypermature/mature cataracts.

ETHICAL-LEGAL ASPECTS

The development of the project will be carried out respecting the Declaration of Helsinki of the World Medical Association 1964 and successive ratifications on ethical principles for medical research in human beings; and the Oviedo Convention for the protection of human rights and the dignity of the human being with respect to the applications of Biology and Medicine, made on April 4, 1997, ratified by Spain on July 23, 1999 and successive updates.

The researchers are familiar with the protocol and with the data collection. The essential documents will be maintained to demonstrate the validity of the study and the integrity of the collected data. The master files will be constituted at the beginning of the study, will be maintained during their realization and will be conserved according to the applicable regulations. The Research Ethics Committee (CEI) will review all relevant study documentation in order to safeguard the rights, safety and well being of patients. The study will only be carried out at the centre where the CEI authorization has been obtained.

The researchers participating in this study agree that any clinical data collected from the subjects to be studied should be separated from the personal identification data, guaranteeing the confidentiality of the participants in the research and respecting the Law of Protection of Personal Data (Organic Law 15/1999, of December 13) and Royal Decree 1720/2007, of December 21, which approves the Development Regulation of this law, Law 41/2002, of November 14 (basic regulatory of the patient's autonomy and of rights and obligations in terms of information and clinical documentation), as well as Law 3/2001, of May 28 (regulating the informed consent and the clinical history of patients), Law 3/2005, of March 7, modification of Law 3/2001 and Decree 29/2009 of February 5, which regulates access to electronic medical records.

The researchers will collect the clinical data of the patients to the study in the Data Collection Notebook (DCN). Each DCN will be coded, protecting the patient's identity. Only the research team and the health authorities, which have a duty to maintain confidentiality, will have access to all the data collected for the study and will keep the file that relates codes with identification data. Only information that can not be identified will be transmitted to third parties (the code file will not be sent, only the non-identifiable data will be sent). Once the study is finished, the data will be anonymized for future use, requesting express permission for this in the informed consent for the participants.

ECONOMIC SUMMARY

No financial support is required for the execution of this project, so the economic memory of this project is 0 euros. This study has not been funded, and neither patients nor researchers charge for participation in it.

Conditions

Conditions: Pseudoexfoliation Glaucoma
Intraocular Pressure

Keywords:

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: N/A

Interventional Study Model: Parallel Assignment

Number of Arms: 2

Masking: Double (Participant, Care Provider)

Allocation: Randomized

Enrollment: 12 [Actual]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: MEDICAL TREATMENT GROUP Medical treatment will be used in a staggered manner and may also associate laser trabeculoplasty. If necessary, then surgical treatment would be indicated: trabeculectomy. or another filtering surgery. Inadequate IOP control will be determined by the local ophthalmologist, and additional treatment will be indicated to achieve an target IOP.	Drug: MEDICAL GLAUCOMA TREATMENT The escalation of topical hypotensive medications will be carried out with the following sequence: 1. single topical medication; 2. double topical therapy; 3. triple topical therapy. Beginning, with the exception of individual contraindications, with prostaglandin analogs, followed by topical beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors and finally alpha-agonists. Target IOP will be used in both groups to inform the need of escalation of therapy; in patients with ocular hypertension the target IOP will be 21 mmHg. In patients with mild glaucoma target IOP will be 18 mmHg, and in patients with moderate glaucoma the target IOP will be 15 mmHg.
Experimental: INTERVENTION GROUP In lens extraction arm, patients will undergo lens phacoemulsification with intraocular lens implant (IOL) within 60 days after randomization. If additional treatment is required, the same stepped sequence of therapy described for "medical treatment group" will be used and will be considered a therapeutic failure.	Procedure/Surgery: PHACOEMULSIFICATION Standard phacoemulsification with intraocular lens implant will be perform within 60 days after allocation. If IOP target is not achieve, patients will be treated as in "medical treatment group"

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. INTRAOCULAR PRESSURE

The primary outcome will be the intraocular pressure (IOP) reduction 12 months after randomisation

[Time Frame: 12 months]

Secondary Outcome Measure:

2. VISUAL FIELD INDEX

Visual field (VF) progression according to the global VF index (VFI) at 12 months

[Time Frame: 12 months]

3. RETINAL NERVE FIBER LAYER

Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness by optical coherence tomography (OCT): investigators will compare the reduction in the retinal nerve fiber layer by OCT according to the premium analysis of glaucoma (Heidelberg) between both arms of the treatment at 12 months

[Time Frame: 12 months]

4. INCIDENCE OF GLAUCOMA SURGERY

Number of trabeculectomy or filtering surgery required as a result of poor control of IOP or progression in the VF in both groups at 12 months

[Time Frame: 12 months]

5. BEST CORRECTED VISUAL ACUITY

Best-corrected visual acuity (BCVA): investigators will compare the change of visual acuities (VA) between randomisation and last follow-up at 12 months.

[Time Frame: 12 months]

6. QUALITY OF LIFE. VFI Q25 CUESTIONAIRE

Investigators will evaluate changes in quality of life before and 12 months after the intervention, using a visual function quality questionnaire: National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ25).

Translation of the 2000 version of the National Eye Institute Visual Function Quality -25, public domain will be used. (Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators, Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire, Arch Ophthalmol, 2001 Jul; 119 (7): 1050-8.)

[Time Frame: 12 months]

7. NUMBER OF GLAUCOMA DRUGS

Number of glaucoma drugs as well as the possible intolerances to it: Investigate the reduction of drugs after cataract surgery and the adverse effects of these in patients who require topical treatment. Comparison of both groups in search of better quality of life and tolerance of both treatments.

[Time Frame: 12 months]

8. COST BENEFIT ANALYSIS

Through a cost-benefit analysis investigators will evaluate the common and pertinent costs in each treatment arm and evaluate the health benefit in economic terms

[Time Frame: 12 months]

9. INCIDENCE OF TREATMENT ADVERSE EVENTS

Investigators will determine the safety profile of both interventions through an evaluation of intraoperative and post-treatment complications

[Time Frame: 12 months]

10. RATE OF RECRUITMENT

To estimate rates of recruitment among eligible patients who are offered trial participation, and withdrawal rates to confirm the feasibility of conducting a large and definite randomized clinical trial to evaluate cataract surgery as a treatment for patients with PXFG.

[Time Frame: 12 months]

Eligibility

Minimum Age: 60 Years

Maximum Age:

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion criteria:

1. Presence of cataract with visual symptoms that justify the intervention, such as photophobia, difficulty in activities of daily living or driving.
2. Mild or moderate PXF glaucoma or ocular hypertension (OHT) over 25mmHg + PXF syndrome.

Glaucoma is defined as: reproducible defects (two or more contiguous points with a loss of P <0.01, three or more contiguous points with a loss of P <0.05 or greater) in the visual field (VF) or , ophthalmoscopically detectable damage to the optic nerve (cup disc ratio > or = 0.7 and / or focal thinning of the optic nerve rim and / or asymmetry of cup disc ratio > or = 0.2 between both eyes).

PXF is defined clinically by the presence of pseudoexfoliative material in the anterior capsule of the lens.

Mild glaucoma is defined as MD < 6dB. Moderate glaucoma is defined as MD < 12dB.

3. Naive patients or without topical hypotensive treatment in the last 3 months.
4. Age: patients > 60 years.
5. Best corrected visual acuity (BCVA) between range > 0.4 and <0.7
6. Signature of the specific informed consent of the study.

Exclusion criteria:

1. Advanced glaucoma. It is defined as an average deviation > -15dB and / or threat of fixation (paracentral point with sensitivity of 0 dB), and / or cup disc ratio > 0.9
2. Corneal edema, corneal opacity or any other known corneal factor that may increase the risk of complications during surgery
3. Previous cataract surgery in the eye included in the study
4. Axial length <20 mm
5. Estimated IOL power > 30 diopters
6. Visual acuity <0.4 or > 0.7
7. Signs of zonular weakness: phacodonesis, iridodonesis, lens subluxation, asymmetry of anterior chamber depth
8. Pupillary dilation <5 mm
9. Advanced cataract

Contacts/Locations

Central Contact Person: Sara Pose-Bazarrá, MD
Telephone: 651616141
Email: saraposeb@gmail.com

Central Contact Backup:

Study Officials:

Locations: **Spain**

Sara Pose-Bazarra
Ferrol, A Coruna, Spain, 15405
Contact: Sara Pose-Bazarra, MD 651616141 saraposeb@gmail.com

IPDSharing

Plan to Share IPD: Yes
Supporting Information:

Time Frame:
Access Criteria:
URL:

References

- Citations: Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Apr;12(2):124-30. doi: 10.1097/00055735-200104000-00008. PubMed 11224719
- Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):921-937. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047. PubMed 16678509
- Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ. Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:304-20. PubMed 3590474
- Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnes eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010 Mar;17(2):118-24. doi: 10.3109/09286581003624970. PubMed 20302433
- Kristianslund O, Ostern AE, Raen M, Sandvik GF, Drolsum L. Does cataract surgery reduce the long-term risk of glaucoma in eyes with pseudoexfoliation syndrome? *Acta Ophthalmol*. 2016 May;94(3):261-5. doi: 10.1111/aos.12945. Epub 2016 Jan 9. PubMed 26749122
- Chen PP, Lin SC, Junk AK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1294-307. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.021. Epub 2015 May 2. PubMed 25943711
- Moghim S, Johari M, Mahmoudi A, Chen R, Mazloumi M, He M, Lin SC. Predictors of intraocular pressure change after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2017 Mar;101(3):283-289. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308601. Epub 2016 Jun 8. PubMed 27281754
- Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Poquet Jornet JE, Fikri-Benbrahim N, Diaz-Rey M, Sanjuan-Cervero R. Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Nov;42(11):1666-1675. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.09.010. PubMed 27956295
- Shingleton BJ, Neo YN, Cvintal V, Shaikh AM, Liberman P, O'Donoghue MW. Outcome of phacoemulsification and intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation and weak zonules. *Acta Ophthalmol*. 2017 Mar;95(2):182-187. doi: 10.1111/aos.13110. Epub 2016 May 27. PubMed 27230126

- Astrom S, Stenlund H, Linden C. Intraocular pressure changes over 21 years - a longitudinal age-cohort study in northern Sweden. *Acta Ophthalmol.* 2014 Aug;92(5):417-20. doi: 10.1111/aos.12232. Epub 2013 Jul 31. PubMed 23902137
- Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1999 Oct;117(10):1319-24. doi: 10.1001/archophth.117.10.1319. PubMed 10532440
- Chang RT, Shingleton BJ, Singh K. Timely cataract surgery for improved glaucoma management. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Oct;38(10):1709-10. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.08.030. No abstract available. PubMed 22999597
- Pohjalainen T, Vesti E, Uusitalo RJ, Laatikainen L. Intraocular pressure after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes with and without exfoliation. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Mar;27(3):426-31. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00691-x. PubMed 11255056
- Ekstrom C, Botling Taube A. Pseudoexfoliation and cataract surgery: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2015 Dec;93(8):774-7. doi: 10.1111/aos.12789. Epub 2015 Jun 11. PubMed 26095907
- Mamalis N. Exfoliation syndrome: effects of cataract surgery on glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Nov;34(11):1813-4. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.09.002. No abstract available. PubMed 19006713
- Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Fikri-Benbrahim N, Barreiro-Rodriguez L, Diaz-Rey M, Ramon Barrios MA. Intraocular lens dislocation in pseudoexfoliation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2017 May;95(3):e164-e169. doi: 10.1111/aos.13234. Epub 2016 Aug 29. PubMed 27569700
- Jakobsson G, Zetterberg M, Lundstrom M, Stenevi U, Grenmark R, Sundelin K. Late dislocation of in-the-bag and out-of-the bag intraocular lenses: ocular and surgical characteristics and time to lens repositioning. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Oct;36(10):1637-44. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.04.042. PubMed 20870107
- Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, Wolff B, O'Donoghue M, Eagan E, Flattem N, Desai-Bartoli S. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Nov;34(11):1834-41. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.07.025. PubMed 19006727
- Zetterstrom C, Behndig A, Kugelberg M, Montan P, Lundstrom M. Changes in intraocular pressure after cataract surgery: analysis of the Swedish National Cataract Register Data. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Aug;41(8):1725-9. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.12.054. PubMed 26432131
- Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Nov;35(11):1946-55. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.061. PubMed 19878828
- Elgin U, Sen E, Simsek T, Tekin K, Yilmazbas P. Early Postoperative Effects of Cataract Surgery on Anterior Segment Parameters in Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol.* 2016 Jun;46(3):95-98. doi: 10.4274/tjo.92604. Epub 2016 Jun 6. PubMed 27800269

Sim J, Lewis M. The size of a pilot study for a clinical trial should be calculated in relation to considerations of precision and efficiency. *J Clin Epidemiol*. 2012 Mar;65(3):301-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.07.011. Epub 2011 Dec 9. PubMed 22169081

Hertzog MA. Considerations in determining sample size for pilot studies. *Res Nurs Health*. 2008 Apr;31(2):180-91. doi: 10.1002/nur.20247. PubMed 18183564

Links:

Available IPD/Information:

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

ANEXO 4

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es

Secretaría Técnica
Comités de Ética de Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL

Natalia Cal Purriños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 25/02/2019 el estudio:

Título: Viabilidad, efectividad y eficiencia de la extracción de cristalino en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma **Versión:**

Promotor/a: Sara Pose Bazarra

Investigador/a: Sara Pose Bazarra; María Jesús López Valladares **Código de**

Registro: 2019/093

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE*** para la realización del citado estudio.

***NOTA:** Es necesario incluir en la hoja de consentimiento informado las opciones de eliminar o conservar sus datos para usos futuros en estudios de similares características.



Xacobeo 2021



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

ceic@sergas.es

Secretaría Técnica
Comités de Ética de Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA Tel: 881546425. Correo-e:



Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol cumple los requisitos legales vigentes
2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol es:

Carmen Mella Pérez (Presidenta). Médica especialista en Medicina Interna. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Angel Lopez-Silvarrey Varela. (Vicepresidente). Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Natalia Cal Purriños. (Secretaria). Licenciada en Derecho. Fundación “Profesor Novoa Santos”. A Coruña.

Sonia Pértiga Díaz. (Vicesecretaria). Matemática. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora social. Consellería de Sanidad.

Portal González Lorenzo. Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Begoña Graña Suárez. Médica especialista en Oncología Médica. Área de Gestión Integrada A Coruña.

María Otero Santiago. Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Alejandro Pazos Sierra. Médico. Universidad de A Coruña.

Gonzalo Peña Pérez. Médico especialista en Cardiología. Hospital de San Rafael. A Coruña.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada Santiago.

José M^a Rumbo Prieto. Diplomado en Enfermería. Área de Gestión Integrada Ferrol.

María Isabel Sastre Gervás. Farmacéutica Atención Primaria. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien corresponda, en A Coruña.

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña – Ferrol,

Natalia Cal Purriñ



ANEXO 5
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
PARA PARTICIPACIÓN
EN EL ESTUDIO PILOTO

HOJA DE INFORMACIÓN AL/A LA PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Viabilidad, efectividad y eficiencia de la extracción de cristalino en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma*

PROMOTOR / INVESTIGADOR: *Dra. Sara Pose Bazarra*

CENTRO: *Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF)*

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio es multicéntrico y se está realizando en el Complejo Hospitalario de Ferrol y en el Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El tratamiento estándar del glaucoma o hipertensión ocular asociado a la pseudoexfoliación es el control de la presión intraocular con fármacos en colirio o bien con láser o cirugía de glaucoma si no es suficiente el tratamiento con gotas.

El propósito de nuestro estudio es evaluar si la cirugía de la catarata de forma preventiva es suficiente para el buen control de la presión intraocular y si con ello podemos mejorar el pronóstico de la enfermedad y reducir la necesidad de tratamientos en gotas. Por lo tanto, la cirugía de cataratas en este estudio se aplicará de manera experimental para ver los resultados en la presión intraocular.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Ud. está invitado a participar porque presenta catarata, pseudoexfoliación y presión intraocular elevada o glaucoma.



Se espera que participen 40 personas en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Una vez usted acepte participar en el estudio se incluirá, al azar, dentro de uno de los grupos de tratamiento:

1. Grupo de extracción de la catarata
2. Grupo de tratamiento estándar con fármacos y/o cirugía de glaucoma

Tiene una posibilidad del 50% de formar parte de cada uno de los dos grupos.

Los pacientes de tratamiento estándar comenzarán el tratamiento con colirios tópicos y si no se consigue buen control de la presión intraocular se indicará un tratamiento adicional con láser o con cirugía de glaucoma.

Los pacientes de grupo de cirugía de la catarata serán intervenidos en 60 días desde la asignación al grupo de estudio. Si tras la cirugía de catarata no se consigue buen control de la presión intraocular, se utilizará el mismo tratamiento que en los pacientes del grupo de tratamiento médico.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

Los pacientes que se sometan a la cirugía de catarata precisarán revisiones postoperatorias al día siguiente, a la semana y al mes. El resto de las visitas en ambos grupos se realizarán cada 4 meses, y todo el seguimiento es parte de la práctica clínica habitual. Se podrán indicar más visitas adicionales si se precisan para el mejor control del glaucoma o bien si precisan cirugías adicionales.

Además de los procedimientos habituales de la consulta oftalmológica, Ud. deberá cumplimentar un cuestionario de calidad de visión al inicio y al final de estudio.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la cirugía de la catarata en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de Datos a través de los siguientes medios: correo electrónico: Delegado.Proteccion.Datos@sergas.es / Tfno.: 881543663.

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo **seudonimizado (Codificado)**, la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudio solamente el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede Ud. dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico: Sara.Pose.Bazarra@sergas.es y/o tfno 981339761.

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recogidos serán eliminados o guardados anónimos para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. escoja en la hoja de firma del consentimiento.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación no es promovida por ningún organismo o empresa.

Los investigadores no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Ud. puede contactar con la Dra. Sara Pose Bazarra en el teléfono: 981339761 o en el correo electrónico: Sara.Pose.Bazarra@sergas.es

Muchas gracias por su colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Viabilidad, efectividad y eficiencia de la extracción de cristalino en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma*

PROMOTOR / INVESTIGADOR: *Dra. Sara Pose Bazarra*

CENTRO: *Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF)*

Yo, ...

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: *Dra. Sara Pose Bazarra* y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fdo.: El/la participante, Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Viabilidad, efectividad y eficiencia de la extracción de cristalino en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma*

PROMOTOR / INVESTIGADOR: *Dra. Sara Pose Bazarra*

CENTRO: *Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF)*

Yo, ..., como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- Se le leyó a la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendió que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fdo.: El/la testigo,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

ANEXO 6
CONSENTIMIENTO INFORMADO
DE CIRUGIA DE CATARATA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica) (Ley 3/2005 de 7 de Marzo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes)

D/Dña. mayor de edad, con
D.N.I., vecino/a de
calle nº
teléfono

MANIFESTO:

Que fui informado/a por o médico/a en
fecha/...../..... (y que me entregaron copia de la información) del procedimiento: **CIRUGÍA DE CATARATAS**; de los beneficios que se esperan, y del tipo de riesgos que comporta su realización (complicaciones mas frecuentes), y su no realización; así como de las posibles alternativas, según los medios asistenciales de este centro. Comprendí toda la información que se me proporcionó y mis dudas fueron aclaradas satisfactoriamente.

CONSIENTO:

A los facultativos do Servicio a que me practiquen el procedimiento mencionado y escrito en el reverso, las pruebas complementarias necesarias y la administración de antibioterapia intracamerular profiláctica al final da intervención. Soy conocedor/a de que en caso de urgencia o por causas imprevistas, podrán realizarse las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme daño.

Se que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisiones: persona que autoriza (familiar o tutor legal)

D./Dña. con
D.N.I. en calidad
de

Firmo dos ejemplares en : a de de

Firma del paciente

Firma del representante legal

Firma del facultativo

Decidí **REVOCAR** el consentimiento para la realización del procedimiento referido en este documento.

Firma paciente

Firma testimonio
(o persona autorizada)

Firma Facultativo

Fecha:/...../.....

CIRUGÍA DE CATARATAS

La catarata es la pérdida de la transparencia del cristalino que produce pérdida progresiva de visión, llegando a ser total en algunos casos. Su tratamiento es quirúrgico y consiste en la extracción del cristalino opaco. EL cristalino puede extraerse en su totalidad o dejando la cápsula posterior.

Actualmente, se utilizan diversas técnicas de cirugía de cataratas, que dejan la cápsula posterior del cristalino y permiten colocar sobre ella una prótesis lente intraocular, obteniendo mejor recuperación visual. Al finalizar la intervención se introduce en la cámara anterior del ojo 0,1 ml de Cefuroxima (Vancomicina en casos de alergia), antibiótico profiláctico para disminuir el riesgo de infecciones intraoculares postoperatorias.

Es necesario tras la cirugía utilizar lentes de lejos y/o cerca en la mayoría de los casos.

La cirugía de cataratas es un procedimiento bastante seguro tanto para el ojo como para el organismo en general. Los riesgos vienen dados por el tipo de anestesia, por las enfermedades previas existentes y por la propia cirugía.

Los riesgos de la anestesia local son poco frecuentes: hemorragia retrobulbar, oclusión de la arteria central de retina, lesión del nervio óptico, perforación ocular, depresión cardiovascular y respiratoria y reacción tóxica alérgica; los derivados de anestesia general más relevantes son el coma irreversible y el paro cardiorrespiratorio con resultado de muerte en 1 caso por cada 25.000.

Como toda cirugía, no está exenta de complicaciones, las más graves son la hemorragia expulsiva y las infecciones intraoculares, en menos del 0,4%, que llevarían a la pérdida del ojo de forma inmediata, en días, semanas o meses.

Otras complicaciones son el desprendimiento de retina, el aumento de la tensión ocular, hemorragias intraoculares, alteración de la transparencia de la córnea, dehiscencia de suturas, edema macular, opacidad de cápsula posterior, deformidad pupilar, dislocación de la lente que pueden ocurrir en menos del 2% de los casos y que llevarían a una posterior intervención.

Si la catarata es total, la falta de transparencia impide ver el estado de la retina y del nervio óptico previo a la cirugía, por lo que el resultado de la misma no se puede garantizar.

Necesitamos su colaboración si la anestesia es local, manteniendo reposo total durante la intervención y reposo relativo a lo largo de la cirugía.

Tendrá que llevar tratamiento médico postoperatorio y realizar visitas frecuentes a la consulta en el plazo de tres meses aproximadamente.

Si udtes, o algún familiar desea mayor información, no dude en consultar con cualquiera de los médicos del Servicio.

RIESGOS PERSONALIZADOS

Sus riesgos específicos por la Pseudoexfoliación incluyen mayores tasas de: rotura de capsula posterior, dilatación pupilar insuficiente que dificulte las maniobras durante la cirugía, debilidad zonular, opacificación de la cápsula posterior postquirúrgica o subluxación del complejo lente-saco precoz y tardío.

ANEXO 7

COMPROMISO INVESTIGADOR

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dña. Sara Pose Bazarra

Servicio: Oftalmología

Centro: Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

Hace constar:

 Que conoce el protocolo del estudio

Título: Viabilidad, efectividad y eficiencia de la extracción de cristalino en pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma

Código del promotor: FACOPEX

Versión: 2,0

Promotor: Sara Pose Bazarra

 Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación

 Que participará como investigador principal en el mismo

 Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas

 Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último

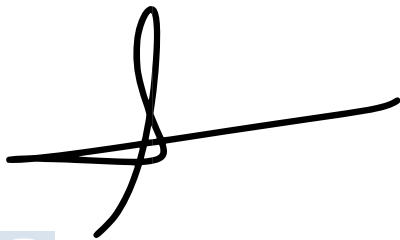
 Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización

 Que notificará, en colaboración con el promotor, al CAEI que aprobó el estudio datos sobre el estado del mismo con una periodicidad mínima anual hasta su finalización

 Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En Ferrol, a 31 de Enero de 2018

Fdo.



ANEXO 8
AUTORIZACIÓN DE LA EDITORIAL
PARA EL USO DE LAS PUBLICACIONES

Artículo: Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials.

Enlace de acceso libre: <https://rdcu.be/dTSfl>



Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials

Author: Sara Pose-Bazarra et al
Publication: Eye
Publisher: Springer Nature
Date: Feb 9, 2021

Copyright © 2021, The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists

Author Request

If you are the author of this content (or his/her designated agent) please read the following. If you are not the author of this content, please click the Back button and select no to the question "Are you the Author of this Springer Nature content?". Ownership of copyright in original research articles remains with the Author, and provided that, when reproducing the contribution or extracts from it or from the Supplementary Information, the Author acknowledges first and reference publication in the Journal, the Author retains the following non-exclusive rights: To reproduce the contribution in whole or in part in any printed volume (book or thesis) of which they are the author(s). The author and any academic institution, where they work, at the time may reproduce the contribution for the purpose of course teaching. To reuse figures or tables created by the Author and contained in the Contribution in oral presentations and other works created by them. To post a copy of the contribution as accepted for publication after peer review (in locked Word processing file, of a PDF version thereof) on the Author's own web site, or the Author's institutional repository, or the Author's funding body's archive, six months after publication of the printed or online edition of the Journal, provided that they also link to the contribution on the publisher's website. Authors wishing to use the published version of their article for promotional use or on a web site must request in the normal way.

If you require further assistance please read Springer Nature's online [author reuse guidelines](#).

For full paper portion: Authors of original research papers published by Springer Nature are encouraged to submit the author's version of the accepted, peer-reviewed manuscript to their relevant funding body's archive, for release six months after publication. In addition, authors are encouraged to archive their version of the manuscript in their institution's repositories (as well as their personal Web sites), also six months after original publication.

Artículo: Response to 'Comment on "Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials" '.

Enlace de acceso libre: <https://rdcu.be/dTSfp>



Response to "Comment on "Surgical and laser interventions for pseudoexfoliation glaucoma systematic review of randomized controlled trials"

Author: Sara Pose-Bazarra et al
Publication: Eye
Publisher: Springer Nature
Date: Sep 30, 2021

Copyright © 2021, The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists

Author Request

If you are the author of this content (or his/her designated agent) please read the following. If you are not the author of this content, please click the Back button and select no to the question "Are you the Author of this Springer Nature content?". Ownership of copyright in original research articles remains with the Author, and provided that, when reproducing the contribution or extracts from it or from the Supplementary Information, the Author acknowledges first and reference publication in the Journal, the Author retains the following non-exclusive rights: To reproduce the contribution in whole or in part in any printed volume (book or thesis) of which they are the author(s). The author and any academic institution, where they work, at the time may reproduce the contribution for the purpose of course teaching. To reuse figures or tables created by the Author and contained in the Contribution in oral presentations and other works created by them. To post a copy of the contribution as accepted for publication after peer review (in locked Word processing file, of a PDF version thereof) on the Author's own web site, or the Author's institutional repository, or the Author's funding body's archive, six months after publication of the printed or online edition of the Journal, provided that they also link to the contribution on the publisher's website. Authors wishing to use the published version of their article for promotional use or on a web site must request in the normal way.

If you require further assistance please read Springer Nature's online [author reuse guidelines](#).

For full paper portion: Authors of original research papers published by Springer Nature are encouraged to submit the author's version of the accepted, peer-reviewed manuscript to their relevant funding body's archive, for release six months after publication. In addition, authors are encouraged to archive their version of the manuscript in their institution's repositories (as well as their personal Web sites), also six months after original publication.

Artículo: Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study.

Enlace de acceso libre: <https://rdcu.be/dTSc9>

SPRINGER NATURE

Feasibility, efficacy and safety of early lens extraction in patients with pseudoexfoliation glaucoma: a feasibility and pilot study

Author: Sara Pose-Bazarrá et al

Publication: Eye

Publisher: Springer Nature

Date: Sep 26, 2022

Copyright © 2022, The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists

Author Request

If you are the author of this content (or his/her designated agent) please read the following. If you are not the author of this content, please click the Back button and select no to the question "Are you the Author of this Springer Nature content?". Ownership of copyright in original research articles remains with the Author, and provided that, when reproducing the contribution or extracts from it or from the Supplementary Information, the Author acknowledges first and reference publication in the Journal, the Author retains the following non-exclusive rights: To reproduce the contribution in whole or in part in any printed volume (book or thesis) of which they are the author(s). The author and any academic institution, where they work, at the time may reproduce the contribution for the purpose of course teaching. To reuse figures or tables created by the Author and contained in the Contribution in oral presentations and other works created by them. To post a copy of the contribution as accepted for publication after peer review (in locked Word processing file, of a PDF version thereof) on the Author's own web site, or the Author's institutional repository, or the Author's funding body's archive, six months after publication of the printed or online edition of the Journal, provided that they also link to the contribution on the publisher's website. Authors wishing to use the published version of their article for promotional use or on a web site must request in the normal way.

If you require further assistance please read Springer Nature's online [author reuse guidelines](#).

For full paper portion: Authors of original research papers published by Springer Nature are encouraged to submit the author's version of the accepted, peer-reviewed manuscript to their relevant funding body's archive, for release six months after publication. In addition, authors are encouraged to archive their version of the manuscript in their institution's repositories (as well as their personal Web sites), also six months after original publication.

ANEXO 9

**CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIOS
INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Georgopoulos 2000 (321)**Métodos**

Diseño del estudio: Estudio prospectivo aleatorizado.

Unidad de aleatorización: Participante (un ojo por participante).

Asignación: Asignación aleatoria para recibir facoemulsificación (faco) córnea clara combinada con aspiración trabecular o faco córnea clara aislada.

Número aleatorizado: 28 pacientes, 14 ojos en el procedimiento combinado y 14 ojos en el grupo de faco aislada.

Exclusiones y pérdidas durante el seguimiento: Se excluyó a un paciente del grupo de faco aislada debido a pérdida vítrea. El análisis estadístico se realizó en los 27 pacientes restantes.

Tratamiento de los datos que faltan: no comunicado.

Participantes

País: Grecia (Departamento de Oftalmología, Universidad de Atenas).

Número analizado: 27 pacientes.

Tipo de glaucoma: Glaucoma pseudoexfoliativo.

Edad: media $66,6 \pm 4,6$ años (rango 61-76 años). La edad media en el grupo de procedimiento combinado fue de $67,4 \pm 4,8$ años y en el grupo de faco aislada, $65,8 \pm 4,4$ años.

Sexo: No comunicado.

PIO medicada: la PIO media preoperatoria en el grupo de procedimiento combinado fue de $19,6 \pm 1,91$ mmHg y en el grupo de faco sola $18,7 \pm 1,84$ mmHg.

Criterios de inclusión:

1. $PIO \leq 22$ mmHg en una curva diurna bajo tratamiento con hasta dos principios hipotensores, excluyendo pilocarpina 4%
2. Sin cirugía previa ni tratamiento con trabeculoplastia láser
3. Reducción significativa de la agudeza visual (AV; <5 líneas Snellen) que sólo pudiera atribuirse a la catarata

Criterios de exclusión: No cumplir los criterios de inclusión.

Intervenciones

Intervención 1: faco combinada con aspiración trabecular.

Intervención 2: faco aislada.

Duración del seguimiento: de 12 a 18 meses con una media de 15,7 meses.

Resultados

Resultado primario: PIO postoperatoria (mmHg) (1, 3, 6, 9, 12 y 15 meses después de la operación).

Resultados secundarios:

1. Duración de la aspiración trabecular: Osciló entre 140 s y 250 s con una media de 189 ± 28 s.
2. Número de medicaciones antiglaucomatosas (1, 3, 6, 9, 12 y 15 meses después de la operación).
3. Agudeza visual: (Snellen) En el último examen registrado.
4. Complicaciones:
 - Desgarro de la cápsula posterior con pérdida vítrea
 - Zonulolisis sin pérdida vítrea
 - Descemetolisis localizada
 - Pequeña cantidad de sangre en la periferia del iris
 - Pequeñas sinequias anteriores
 - Ligera despigmentación en la zona tratada
 - Opacificación de la cápsula posterior

Notas

Tipo de estudio: publicado.

Año de inicio de la inscripción: De marzo a septiembre de 1998.

Fuente de financiación: no comunicada.

Declaración de intereses: no comunicada.

Idioma de publicación: inglés.

Registro del ensayo: no.

SESGO	JUICIO	APOYO PARA EL JUICIO
Generación aleatoria de secuencias (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Método de generación de secuencias aleatorias no informado
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se informó de la ocultación de la asignación

Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	No se cegó a los participantes por ser un estudio intervencionista
Cegamiento de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Se utilizó un observador enmascarado para realizar las mediciones de la PIO
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Se excluyó a 1 paciente debido a una complicación durante el procedimiento
Información selectiva (sesgo de información)	Riesgo poco claro	No se publicó el protocolo del estudio

Jacobi 1999 (213)

Métodos

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado con grupo control emparejado.

Unidad de aleatorización: Participante.

Método de asignación: Diseño de estudio inusual: 48 pacientes fueron aleatorizados entre los que recibieron aspiración trabecular (grupo asp+LIO de 26 ojos) y los que no recibieron aspiración trabecular (grupo LIO sola de 22 ojos). El grupo de procedimiento triple estaba formado por 26 casos, muy parecidos a los de asp+LIO en cuanto a edad, sexo, relación copa-disco, necesidad de medicación para el glaucoma y enfermedades sistémicas. En el metaanálisis sólo se incluyeron los grupos aleatorizados, por lo que se excluyó el grupo de procedimiento triple.

Número de pacientes aleatorizados: 48 pacientes, 26 ojos en el grupo de aspiración trabecular (asp+LIO) y 22 ojos en el grupo sin aspiración trabecular (LIO sola).

Exclusiones y pérdidas durante el seguimiento: poco claras. Sólo se dispone de datos al final del seguimiento de 13/26 pacientes del grupo de triple procedimiento, 13/26 del grupo de asp +LIO y 7/22 del grupo de LIO sola.

Tratamiento de los datos que faltan: no comunicado.

Participantes

País: Hospital Oftalmológico Universitario de Colonia, Alemania.

Número analizado: 74 ojos. 48 aleatorizados: 26 ojos en el grupo de aspiración trabecular (asp+ LIO) y 22 ojos en el grupo sin aspiración trabecular (LIO sola).

Tipo de glaucoma: GPXF.

Edad (media $\pm$ DE): La edad media en el grupo de LIO sola fue de $71,3 \pm 6,1$ años (rango 48-78) y de $69,4 \pm 5,6$ años en el grupo asp+LIO (rango 52-77).

Sexo: 12 mujeres y 10 hombres en el grupo de LIO sola y 16 mujeres y 10 hombres en el de Asp + LIO.

PIO medicada: La PIO preoperatoria media fue de $32,0 \pm 7,7$ mmHg en el grupo de LIO sola y de $31,9 \pm 8,1$ mmHg en el grupo Asp + LIO.

Criterios de inclusión:

1. Glaucoma pseudoexfoliativo que requiere tratamiento médico
2. Pacientes con cataratas sometidos a facoemulsificación con implante de LIO

Criterios de exclusión:

1. Uveítis
2. Queratitis herpética
3. Traumatismos oculares
4. Ángulo estrecho
5. Procedimientos previos de cirugía filtrante o ciclodestructivos
6. Glaucoma distinto del glaucoma pseudoexfoliativo

Intervenciones

Intervención 1: Facoemulsificación con implante de LIO y aspiración trabecular (asp + LIO).

Intervención 2: Facoemulsificación con implante de LIO sola (LIO sola).

Intervención 3: Procedimiento triple de cirugía filtrante estándar del glaucoma (trabeculectomía convencional sin el uso de antimetabolitos + facoemulsificación con implante de LIO y aspiración trabecular complementaria).

Duración del seguimiento: 30 meses.

Resultados

Resultado primario: Presión intraocular: La tonometría de aplanación de Goldmann se realizó con lámpara de hendidura de forma enmascarada por el mismo examinador. La PIO se evaluó a los 1, 3, 6, 12, 18, 24 meses y en el último seguimiento de todos los pacientes. El número de determinaciones en una visita específica varió de 3 a 5 determinaciones individuales en algunos pacientes.

Resultados secundarios:

1. Número de medicaciones para el glaucoma. La medicación hipotensora se suspendió en todos los pacientes durante al menos 5 días. A partir de entonces, el reinicio del tratamiento médico se realizó en función de las mediciones de la PIO postoperatoria.
2. Mejor agudeza visual corregida. Se asignó un valor de rango a las agudezas visuales para el análisis estadístico.
3. El fracaso se definió como la necesidad de un tratamiento antiglaucomatoso quirúrgico o láser adicional (incluida la revisión con aguja de la ampolla) o la necesidad de más de un medicamento para reducir la PIO.

Notas

Tipo de estudio: publicado.

Año de inicio de la inscripción: no comunicado.

Fuente de financiación: Financiado en parte por Deutsche Forschungsgemeinschaft, Alemania; JA 717/3-1.

Declaración de intereses: "Cada autor declara que no tiene ningún interés de propiedad en el desarrollo o comercialización de este equipo o de cualquier otro de la competencia".

Idioma de publicación: inglés.

Registro del ensayo: no.

SESGO	JUICIO	APOYO PARA EL JUICIO
Generación aleatoria de secuencias (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Método de generación de secuencias aleatorias no comunicado
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se informó de la ocultación de la asignación
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	No se cegó a los participantes porque se trataba de un estudio intervencionista
Cegamiento de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Los mismos dos cirujanos experimentados realizaron todos los procedimientos, así como los siguientes. La tonometría de aplanación de Goldmann se realizó en la lámpara de hendidura con

		doble enmascaramiento por el mismo examinador
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Datos inconsistentes disponibles al final del seguimiento. Se presentaron datos completos en 13/26 en el grupo asp + LIO, y 7/22 en el grupo LIO sola
Información selectiva (sesgo de información)	Riesgo alto	No se publicó el protocolo del estudio. Resultados incompletos de la AV en el último seguimiento

Bilgin 2014 (322)

Métodos

Diseño del estudio: ECA.

Unidad de aleatorización: Cada ojo, ambos ojos en 3 pacientes.

Método de asignación: no comunicado.

Número aleatorizado: 52 ojos de 49 participantes, 26 ojos de 26 pacientes en el grupo de esclerectomía profunda no perforante (EPNP), de los cuales 11 pacientes se clasificaron como glaucoma pseudoexfoliativo y 26 ojos de 23 pacientes en el grupo de EPNP combinada con facoemulsificación, de los cuales 14 pacientes se clasificaron como glaucoma de PXF.

Unidad de análisis: Cada ojo por participante.

Exclusiones y pérdidas durante el seguimiento: no comunicadas.

Tratamiento de los datos que faltan: no comunicado.

Participantes

País: Turquía

Número analizado: 52 ojos de 49 participantes.

Tipo de glaucoma: Los pacientes se clasificaron en dos grupos diferentes en función del tipo de glaucoma: glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo. Sólo el grupo con GPXF se incluyó para el metaanálisis. Se incluyeron 11 ojos en el grupo NPDS y 14 ojos en el grupo de Faco-EPNP.

Edad: $69,6 \pm 7,1$ años en el grupo EPNP y $66,6 \pm 9,5$ años en el grupo Faco-EPNP, sin discriminar el tipo de glaucoma.

Sexo: 15 hombres y 11 mujeres en el grupo EPNP y 15 hombres y 11 mujeres en el grupo Faco-EPNP sin discriminar el tipo de glaucoma.

PIO medicada: $23,6 \pm 5,5$ mmHg en el grupo EPNP, y $23,2 \pm 8,5$ mmHg en el grupo Faco combinado con NPDS, sólo teniendo en cuenta los pacientes diagnosticados de GPXF.

Criterios de inclusión:

1. PIO no controlada con tratamiento médico máximo tolerado
2. Terapia médica no tolerada o incapacidad para cumplir con la terapia médica
3. Tener tanto GPAA o GPXF como cataratas que mermen la capacidad visual

Criterios de exclusión:

1. Otros tipos de glaucoma
2. Patologías oculares adicionales como uveítis o ángulo ocluable
3. Cirugía ocular previa o trabeculoplastia láser

Intervenciones

Intervención 1: Esclerectomía profunda no perforante (EPNP) sola.

Intervención 2: Facoemulsificación combinada con EPNP (FACO EPNP).

Duración del seguimiento: EPNP $30,9 \pm 5,3$ meses FACO EPNP $28,7 \pm 7,2$ meses.

Resultados

Resultado primario: PIO media (mmHg).

Postoperatorio: EPNP: $14,7 + 0,4$ con $0,24 + 0,2$ medicaciones.

Faco-EPNP postoperatorio: $13,6 + 2,7$ con $0,07 + 0,27$ medicamentos.

Resultados secundarios:

1. Número medio de medicaciones para el glaucoma
2. Mejor agudeza visual corregida

Notas

Tipo de estudio: publicado.

Año de inicio de la inscripción: no comunicado.

Fuente de financiación: no declarada.

Declaración de intereses: "El autor no tiene ningún interés financiero o de propiedad en ningún material o método mencionado".

Idioma de publicación: inglés.

Registro del ensayo: Protocolo aprobado, pero no disponible.

SESGO	JUICIO	APOYO PARA EL JUICIO
Generación aleatoria de secuencias (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Método de generación de secuencias aleatorias no comunicado
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se informó de la ocultación de la asignación
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	Pacientes no enmascarados
Cegamiento de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo alto	Cita: "Las mediciones de la PIO fueron realizadas por otro oftalmólogo para reducir el riesgo de sesgo en las mediciones de la PIO". Menciona qué medidas se tomaron para enmascarar la PIO, pero es probable que el investigador fuera consciente de la LIO/cristalino
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	Pérdidas de seguimiento no reportadas
Información selectiva (sesgo de información)	Riesgo poco claro	Resultados primarios preespecificados incompletos: Campo visual Protocolo aprobado pero no disponible

Kent 2015 (187)**Métodos**

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico.

Unidad de aleatorización: Ojo. También se aleatorizaron segundos ojos si se requería bajar la PIO. Ambos ojos en 16 pacientes.

Método de asignación: Programa de aleatorización no bloqueado estratificado por centro. La aleatorización se realizó por separado en cada centro. Ni los pacientes ni los médicos estaban enmascarados.

Número de pacientes aleatorizados: 76 ojos de 60 participantes. 45 ojos recibieron trabeculoplastia selectiva con láser (SLT) y 31 ojos recibieron Trabeculoplastia Láser Argón (ALT).

Exclusiones y pérdidas durante el seguimiento: Se perdieron algunos ojos en cada grupo y 63 ojos completaron el seguimiento durante los 6 meses.

Tratamiento de los datos que faltaban: En cuanto a la edad, el sexo y la última PIO medida, no hubo diferencias en pacientes perdidos durante el seguimiento y los que permanecieron en el estudio (no excluidos).

Participantes

País: 5 instituciones académicas de oftalmología de Canadá.

Número analizado: 45 ojos recibieron SLT y 31 ojos recibieron ALT. Sólo 63 pacientes completaron 6 meses de seguimiento. Los pacientes que perdieron el seguimiento, no se especifica cuántos pertenecían a cada grupo.

Tipo de glaucoma: GPXF.

Edad: 73,0 años en el grupo ALT y 72,9 años en el grupo SLT.

Sexo: 64% mujeres en el grupo ALT y 68% mujeres en el grupo SLT.

PIO medicada: 25,2 mm Hg en el grupo ALT y 23,1 mm Hg en el grupo SLT. Esta diferencia fue significativa ($P=0,03$).

Criterios de inclusión:

1. PXF
2. PIO no controlada con tratamiento médico máximo según criterio médico
3. Ángulos abiertos
4. Al menos una lectura de PIO >24 mmHg

Criterios de exclusión:

1. Trabeculoplastia láser previa
2. Cirugía ocular en un plazo de 6 meses
3. Cirugía previa de glaucoma

4. Defecto avanzado del campo visual
5. Pacientes monoculares
6. Pacientes en tratamiento simultáneo con esteroides sistémicos o tópicos

Intervenciones

Intervención 1: ALT.

Intervención 2: SLT.

Duración del seguimiento: 6 meses.

Resultados

Resultado primario: Presión intraocular media durante 6 meses de seguimiento (1 hora, 1 semana, 6 semanas, 6 meses).

Resultados secundarios: Número de medicamentos para el glaucoma utilizados durante los 6 meses de seguimiento (cambio desde el inicio) (1 hora, 1 semana, 6 semanas, 6 meses).

Notas

Tipo de estudio: publicado.

Año de inicio de la inscripción: no comunicado.

Fuente de financiación: no declarada.

Declaración de intereses: "Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses".

Idioma de publicación: inglés.

Registro del ensayo: [clinicaltrials.gov NCT01126203](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01126203).

SESGO	JUICIO	APOYO PARA EL JUICIO
Generación aleatoria de secuencias (sesgo de selección)	Riesgo alto	Método de generación de secuencias aleatorias no comunicado. Gran diferencia en el tamaño de los grupos: 45 SLT y 31 ALT
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Programa de aleatorización no bloqueado estratificado por centro. No se informó

		de la ocultación de la asignación
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	Ni los pacientes ni los médicos estaban enmascarados
Cegamiento de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo alto	No se enmascaró la evaluación de resultados
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Pérdidas de seguimiento: 63/76 ojos fueron seguidos durante los 6 meses. En términos de edad, sexo y última PIO medida, no hubo diferencias entre los pacientes perdidos y los que permanecieron en el estudio
Información selectiva (sesgo de información)	Riesgo bajo	Los resultados descritos en los resultados coincidieron con los especificados en los métodos y en el registro de ClinicalTrials.gov

Jacobi 2000 (323)

Métodos

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado.

Unidad de aleatorización: Participante (un ojo por participante).

Asignación del método: Los pacientes consecutivos se asignaron aleatoriamente a aspiración trabecular adyuvante (grupo de facoaspiración, 20 ojos) o trabeculectomía adyuvante sin el uso de antimetabolitos (grupo de faco-trab, 20 ojos).

Número de pacientes aleatorizados: 40 pacientes, 20 ojos en cada grupo.

Exclusiones y pérdidas durante el seguimiento: No hubo pérdidas ni exclusiones.

Tratamiento de los datos que faltan: No comunicado.

Participantes

País: Hospital Oftalmológico Universitario de Colonia (Alemania).

Número analizado: 21 ojos analizados en ambos grupos.

Tipo de glaucoma: GPXF.

Edad: La edad media en el grupo de facoaspiración fue de $70,3 \pm 5,1$ años y de $69,6 \pm 5,2$ años en el grupo del procedimiento combinado.

Sexo: 13 mujeres y 8 hombres en el grupo de facoaspiración y 12 mujeres y 9 hombres en el grupo de triple procedimiento.

PIO medicada: $28,0 \pm 7,5$ mmHg en el grupo de facoaspiración y $27,9 \pm 7,1$ mmHg en el de procedimiento triple.

Criterios de inclusión:

1. Glaucoma pseudoexfoliativo que requiere tratamiento médico del glaucoma
2. Pacientes con cataratas sometidos a facoemulsificación con implantación de LIO

Criterios de exclusión:

1. Uveítis
2. Queratitis herpética
3. Trauma ocular
4. Ángulo estrecho
5. Procedimientos previos de filtrado o ciclodestructivos
6. Glaucoma distinto del glaucoma pseudoexfoliativo

Intervenciones

Intervención 1: Facoemulsificación combinada, implante de LIO y aspiración trabecular (grupo de facoaspiración).

Intervención 2: Procedimiento triple de glaucoma. Facoemulsificación combinada, implante de LIO, aspiración trabecular y trabeculectomía adyuvante sin el uso de antimetabolitos (grupo faco-trab).

Duración del seguimiento: 1 año.

Resultados

Resultado primario: Presión intraocular. La tonometría de aplanación de Goldmann se realizó con lámpara de hendidura enmascarada por el mismo examinador. La PIO se midió en el postoperatorio inmediato, a las 6, 12, 18 y 24 horas, así como en el postoperatorio precoz, a los 3 y 6 días. Las mediciones tardías de la PIO se realizaron al año de la intervención en todos los pacientes.

Resultados secundarios:

1. Número de medicaciones para el glaucoma: En todos los pacientes se suspendió la medicación hipotensora durante al menos 3 días. La reanudación del tratamiento médico se ajustó en función de

las mediciones de la presión postoperatoria. Se comunicaron los datos de medicación para el glaucoma a los 6 días y al año del postoperatorio.

2. Agudeza visual: Equivalente de Snellen. 1 semana y 1 año después de la operación.

3. Complicaciones.

Notas

Tipo de estudio: publicado.

Año de inicio de la inscripción: no comunicado.

Fuente de financiación: Financiado en parte por Deutsche Forschungsgemeinschaft, Alemania; JA 717/3-1.

Declaración de intereses: "Cada autor declara que no tiene ningún interés de propiedad en el desarrollo o comercialización de este equipo o de cualquier otro de la competencia".

Idioma de publicación: inglés.

Registro del ensayo: no comunicado.

SESGO	JUICIO	APOYO PARA EL JUICIO
Generación aleatoria de secuencias (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Método de generación de secuencias aleatorias no comunicado
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se informó de la ocultación de la asignación
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	No se cegó a los participantes porque se trataba de un estudio de intervención
Cegamiento de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Los mismos dos cirujanos experimentados realizaron todos procedimientos de la siguiente manera. La tonometría de aplanación de Goldmann se realizó en lámpara de hendidura en una manera enmascarada doble por el mismo examinador

Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Sin pérdidas durante el seguimiento. Datos inconsistentes: 20 pacientes aleatorizados, pero 21 analizados en cada grupo. Datos incompletos para la PIO y número de medicamentos, al menos en seguimiento intermedio
Información selectiva (sesgo de información)	Riesgo poco claro	No se publicó el protocolo del estudio

Bagli 2009 (324)**Métodos**

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado.

Unidad de aleatorización: Participante (un ojo por participante).

Asignación del método: Los pacientes fueron aleatorizados a facotrabeculectomía por vía única o doble vía sin uso de de antimetabolitos intraoperatoriamente, utilizando una tabla de números aleatorios.

Número de pacientes aleatorizados: 100 pacientes, 50 ojos con GPAA y 50 ojos con GPXF, cumplían los criterios de inclusión del estudio.

Exclusiones y pérdidas de seguimiento: Pacientes con rotura de la cápsula posterior durante la facoemulsificación que condujo a la inserción de una LIO de cámara anterior. En total, 7 pacientes.

Tratamiento de los datos perdidos: No comunicado.

Participantes

País: Unidad de Glaucoma de la Clínica Oftalmológica Universitaria de Ioannina, Grecia.

Tipo de glaucoma: Los pacientes se clasificaron en dos grupos diferentes en función del tipo de glaucoma: glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo. Sólo el grupo con PXF se tuvo en cuenta para el metaanálisis.

Número analizado: 46 pacientes en el grupo de GPXF, 23 participantes en el grupo de trabeculectomía por vía única y 23 participantes en el grupo de trabeculectomía por doble vía.

Edad: $74,8 \pm 5,3$ años en el grupo de GPXF por vía única y $74,9 \pm 4,6$ años en el grupo de GPXF por doble vía.

Sexo: 11 mujeres y 12 hombres en el grupo de GPXF por vía única y 10 mujeres y 13 hombres en el grupo de GPXF por doble vía.

PIO medicada: La PIO preoperatoria media fue de $22,96 \pm 2,30$ mmHg en el grupo de vía única y de $22,92 \pm 2,45$ mmHg en el grupo de doble vía.

Criterios de inclusión:

1. Presencia de cataratas
2. GPAA o GPXF en el mismo ojo con control inadecuado de la PIO o que requiera dos o más medicamentos antiglaucomatosos. (PIO de más de 21 mmHg en al menos un examen previo)
3. Defecto visual típico de glaucoma por perimetría automatizada (umbral de perimetría de Humphrey 30,2 o 24,2)
4. Progresión del daño por glaucoma (pruebas de campimetría y evaluación de la relación C/D) durante los últimos meses preoperatorios

Criterios de exclusión:

1. Presencia de neovascularización del iris o del ángulo
2. Antecedentes de uveítis, glaucoma facolítico o facomorfo, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma traumático
3. Cirugía incisional previa en el mismo ojo
4. Pacientes mayores de 89 años
5. Patología ocular coexistente que afectaría a la AV final

Intervenciones

Intervención 1: facoemulsificación combinada por vía única con implante de LIO y trabeculectomía sin uso de antimetabolitos.

Intervención 2: facoemulsificación combinada por doble vía con implante de LIO y trabeculectomía sin uso de antimetabolitos.

Duración del seguimiento: 3 años.

Resultados

Resultado primario: Presión intraocular: mediciones de tonometría de aplanación de Goldmann al primer día, 7 días, 1, 2, 3, 6 meses y 2 y 3 años después del postoperatorio.

Resultados secundarios:

1. Número de medicaciones para el glaucoma
2. Agudeza visual: La mejor AV corregida se midió mediante la escala de Snellen
3. Complicaciones

Notas

Tipo de estudio: publicado.

Año de inicio de la inscripción: no comunicado.

Fuente de financiación: No comunicado.

Declaración de intereses: "Los autores no informan de ningún conflicto de intereses en este trabajo".

Idioma de publicación: inglés.

Registro del ensayo: no.

SESGO	JUICIO	APOYO PARA EL JUICIO
Generación aleatoria de secuencias (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Tabla de números aleatorios
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Ocultación de la asignación no informada
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	Mismo cirujano, sin cegamiento de participantes por ser estudio intervencionista
Cegamiento de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Los datos se recogieron en cada visita postoperatoria por dos oftalmólogos diferentes de glaucoma, que no conocían el historial clínico preoperatorio de los pacientes
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	Pérdidas durante el seguimiento: no declarado
Información selectiva (sesgo de información)	Riesgo poco claro	No se publicó el protocolo del estudio

ANEXO 10

CONSORT CHECKLIST Y DIAGRAMA DE FLUJO

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1-2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	4
	2b	Specific objectives or hypotheses	5
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	5
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	6
	4b	Settings and locations where the data were collected	5
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	8
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	7
Sample size	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
	7a	How sample size was determined	6
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	5
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	5
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	5
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	8

	assessing outcomes) and how	
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	8
12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	9
12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	9
Results		
13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	10
13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	10
14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	10
14b	Why the trial ended or was stopped	10
15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	10
16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	11
17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	11
17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	11-13
19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	12
Discussion		
20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	14-15
21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	15
22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	14-15
Other information		
23	Registration number and name of trial registry	6
24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	6
25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	9

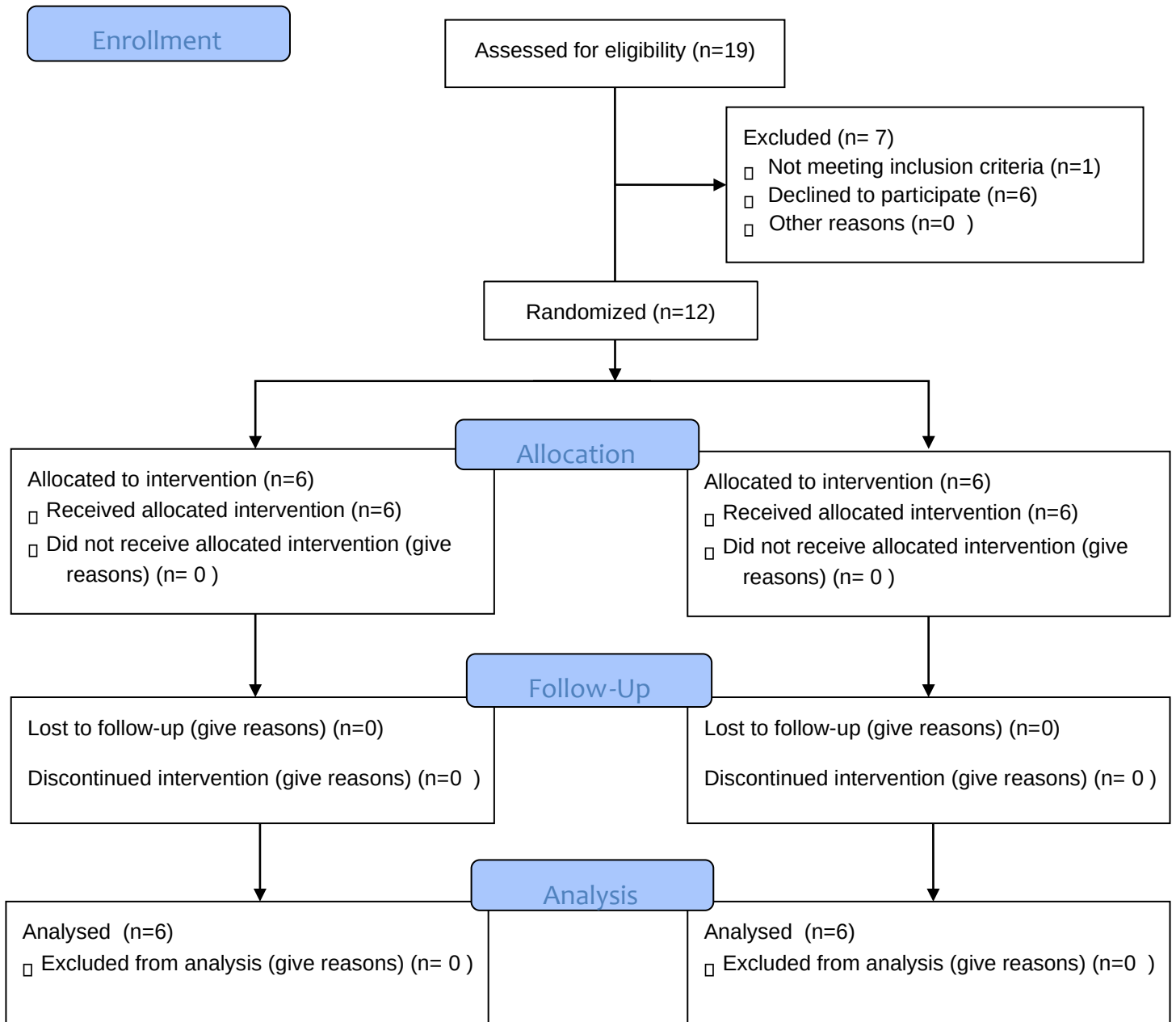
*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.



CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT 2010 Diagrama de Flujo



Se ha demostrado que la extracción del cristalino es un procedimiento eficaz para reducir la presión intraocular en todos los tipos de glaucoma, sin embargo, no existe todavía consenso sobre el momento idóneo para su realización y la magnitud de su efecto, especialmente en el glaucoma por pseudoexfoliación. La revisión sistemática no ha encontrado evidencia de calidad que justifique la superioridad de ninguna técnica quirúrgica sobre otra para pacientes con pseudoexfoliación y glaucoma y la encuesta entre expertos en glaucoma respalda el uso de la facoemulsificación como tratamiento hipotensor en estos pacientes. Nuestro estudio piloto confirma que es viable realizar un ensayo clínico sobre la eficacia de la extracción de la catarata como tratamiento hipotensor en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo.