



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

Glaucoma: Neuroprotección basada en lentes intraoculares

Glaucoma: Neuroprotection based on intraocular lenses

Doctorando

Andrés Fernández-Vega Cueto-Felgueroso

Oviedo, enero 2020



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo



Fundación de Investigación Oftalmológica
Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

Glaucoma: Neuroprotección basada en lentes intraoculares

Glaucoma: Neuroprotection based on intraocular lenses

Doctorando

Andrés Fernández-Vega Cueto-Felgueroso

Director

Dr. José Fernando Alfonso Sánchez

Co-Director

Prof. Jesús Merayo Lloves

Tutor

Prof. Jesús Merayo Lloves

Oviedo, enero de 2020

AGRADECIMIENTOS

A mi Director, el Dr. José Alfonso, por enseñarme de forma tan altruista sus conocimientos clínicos y quirúrgicos y por iniciarme en el mundo de la investigación. Por sus brillantes ideas y consejos y por reestructurar la tesis tantas veces como fue necesario. Por tantas horas de dedicación y enseñanza. Gracias por tu generosidad.

A mi co-Director y tutor, el Prof. Jesús Merayo, por sus recomendaciones sobre el diseño del trabajo y por enseñarme el método científico. Gracias por insistir en realizar el capítulo de laboratorio del que ahora estoy muy orgulloso.

Al Dr. Ignacio Rodríguez Uña por todas las horas dedicadas codo con codo a que esta tesis doctoral sea hoy un hecho. Esta tesis también es tuya. Gracias de corazón por el tiempo que dejaste de dedicarle a tu familia para ayudarme. No lo olvidaré.

A la Dra. Susana del Olmo, por haberme enseñado tanto y haber despertado en mí el interés en la investigación. Gracias por el enorme esfuerzo y por todas las tardes dedicadas a “nuestra” tesis.

A Arancha Poo, por su empuje desde el primer día, por sus ganas de que esta tesis saliera adelante y por sus ánimos en momentos de decaimiento. Por haber sacrificado horas de su familia, incluso en verano. Sin ti esta tesis no hubiera sido posible.

A mi padre, el Profesor Luis Fernández-Vega Sanz, porque sin su perseverancia, ilusión y apoyo, esta tesis nunca hubiera visto la luz. Gracias por ser mi Maestro, por inculcarme desde pequeño la pasión por la Oftalmología y mostrarme con cariño los pasos que debo ir tomando.

A mi madre, Vicky, por su alegría diaria y por estar siempre dispuesta a ayudar. Por inculcarme unos valores tan sólidos y por quererme incondicionalmente. Gracias por todo lo que has dejado de hacer por dedicarme más tiempo, soy muy consciente de ello.

A Luis, mi hermano y mejor amigo. No puedo estar más entusiasmado de poder compartir contigo y con Cris nuestras vidas tan de cerca. Gracias por tener siempre una palabra de aliento y por encontrarle un lado positivo a todo. Que esta unión inquebrantable perdure para siempre.

A Emma, por hacerme tan feliz. Por estar siempre dispuesta a acompañarme al fin del mundo, sin ninguna condición, con tal de que estemos juntos. Gracias por entender todas las horas que no te he dedicado para poder terminar esta tesis. Te quiero mucho.

A Pedro y Marga, por haber comprendido en todo momento la importancia de mi tesis y haberme facilitado la vida durante aquellos meses en Orense.

Al Dr. Pedro Pablo Rodríguez, por haber reforzado mi interés en el Glaucoma, por sus enseñanzas médico-quirúrgicas y por sus ánimos constantes.

A Montse García, Ramón Mayor, Michel Álvarez y Jesús Álvarez por todos los días que dedicaron parte de su tiempo en facilitarme el trabajo.

A las cuatro generaciones de oftalmólogos que nos preceden, sin cada uno de ellos no habríamos llegado hasta aquí.

A mis amigos, por ser una pieza fundamental en mi felicidad.

A la familia Barraquer y a la Dra. M^ª Isabel Canut, por haberme permitido formarme con ellos y por todo el cariño que siempre me han demostrado.

A los pacientes del Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, por su confianza durante tantos años. Ellos son la motivación de nuestros trabajos de investigación.

Al personal del Instituto Oftalmológico Fernández-Vega y de la Fundación de Investigación Oftalmológica. De una u otra forma, todos colaboraron en esta tesis.

RESUMEN	13
ABSTRACT	15
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
2. MOTIVACIÓN	23
3. INTRODUCCIÓN	27
3.1. Actualización en glaucoma	27
3.1.1. Concepto de Glaucoma.....	27
3.1.2. Fisiología del humor acuoso	30
3.1.3. Anatomo-fisiología del nervio óptico.....	32
3.1.4. Clasificación del Glaucoma	34
3.1.5. Pruebas diagnósticas del glaucoma	42
3.1.6. Tratamiento del glaucoma	53
3.2. Actualización en Neuroprotección.....	57
3.2.1. Concepto de Neuroprotección	57
3.2.2. Las células ganglionares de la retina	58
3.2.3. Factores que dañan las células ganglionares de la retina.....	59
3.2.4. La luz en el sistema visual	62
3.3. Mecanismos de neuroprotección.....	64
3.3.1. Neuroprotección basada en fármacos y terapia génica.....	64
3.3.2. Neuroprotección basada en la luz roja.....	68
3.3.3. Neuroprotección basada en los filtros de las lentes intraoculares.....	70
3.4. Lentes intraoculares	72
3.4.1. El cristalino y su cirugía.....	72
3.4.2. Cirugía sustitutiva: lentes intraoculares pseudofáquicas	73
3.4.3. Cirugía aditiva: lentes intraoculares fáquicas	76
3.5. Lentes intraoculares y glaucoma.....	80

4. JUSTIFICACIÓN	87
5. HIPÓTESIS	91
6. OBJETIVOS	95
7. ESTRUCTURA DE LA TESIS	99
8. CAPÍTULO 1	103
Cirugía del cristalino con láser de femtosegundo en casos con cámara anterior estrecha	103
1. Introducción	104
2. Objetivos	105
3. Pacientes, material y método	105
4. Resultados.....	109
5. Discusión.....	114
6. Conclusiones	122
9. CAPÍTULO 2	125
Influencia de los filtros incorporados a las lentes intraoculares en la evolución del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto	125
1. Introducción	126
2. Objetivos	131
3. Pacientes, material y método	131
4. Resultados.....	141
5. Discusión.....	157
6. Conclusiones	174
10. CAPÍTULO 3	177
Influencia de la óptica difractiva de las lentes intraoculares, en la evolución y diagnóstico del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto	177
1. Introducción	178
2. Objetivos	182
3. Pacientes, material y método	182
4. Resultados.....	191
5. Discusión.....	209
6. Conclusiones	222

11. CAPÍTULO 4	
Efecto neuroprotector de los filtros de las lentes intraoculares en un modelo <i>in vitro</i>	225
1. Introducción	226
2. Objetivos	231
3. Diseño experimental. Modelo in vitro de daño fototóxico.....	231
4. Material y método.....	232
5. Resultados	238
6. Discusión.....	261
7. Conclusiones	268
12. DISCUSIÓN	273
12.1. Planteamiento y desarrollo de la Tesis Doctoral	273
12.2. Interpretación de los resultados.....	275
13. FUTUROS PROYECTOS	285
13.1. Estudio de la cirugía precoz del cristalino en la pseudoexfoliación .	285
13.2. Definición de las pruebas clínicas que evalúen la neuroprotección	285
13.3. Desarrollo de una lente intraocular con conversor espectral incor- porado	286
13.4. Lentes fáquicas como lentes protectoras del cristalino y de la retina	286
14. CONCLUSIONES	289
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	293
16. GLOSARIO	325
17. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	331
18. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	339
19. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	351
19.1. Artículos científicos	351
19.2. Libros/ Capítulos de libros	352
19.3. Comunicaciones orales en congresos	353
19.4. Paneles en congresos.....	354
20. FINANCIACIÓN DE LA TESIS	359

RESUMEN

Se presenta un trabajo de investigación clínica y experimental que pretende establecer una estrategia de neuroprotección para la patología del glaucoma basada en la luz y en lentes intraoculares.

Se empieza analizando una situación en la que la lensectomía precoz asistida por láser de femtosegundo debería aportar, en principio, ventajas en términos de enfermedad glaucomatosa: la cámara anterior estrecha como situación predisponente al cierre angular primario/glaucoma por cierre angular primario. Los resultados pueden sugerir que la extracción temprana del cristalino podría considerarse en estos casos.

Después, se analiza la repercusión clínica de implantar lentes intraoculares monofocales con filtro ultravioleta o ultravioleta + azul y lentes intraoculares difractivas con filtro ultravioleta + azul en la evolución del glaucoma primario de ángulo abierto comprobando la eficacia en función tanto del filtro como del diseño óptico. La cirugía de catarata mediante facoemulsificación e implante de lente intraocular demostró ser eficaz y segura en términos de agudeza visual y refracción en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Así mismo, mostró seguridad en cuanto a control tensional a medio plazo, con independencia del tipo de diseño óptico.

Por último, se estudia a nivel de laboratorio la capacidad de absorción de la luz que tienen los filtros que incorporan una serie de lentes intraoculares de uso común en la cirugía sustitutiva y aditiva del cristalino. Como consecuencia de lo anterior, se analizan los efectos positivos o negativos que tienen cada una de las lentes intraoculares sobre cultivos celulares de origen neural.

Con la presente Tesis Doctoral se propone la incorporación de un filtro de conversión espectral por haber mostrado niveles de neuroprotección superiores con respecto a los filtros habituales integrados en las lentes intraoculares incluso en condiciones celulares desfavorables.

ABSTRACT

A clinical and experimental research work is presented aiming to establish a neuroprotective strategy for glaucoma based on light and intraocular lenses.

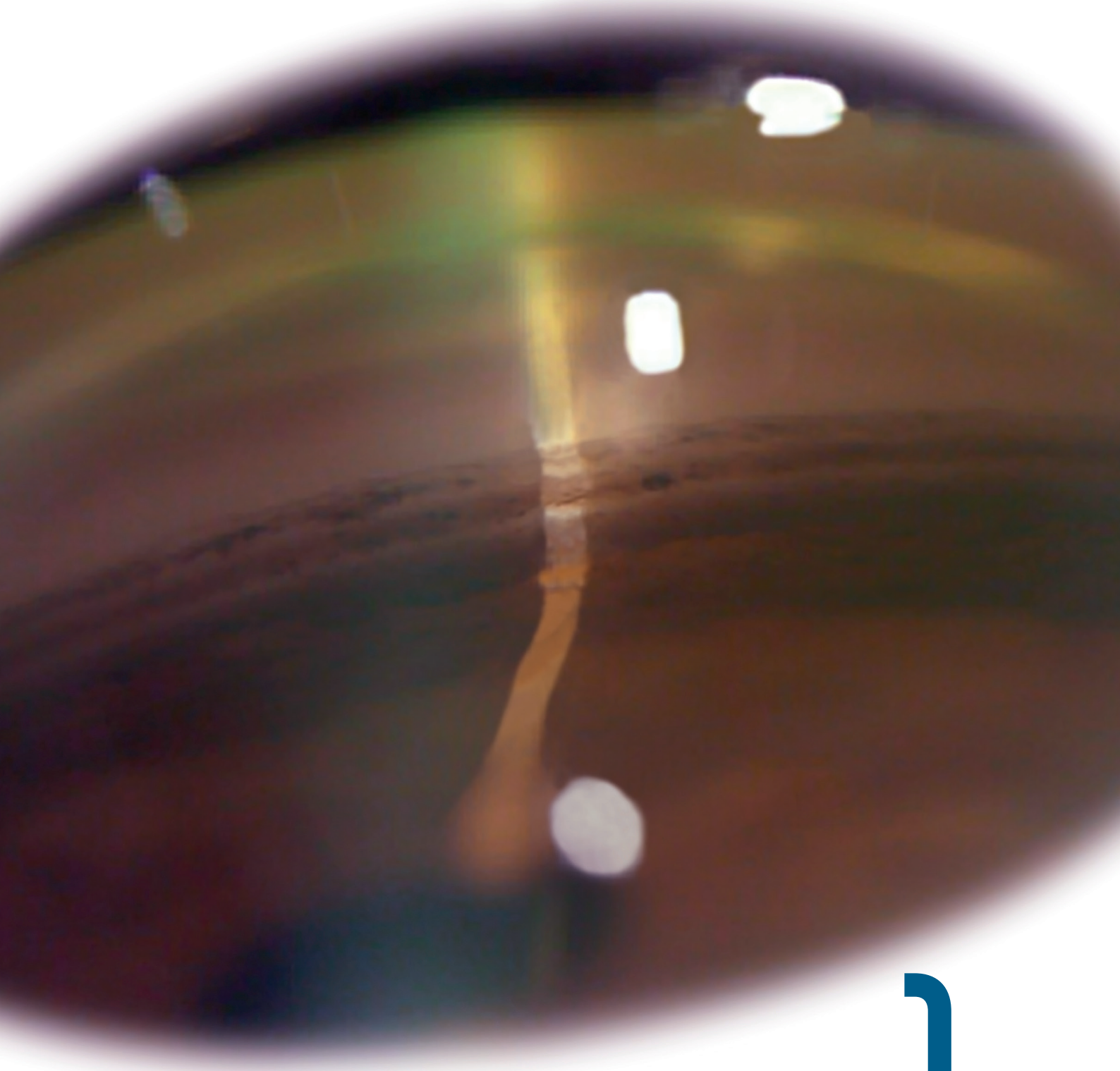
Firstly, a situation in which early lensectomy assisted by femtosecond laser should provide, in theory, advantages in terms of glaucomatous disease is analysed: a narrow anterior chamber as a predisposing factor for Primary Angle-Closure Glaucoma. Outcomes may suggest that early crystalline extraction could be considered in these cases.

Then, the clinical repercussions of implanting monofocal intraocular lenses with an ultraviolet filter or ultraviolet + blue light filter and diffractive intraocular lenses with ultraviolet + blue light filter in the evolution of Primary Open-Angle Glaucoma are studied. The effectiveness of both the filter and the intraocular lens optic design is proven. Phacoemulsification cataract surgery with intraocular lens implantation was found to be safe and effective regarding visual acuity and refraction in Primary Open-Angle Glaucoma patients. Likewise, this technique was observed to be safe for medium-term intraocular pressure control, regardless of the type of intraocular lens optic design.

Finally, a laboratory-based study analysed the light-absorbing capacity of the filters incorporated in a series of intraocular lenses commonly used in crystalline replacement and additive surgery. Consequently, the positive and negative effects of each of the intraocular lenses on neural cell cultures are studied.

Therefore, this Doctoral Thesis proposes the incorporation of a spectral conversion filter as it has presented higher levels of neuroprotection than the usual filters integrated in intraocular lenses even in unfavorable cell conditions.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES

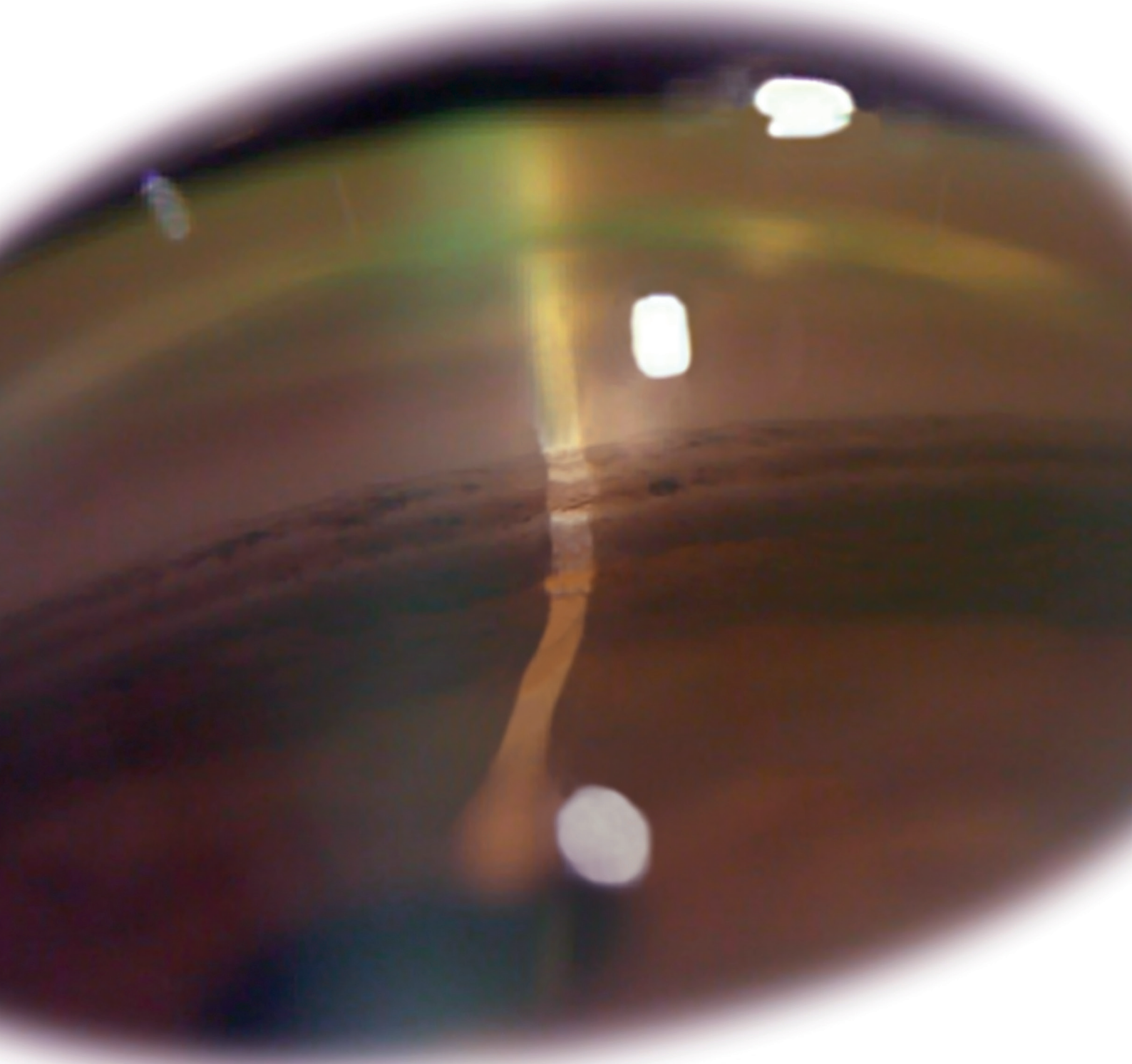


**PREGUNTA DE
INVESTIGACIÓN**

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se puede establecer una estrategia de neuroprotección en el glaucoma basada en lentes intraoculares?

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



2

MOTIVACIÓN

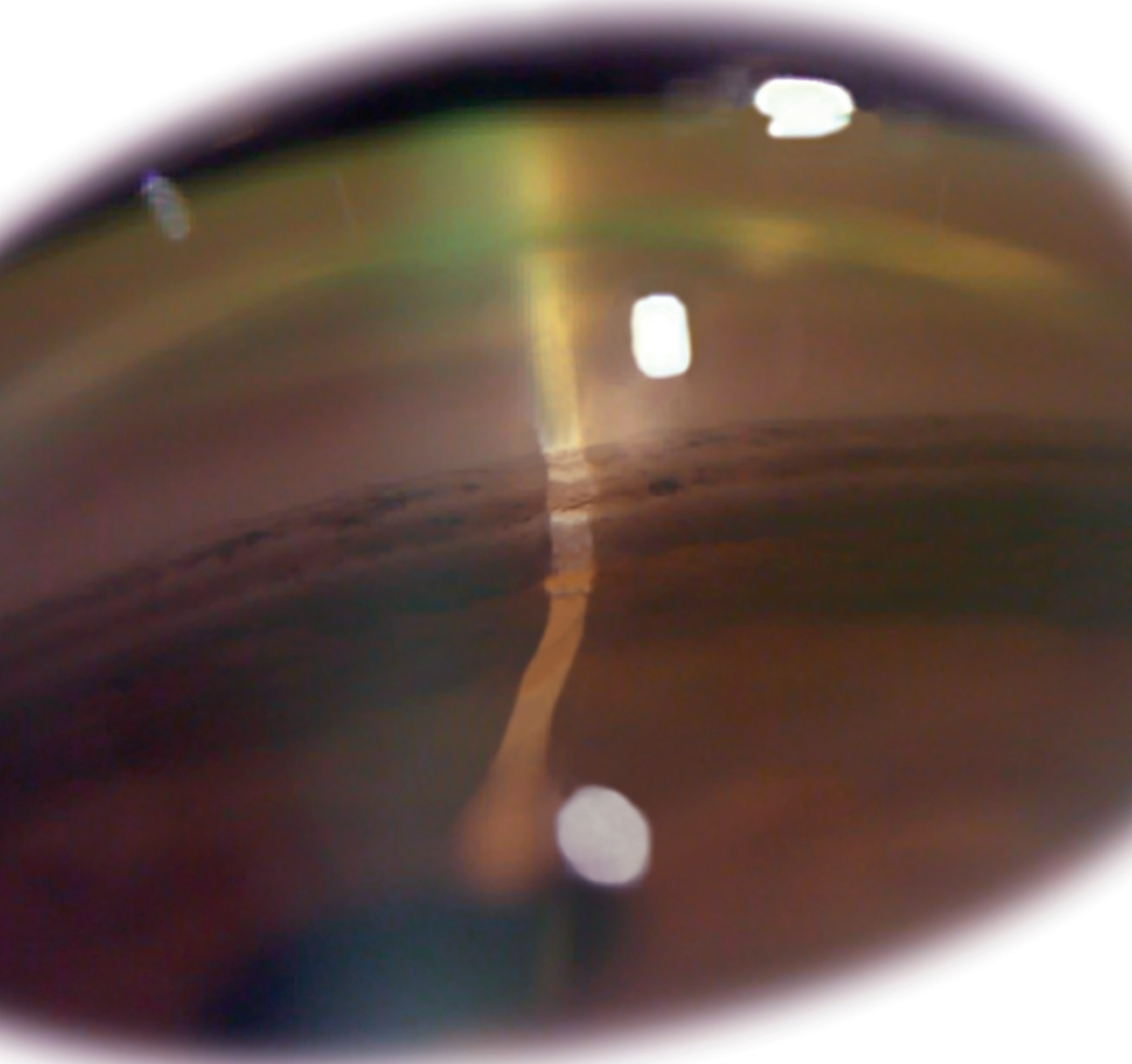
2. MOTIVACIÓN

Desde que tengo uso de razón, he sido consciente de la importancia de ayudar a los pacientes a mejorar o incluso recuperar la vista como hacían mi padre, mi abuelo y buena parte de mis familiares. Siempre fue un reto conseguir formar parte de la quinta generación de oftalmólogos en mi familia.

Una vez obtenido el título de Medicina, comencé mi período de formación en el Centro de Oftalmología Barraquer de Barcelona. Allí, las rotaciones en el departamento de Glaucoma, dirigido por la Dra. M.^a Isabel Canut, me parecieron de las más interesantes y pude comprobar en primera persona el amplio abanico de posibilidades terapéuticas que podía ofrecer esta patología. El glaucoma en sí mismo y la forma de manejarlo en dicho centro, fomentaron un sólido compromiso personal con la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Ya en Oviedo, en el Instituto Universitario Fernández-Vega, me incorporé al departamento de Glaucoma, en el que los Dres. Pedro P. Rodríguez Calvo e Ignacio Rodríguez Uña, reforzaron mi interés en esta parcela. Las posibilidades clínico-quirúrgicas y las posibilidades de investigación que ofrece el Instituto, constituyen un motivo de estímulo y superación en mi carrera médica.

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en los países desarrollados, siendo su prevención, uno de los temas que más me ha interesado desde mis inicios. En este contexto, la posibilidad de prevenir la evolución negativa del glaucoma mediante la cirugía precoz del cristalino con implante de lente intraocular, me ha atraído especialmente. Sin embargo, esta posible opción terapéutica, trae consigo una serie de interrogantes en cuanto a su beneficio, especialmente en términos de neuroprotección: ¿son las lentes intraoculares que tenemos hoy día las mejores para nuestros pacientes? ¿cumplen un papel neuroprotector eficaz considerando la expectativa vital de la población? Son nuevas dudas que se plantean y que merecen ser contestadas, por ello, comenzamos el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



3

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

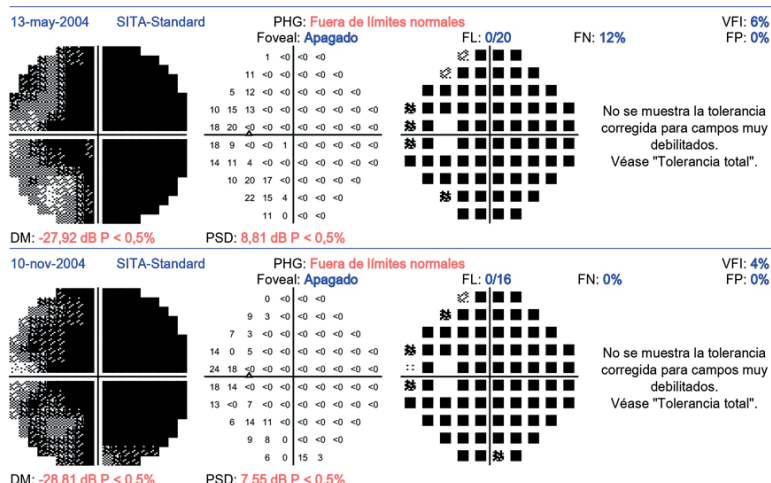
3.1. ACTUALIZACIÓN EN GLAUCOMA

3.1.1. Concepto de Glaucoma

El glaucoma es una enfermedad ocular que provoca el daño del nervio óptico. Abarca un grupo de neuropatías ópticas de origen multifactorial que se caracterizan por una degeneración progresiva del nervio óptico, la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR) y la pérdida de campo visual (CV), como consecuencia, la conexión entre el ojo y el cerebro va disminuyendo gradualmente. Se trata de una de las principales causas de ceguera, de hecho, según la Academia Americana de Oftalmología¹, es la primera causa de ceguera en pacientes mayores de 60 años en países desarrollados. Si tenemos en cuenta las entidades que engloban el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), el glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) y los glaucomas congénitos, el glaucoma es la segunda causa de ceguera en todo el mundo, afectando en una mayor medida al sexo femenino y personas de raza asiática^{2,3}.

En general, el GPAA afecta a más personas que el GPAC (3:1)⁴. El GPAC se presenta de una manera más agresiva, sobre todo, entre jóvenes asiáticos (el GPAC afecta a menos de la mitad de los pacientes diagnosticados de glaucoma en China, pero se calcula que produce alrededor del 90% de los pacientes ciegos debido a glaucoma)⁵⁻⁹. Se cree que unos 2,25 millones de personas en Estados Unidos por encima de 40 años tienen GPAA¹⁰ y que la mitad de ellos no conocen la presencia de esta patología a pesar de presentar una pérdida demostrable en el CV. Además, se ha estimado que unos 10 millones de personas residentes en América tienen una presión intraocular (PIO) superior a 21 milímetros de mercurio (mmHg) u otros factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad considerándose que aproximadamente el 10% de los ojos de estos pacientes puedan desarrollar GPAA durante la siguiente década¹¹.

Figura 1: Campo visual que muestra un daño glaucomatoso severo.



Estudios realizados prevén que el número de personas afectadas en todo el mundo en el año 2020 alcanzará los 80 millones³, de los cuáles hasta un 10% podrían ser ciegas de ambos ojos¹². Además, es una patología que se diagnostica tardíamente en muchos países.

El glaucoma engloba un conjunto de enfermedades que se diferencian tanto en la presentación clínica como en la patogenia, la posible vinculación genética y el tratamiento. La forma más frecuente de glaucoma es el GPAA, que, aunque en un principio no presente síntomas subjetivos, tratándose de una enfermedad bastante silenciosa, puede terminar resultando en una pérdida progresiva e irreversible del CV¹⁰ (Figura 1). No se puede hablar del glaucoma como una entidad clínica aislada, sino que abarca una serie de patologías crónicas y progresivas de diverso origen, cuyo rasgo común es ser neuropatías ópticas adquiridas caracterizadas por la excavación gradual del nervio óptico y el adelgazamiento del anillo neuroretiniano (ANR). Como resultado, se producen cambios histopatológicos en la morfología del disco óptico, también denominado papila del nervio óptico, que dan lugar, esencialmente, a la pérdida de CGR. Cuando esta pérdida empieza a ser grave, los pacientes comienzan a desarrollar cambios funcionales con una disminución en su CV relacionada con la alteración del nervio óptico (Figura 2). La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila óptica una estructuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) (Figura 3). Hoy en día, se considera que alteraciones bien documentadas en más de una visita oftalmológica de la CFNR o de la papila óptica pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un CV normal, pues la experiencia clínica ha mostrado que el CV puede estar afectado más tarde que la CFNR y la papila del nervio óptico.



Figura 2: Alteración papilar en paciente con glaucoma.

El GPAA se trata de una neuropatía óptica con diversos factores que lo causan, entre los que destacan un aumento de la PIO, con una atrofia adquirida del nervio óptico y una pérdida de los axones de las CGR que ocurren con una cámara anterior (CA) por lo general amplia y además, presenta unos defectos en los CV típicos. Por el contrario, los otros tipos de glaucoma (especialmente los glaucomas secundarios y los GPAC) se definen por la presencia de una elevada PIO, con unas características diferentes en cada tipo de glaucoma. En general, los glaucomas primarios no se asocian con patologías oculares o sistémicas que aumenten la resistencia en la salida del hu-

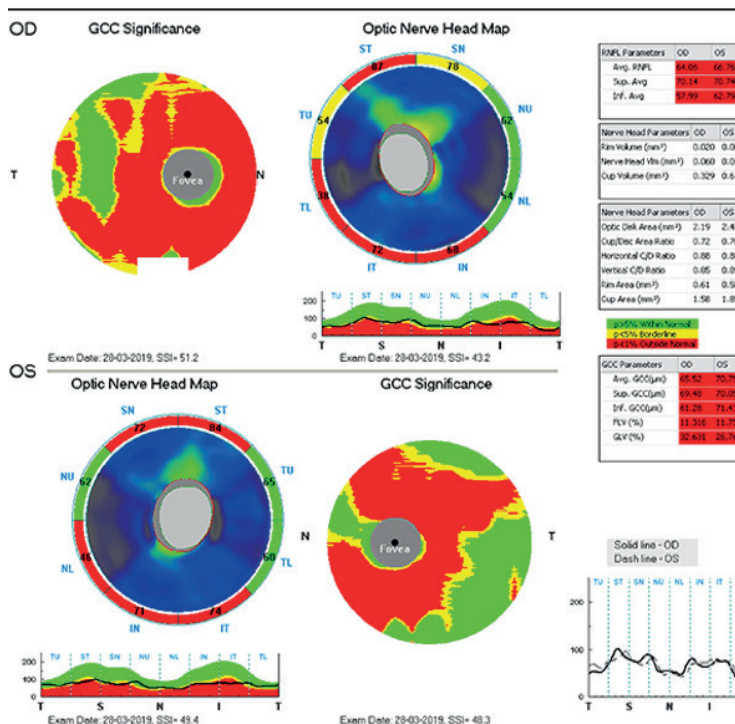


Figura 3: Gráficos y tablas de los valores de CFNR obtenidas mediante OCT Optovue.

mor acuoso, al contrario que los glaucomas secundarios. Diversos factores de riesgo han sido asociados con la aparición de GPAA¹³⁻²², entre ellos, la miopía mayor de -4 dioptrías (D) se cree que es uno de los factores de riesgo oculares más importantes. De hecho, estudios de prevalencia de GPAA en pacientes miopes muestran una prevalencia incluso 5 veces superior comparados con ojos no miopes y la guía de la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS)²³ afirma que el riesgo combinado relativo de GPAA en pacientes miopes comparado con aquellos sin miopía es del 1,88. De todos modos, la PIO más elevada de lo conveniente sigue siendo el mayor factor predisponente y el único factor que objetivamente es posible tratar de controlar a día de hoy.

La PIO está determinada por el cómputo entre la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar, la resistencia del drenaje de humor acuoso en la zona del ángulo iridocorneal de la cámara anterior y el nivel de presión de las venas episclerales. La elevación de la PIO está provocada de forma más común por una resistencia en la salida del humor acuoso. El cambio en las características del nervio óptico y del CV están determinados por la cantidad de resistencia al daño que presentan los axones del nervio óptico. En la mayor parte de los casos de GPAA, los cambios en el CV y en la papila del nervio óptico están relacionados con una PIO más elevada de lo deseable, en algunos casos incluso PIO que se consideran dentro de la normalidad (10-21 mmHg) son demasiado altas para un correcto funcionamiento de los axones del nervio óptico. Aunque no existe evidencia de que haya una PIO segura que garantice la falta de progresión de GPAA²⁴, el control de la PIO ha demostrado que puede detener o disminuir el avance del GPAA²⁵⁻²⁷.

3.1.2. Fisiología del humor acuoso

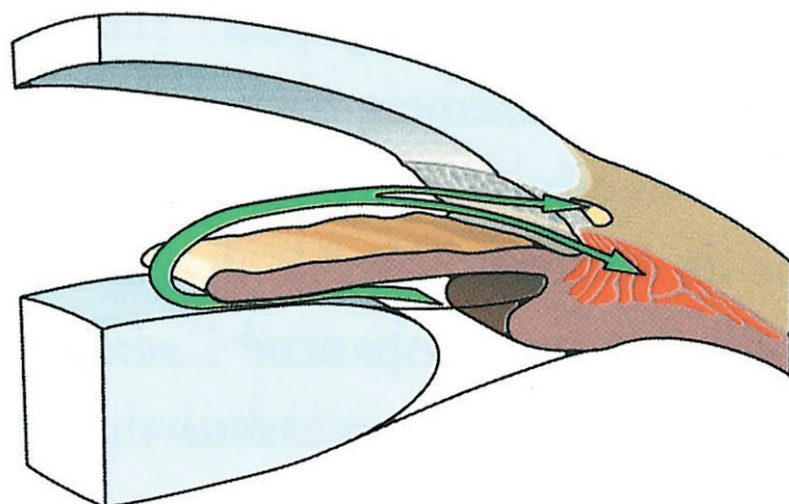
El humor acuoso es una solución incolora producida en el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior. Está compuesto principalmente por agua en más de un 99%, es levemente hipertónico y ácido con respecto al plasma y presenta un exceso de ácido ascórbico con una concentración casi 15 veces superior a la presente en el plasma y una ausencia casi absoluta de proteínas. Una vez generado, se emplaza entre el iris y el cristalino y pasa a la cámara anterior a través de la pupila. De ahí, el humor acuoso sale de la cámara anterior por el ángulo iridocorneal, atravesando el trabeculum, el canal de Schlemm y las venas acuosas. El humor acuoso lleva a cabo varias funciones

entre las que se encuentran la aportación de nutrientes al cristalino, córnea e iris y la eliminación de los productos del metabolismo y sustancias tóxicas²⁸. Otra de sus funciones es dotar al ojo de un medio transparente que facilite la visión, ya que, gracias a su continua formación y drenaje, mantiene la PIO, la cual, conserva la forma del globo ocular. Intraocularmente la PIO depende de la formación de humor acuoso, la facilidad o resistencia de salida del mismo, la presión de las venas episclerales y la vía de drenaje uveoescleral²⁹.

La formación de humor acuoso se trata de un mecanismo complejo, en el cual intervienen diversos procesos de ultrafiltrado, transporte activo y difusión. La tasa de formación de humor acuoso se sitúa alrededor de 2-3 $\mu\text{l}/\text{min}$ sin haber diferencias significativas entre sexos. Existen factores que influyen en dicha tasa y que provocan la fluctuación a nivel de la PIO a lo largo del día. La variación más habitual concierne a un máximo de PIO a lo largo de las horas matinales y un mínimo nocturno o en las primeras horas de la mañana. Está estudiada una disminución en la formación de humor acuoso con la edad, sobre todo, después de los 60 años. Parece que el declive en la formación de humor acuoso es alrededor de 3,2% por década en adultos^{30,31}.

Tras pasar de la cámara posterior a la cámara anterior del ojo, el humor acuoso vuelve al sistema venoso, sobre todo, a través de la vía canalicular³². Esta vía hace que el humor acuoso atraviese a través de la malla trabecular (MT) y el canal de Schlemm, el cual se comunica a través de su luz, directamente con las venas episclerales, completando así la vía circulatoria por la que el humor acuoso vuelve al corazón. La anatomía del sistema de drenaje convencional o vía canalicular consta de diversas estructuras como son la línea de Schwalbe, el espolón escleral, la MT, el canal de Schlemm, los canales colectores, las venas acuosas y las venas episclerales (Figura 4). La zona de

Figura 4: Posibles vías de drenaje del humor acuoso.



mayor resistencia para el drenaje del humor acuoso se encuentra en la zona entre la cámara anterior y la pared externa del canal de Schlemm.

El humor acuoso también puede ser drenado por una vía alternativa denominada vía uveoescleral. Esta vía de drenaje extra-canalicular hace que el humor acuoso acceda a través del músculo ciliar anterior y el estroma del iris hasta llegar a los espacios supraciliares y supracoroideos. Desde aquí, el fluido atraviesa la esclera por el tejido conectivo que rodea los vasos y nervios. La cantidad de humor acuoso que sale del ojo a través de esta vía es menor que por la convencional, estimándose alrededor de un 5% y un 25% del global.

En la mayor parte de los pacientes, el glaucoma afecta principalmente a la salida del humor acuoso. Según el tipo de glaucoma, esta salida está limitada por diferentes factores. En el GPAA se produce un inadecuado funcionamiento de las estructuras que se encargan del drenaje del humor acuoso. En el glaucoma primario infantil las estructuras que ayudan al drenaje se desarrollan incorrectamente provocando un descenso de la salida del humor acuoso y un aumento de la PIO. En el GPAC el iris periférico es llevado hacia la MT, impidiendo la llegada del humor acuoso hasta los canales de salida. En otros tipos de glaucoma la MT está cubierta por una membrana, por ejemplo, en el neovascular y en el síndrome iridocorneoendotelial (ICE). En los glaucomas secundarios, en general, la MT puede estar obstruida por diferentes partículas o células.

El humor acuoso que sale de forma normal del ojo mediante la vía clásica canalicular llega al sistema venoso. La presión generada en este punto es conocida como presión venosa episcleral. Los estudios indican que la presión venosa episcleral normal se encuentra entre 8 y 11,5 mmHg³³ y no se ha encontrado una relación variable de la presión venosa episcleral con la edad³⁴.

3.1.3. Anatomofisiología del nervio óptico

La papila del nervio óptico se puede dividir anatómicamente en cuatro zonas:

- *Capa de fibras superficial:* en su parte más anterior es donde el nervio óptico contacta con el humor vítreo que se encuentra en la cámara posterior del ojo. La parte más posterior es histológicamente la zona donde los axones han completado el giro de 90° desde la retina hasta llegar al plano de la coroides. Esta capa está irrigada mayoritariamente por

ramas de la arteria central de la retina (ACR), y es a expensas de dicha capa donde se producen las típicas hemorragias en astilla del nervio óptico que pueden hacer sospechar la evolución negativa de un GPA.

- *Porción prelaminar:* es la parte de los axones rodeada por la retina externa, coriocapilar y coroides.
- *Porción laminar:* la parte del nervio que se encuentra en la lámina cribosa.
- *Porción retrolaminar:* zona posterior a la lámina cribosa en la que el grosor del nervio óptico se ha multiplicado por dos a causa de la presencia de oligodendrocitos.

En el ojo, la disposición de la capa de fibras nerviosas desde la periferia hasta el nervio óptico se caracteriza porque los axones de las CGR periféricas están superpuestos progresivamente por los axones de las células que están más cerca del nervio. Estas fibras periféricas se mantienen periféricas en la entrada al nervio óptico³⁵. Las CGR en el glaucoma se dañan esencialmente a nivel de la lámina cribosa. Una vez producido este daño de los axones de las CGR a nivel laminar³⁶, se produce la muerte del cuerpo de estas CGR de manera retroactiva unas cuatro semanas después.

La atrofia del nervio óptico que puede producirse en los diferentes subtipos de glaucoma tiene como características: la muerte progresiva de las CGR, la alteración histopatológica del nervio óptico (aumento de la excavación papi-lar) y el deterioro progresivo del CV con unos patrones típicos (Figura 5).

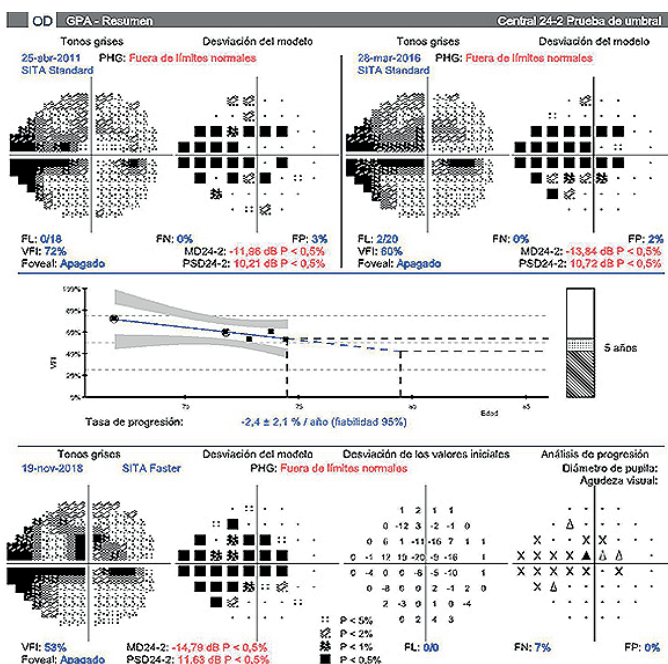


Figura 5: Análisis de progresión con GPA (Software de progresión campimetrica del perimetro Humphrey) que en este caso muestra una tasa de progresión moderada.

3.1.4. Clasificación del Glaucoma

Aunque hay diversas formas de clasificar los glaucomas, se suelen utilizar principalmente dos. Una de ellas, en función del ángulo iridocorneal, se clasifica en glaucomas de ángulo abierto o de ángulo cerrado. La otra corresponde a la presencia o no de enfermedades que originen el glaucoma, en cuyo caso diferenciamos los glaucomas primarios de los secundarios. En los glaucomas primarios no se hallan patologías oculares o sistémicas asociadas, sin embargo, los secundarios se producen como consecuencia de otras enfermedades que llevan a la obstrucción del drenaje del humor acuoso o a la hipersecreción del mismo³⁷.

Por lo tanto, se podría decir que todas las formas de glaucoma podrían ser distribuidas entre primarias y secundarias, teniendo en cuenta en parámetros objetivos:

- Ángulo de la CA, medido por gonioscopia
- Examen biomicroscópico, realizado con lámpara de hendidura
- Morfología de la papila del nervio óptico, valorando por oftalmoscopia y retinografía
- CV, valorado por campimetría
- Estudio de la CFNR, medida por tomografía de coherencia óptica (OCT)

A continuación, se muestra una de las clasificaciones más utilizadas, basada en la edición más actual de las Guías de Terminología y Pautas de la EGS²³:

1. Formas congénitas primarias / Glaucomas de la infancia

- 1.1. Glaucoma congénito primario (GCP):
 - neonatal o de aparición tras el nacimiento (0-1 mes)
 - aparición infantil (1-24 meses)
 - aparición tardía o de reconocimiento tardío (>2 años)
 - casos espontáneos no progresivos con PIO normal, pero signos típicos de GCP
- 1.2. Glaucoma infantil de ángulo abierto tardío / juvenil precoz
- 1.3. Glaucoma infantil secundario
 - 1.3.1. Glaucoma asociado con anomalías oculares no adquiridas
 - goniodisgenesias: anomalía de Axenfeld-Rieger y anomalía de Peters

- ectropion uveal
 - hipoplasia congénita de iris
 - aniridia
 - vítreo primario hiperplásico persistente
 - melanocitosis oculodérmica (nevus de Ota)
 - distrofia polimórfica posterior
 - microftalmos
 - microcórnea
 - ectopia lentis
- 1.3.2. Glaucoma asociado a enfermedad o síndrome sistémico no adquirido
- trastornos cromosómicos
 - trastornos del tejido conectivo
 - trastornos metabólicos
 - facomatosis
- 1.3.3. Glaucoma asociado con condiciones adquiridas
- uveítis
 - traumatismo (hifema, recesión angular)
 - inducido por esteroides
 - tumores (benignos/malignos, oculares/orbitarios)
 - retinopatía de la prematuridad

2. Glaucomas primarios de ángulo abierto

- 2.1. Glaucoma primario de ángulo abierto
- de presión alta
 - de presión normal
- 2.2. Glaucoma juvenil primario
- 2.3. Sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto
- 2.4. Hipertensión ocular (HTO)

3. Glaucomas secundarios

- 3.1. Glaucomas secundarios de ángulo abierto causado por enfermedades oftalmológicas
- pseudoexfoliativo/exfoliativo
 - pigmentario

- facomórfico
 - facolítico
 - por partículas de cristalino
 - facoanafiláctico
 - asociado a hemorragia intraocular
 - uveítico
 - neovascular
 - secundario a tumores intraoculares
 - asociado a desprendimiento de retina
 - debido a trauma ocular
- 3.2. Glaucomas secundarios de ángulo abierto iatrogénicos
- debido a tratamiento esteroideo
 - debido a láser y cirugías oculares
- 3.3. Glaucoma secundario de ángulo abierto causado por enfermedades extrabulbares
- por aumento de la presión venosa episcleral

4. Glaucomas por cierre angular primario

- 4.1. Glaucomas por cierre angular primario
- sospecha de cierre angular primario (SCAP) o ángulo “ocluíble”
 - cierre angular agudo
 - cierre angular intermitente
 - cierre angular crónico
 - secuelas o status tras ataque agudo de cierre angular

5. Cierre angular secundario

- 5.1. Cierre angular secundario con bloqueo pupilar
- 5.2. Cierre angular secundario con mecanismo de “tracción” anterior sin bloqueo pupilar
- glaucoma neovascular
 - síndrome ICE
 - distrofia polimorfa posterior
 - crecimiento epitelial tras cirugía de segmento anterior o trauma penetrante
 - membrana inflamatoria

- sinequias anteriores periféricas (SAP) tras trabeculoplastia con láser argón (ALT)
 - membrana endotelial cubriendo la MT tras ALT
 - aniridia
- 5.3. Cierre angular secundario con mecanismo de “empuje” posterior sin bloqueo pupilar
- dirección inadecuada del humor acuoso (bloqueo ciliolenticular, g. maligno)
 - quistes de iris y cuerpo ciliar, tumores intraoculares
 - aceite de silicona u otro fluido-gas tamponador ocupando la cámara vítrea
 - efusión uveal
 - retinopatía de la prematuridad (estadio V)
 - anomalías congénitas que pueden asociarse con glaucoma secundario

1. Formas congénitas primarias / glaucomas de la infancia
1.1. glaucoma congénito primario 1.2. glaucoma infantil de ángulo abierto tardío / juvenil precoz 1.3. glaucoma infantil secundario
2. Glaucomas primarios de ángulo abierto
2.1. glaucoma primario de ángulo abierto 2.2. glaucoma juvenil primario 2.3. sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto 2.4. hipertensión ocular
3. Glaucomas secundarios
3.1. de ángulo abierto 3.2. de ángulo abierto iatrogénicos 3.3. de ángulo abierto causado por enfermedades extrabulbares
4. Cierre angular primario
4.1. glaucoma por cierre angular primario
5. Cierre angular secundario
5.1. cierre angular secundario con bloqueo pupilar 5.2. cierre angular secundario, mecanismo de “tracción” anterior sin bloqueo pupilar 5.3. cierre angular secundario, mecanismo de “empuje” posterior sin bloqueo pupilar

Tabla 1: Clasificación de los glaucomas (resumen)

Dentro de los diferentes tipos de glaucoma, hay subtipos que pueden tener relación con el cristalino²³, de forma primaria o secundaria:

Glaucoma Primario de Angulo Abierto

Aunque muchas de sus características principales ya han sido definidas previamente, cabe destacar que el GPAA ha sido dividido en glaucoma de PIO alta y normal, aunque podrían representar un conjunto de neuropatías ópticas con variable sensibilidad a la PIO.

El GPAA de tensión alta suele iniciarse a partir de los 35 años, con un curso asintomático hasta que la pérdida de CV sea avanzada. La PIO suele encontrarse elevada sin tratamiento, presenta un daño glaucomatoso adquirido característico y/o cambios en la CFNR. El CV por lo general presenta defectos glaucomatosos que se corresponden con el daño del disco óptico. Por último, en la gonioscopia se aprecia un ángulo de CA abierto (no ocluíble).

El GPAA de tensión normal se inicia también a partir de los 35 años y cursa con una PIO normal (10-21 mmHg) sin tratamiento. Se suele encontrar asintomático hasta que se produce una pérdida del CV avanzada. Presenta un daño glaucomatoso típico del nervio óptico con posibles hemorragias papilares y en el CV suelen aparecer defectos paracentrales. En la gonioscopia se aprecia por lo general, un ángulo abierto. Habría que considerar el espesor corneal central en caso de que los hallazgos sean discordantes.

En cuanto a la sospecha de GPAA, se trata de un subgrupo diferente a los ya descritos, y presenta un CV y/o papila y/o CFNR normales o sospechosas, siendo al menos una de ellas sospechosa.

Por último, la HTO suele cursar con PIO > 21 mmHg sin tratamiento, CV, papila y CFRN normales. En la gonioscopia se vería un ángulo abierto.

Glaucoma pigmentario

Se caracteriza por el acúmulo de gránulos de melanina en la MT, alterando la función de la misma. Se produce una reducción del flujo trabecular causada por los gránulos de melanina que se liberan del iris como resultado del roce entre las zónulas y la superficie posterior del iris. Se inicia típicamente entre los 30 y 50 años. Representa el 1-1,5% del total de los casos diagnosticados de glaucoma, siendo más frecuente en caucásicos y en varones miopes y puede haber afectación uni o bilateral. La PIO suele ser mayor de 21 mmHg aunque presenta, de manera característica, grandes variaciones. Puede haber un aumento significativo de la PIO tras el ejercicio físico, la dilatación pupilar o el parpadeo. En la lámpara de hendidura se puede observar una CA profunda, atrofia del epitelio pigmentario del iris medio-periférico con patrón radial, especialmente visible con retroiluminación. Se aprecia pigmento disperso en la

MT, línea de Schwalbe, superficie del iris, ecuador del cristalino y sobre el endotelio corneal, donde a menudo tiene forma de huso vertical central (huso de Krukenberg).

Glaucoma exfoliativo/pseudoexfoliativo

La alteración de base radica en el síndrome exfoliativo, en el cual una proteína fibrino-granular anómala (material exfoliativo) es producida en el ojo y diferentes órganos del cuerpo. El material de exfoliación y los gránulos de pigmento son acumulados en la MT provocando una disminución en la salida del humor acuoso y un aumento significativo de la PIO, en muchos casos asimétrico, afectación uni o bilateral y con variaciones a lo largo del día (Figura 6).

El glaucoma pseudoexfoliativo se desarrolla en aproximadamente 1/3 de los ojos con síndrome exfoliativo en un periodo de 10 años. Se produce una disminución en la salida del acuoso por la vía trabecular debido al material exfoliativo. Se inicia habitualmente por encima de los 60 años y cursa sin síntomas hasta que aparece una un defecto avanzado del CV. Suele presentar una PIO superior a 21 mmHg, más alta de media que en el GPAA y una pérdida de CV como la del GPAA, aunque, en general, más acusada en un ojo.

En el examen con lámpara de hendidura se aprecia material pseudoexfoliativo, en el reborde pupilar y en la superficie de la cápsula anterior del cristalino, en el centro y en la periferia. Se asocia a menudo con catarata nuclear, pérdida de pigmento en el iris central y medio, y gránulos de pigmento en el ángulo. Cuando hay pigmento acumulado en el ángulo o sobre la línea de Schwalbe, se denomina “línea de Sampaolesi”. A la pseudoexfoliación se pue-

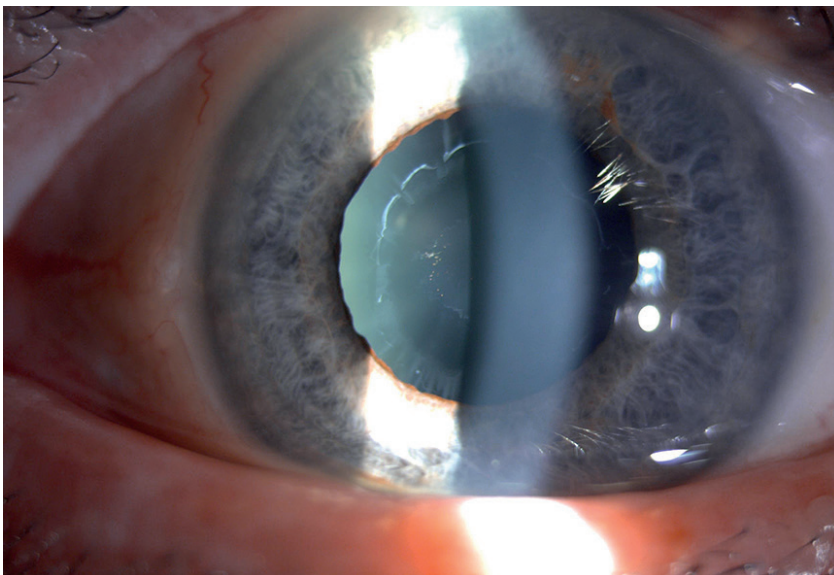


Figura 6: Síndrome pseudoexfoliación, depósitos de proteínas en este caso sobre la superficie anterior del cristalino.

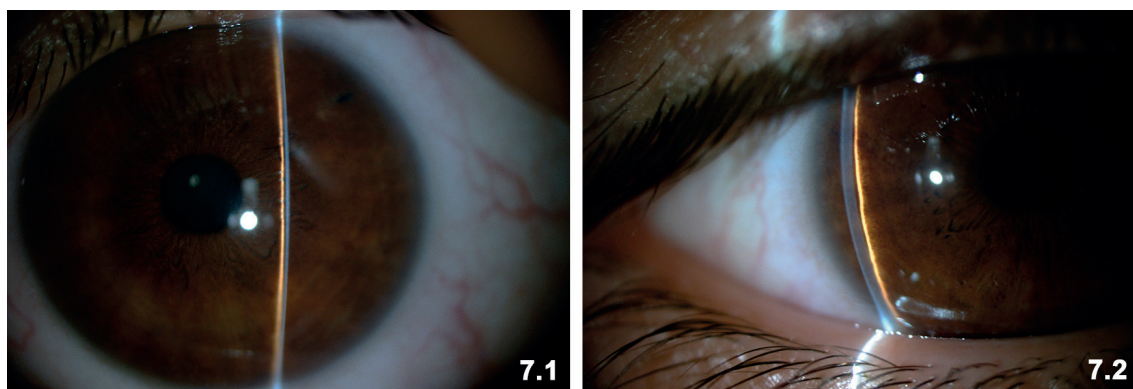
de asociar una zónula flácida, con facodonesis ocasional y subluxación del cristalino, dando lugar a complicaciones durante la cirugía de catarata. Son relativamente frecuentes los ángulos estrechos o cerrados³⁸.

Glaucoma primario por cierre angular

El cierre angular es definido como la presencia de contacto iridotrabecular (CIT). El cierre aposicional o sinequial del ángulo de la CA puede ser debido a diversos mecanismos. Este puede causar una elevación de la PIO y provocar cambios estructurales oculares. El cierre angular primario (CAP) es definido como un ángulo de drenaje ocluíble con características indicadoras de que ha existido una obstrucción trabecular por la periferia del iris. El término glaucoma es añadido cuando ya hay una neuropatía óptica glaucomatosa: GPAC.

El examen gonioscópico constituye la técnica diagnóstica estándar para poder identificar el CIT. El CAP es la consecuencia de un segmento anterior comprimido, y, por ende, suele ocurrir en ojos con un segmento anterior de dimensiones menores que la media. El cierre angular patológico es definido como la presencia de CIT combinado con una elevación de la PIO, con SAP, o ambas. La ausencia de patología ocular que pudiera conllevar a la formación de SAP (uveítis, neovascularización iridiana, traumatismos y cirugía) define el CAP.

El cierre angular debido a la acción de fuerzas del cristalino o retro-lenticulares suele considerarse como secundario (catarata, hemorragia vítrea masiva, aceite de silicona o gas). Para su manejo adecuado hay que actuar sobre el cristalino o el segmento posterior. El cierre angular puede impedir el flujo del humor acuoso por obstrucción de la MT o por un daño irreversible de la MT. El riesgo de CIT aumenta cuando el ángulo iridotrabecular es ≤ 20 grados, o la profundidad de CA es $\leq 2,0$ mm (milímetros) (Figura 7.1 y 7.2). Ante esta



Figuras 7.1 y 7.2: Cámara anterior estrecha.

situación debe realizarse un examen riguroso para descartar signos de cierre previos como SAP o pigmento iridiano en la MT³⁷.

*Estadíos del cierre angular primario*²³:

1. SCAP: dos o más cuadrantes de CIT, PIO normal, ausencia de SAP, no evidencia de neuropatía óptica glaucomatosa (NOG).
2. CAP: presencia de CIT que acaba produciendo SAP y/o PIO elevada. No evidencia de NOG.
3. GPAC: presencia de CIT que da lugar a una NOG; la presencia de SAP y de PIO elevada pueden estar ausentes en el momento del examen inicial.

Mecanismos de cierre

1. Cierre angular relacionado con la forma del cristalino

Dentro de los mecanismos del cierre angular es importante identificar el relacionado con el cristalino (facomórfico). Si en los ojos de un mismo paciente existe una asimetría en la profundidad de la CA $>0,2$ mm, hay que pensar en la presencia de una patología del cristalino asociada. Por lo tanto, es necesario valorar la profundidad de la CA y también, el grosor del cristalino, para diseñar el tratamiento correcto.

2. Cierre angular relacionado con un bloqueo pupilar

Es el mecanismo predominante en, aproximadamente, el 75% de los casos de CAP. Existe una causa que impide el paso de humor acuoso a través de la pupila, desde la cámara posterior a la CA; por lo tanto, la presión en la cámara posterior se eleva relativamente y como resultado, el iris se abomba hacia adelante y se pone en contacto con la MT y/o la córnea periférica. En la mayoría de los casos, la predisposición al bloqueo pupilar es secundaria a un estrechamiento del segmento anterior por el aumento de volumen del cristalino que se produce con el envejecimiento.

3. Cierre angular relacionado con una CA estrecha

El factor de riesgo más conocido para el CAP es una CA estrecha. La superficie anterior del cristalino indica la profundidad de la CA, y, por lo tanto, los pacientes con CAP presentan un cristalino más prominente y situado en una posición más anterior, que las personas con ángulos amplios. La existencia de una catarata nuclear es un hallazgo frecuente en el CAP. Si acontece un proceso patológico como una catarata diabética o post-traumática, una posición más anterior del cristalino por gas o silicona en la cámara vítrea, o una subluxación del cristalino, se hablaría de un cierre angular secundario.

4. Cierre angular relacionado con una dirección anómala del humor acuoso

En raras ocasiones, un flujo anómalo (en dirección posterior) del humor acuoso puede ser la causa de CAP. Esto puede ocurrir tras una cirugía filtrante de glaucoma, extracción del cristalino, iridotomía láser u otros procedimientos quirúrgicos. El complejo cristalino/iris es empujado hacia adelante causando un cierre angular secundario y la elevación de la PIO. Estos casos presentan típicamente una longitud axial <21 mm y una hipermetropía elevada ($> +6,00$ D).

3.1.5. Pruebas diagnósticas del glaucoma

Estudio del ángulo iridocorneal

Resulta esencial para el diagnóstico de glaucoma la categorización del ángulo iridocorneal entre abierto y cerrado. El ángulo iridocorneal está formado por la córnea, la esclerótica y el iris y se considera abierto cuando las estructuras del trabéculo están bañadas por el humor acuoso, sin embargo, un ángulo iridocorneal cerrado se denomina cuando el iris periférico se encuentra en contacto con la MT impidiendo la correcta salida del humor acuoso. La cornea periférica no es del todo transparente, lo cual impide observar el ángulo de la CA directamente.

Para la correcta valoración del ángulo en la actualidad contamos con la gonioscopia y con tomógrafos basados en OCT de segmento anterior; con las últimas versiones de estos tomógrafos se pueden obtener de forma no invasiva imágenes de tejidos y estructuras de la práctica totalidad del segmento anterior, analizar el ángulo iridocorneal en los 360° y parámetros como la paquimetría que son importantes a la hora de estimar los valores de PIO (Figura 8).

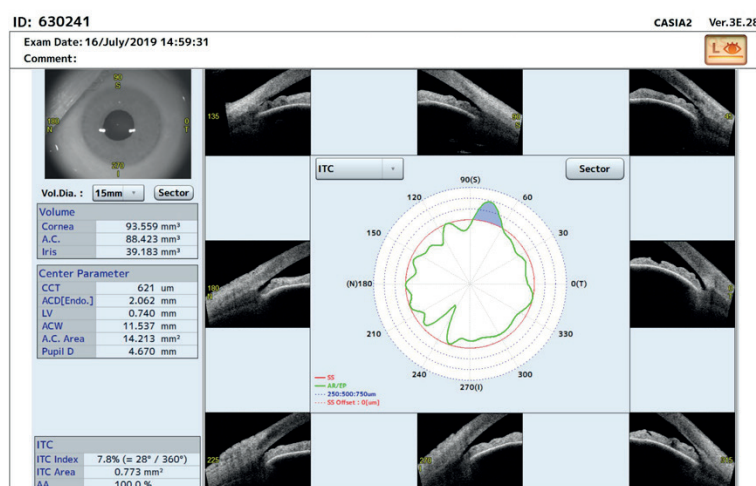


Figura 8: Análisis del ángulo iridocorneal obtenido con OCT de segmento anterior Casia2 (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan).

Gonioscopia

Se trata de un estudio biomicroscópico del ángulo iridocorneal con una lente que permite identificar las estructuras angulares visibles y estimar la amplitud del ángulo de la CA e incluso si existen adherencias en algún lugar del ángulo. Aunque existen diferentes técnicas en función al tipo de lente empleada, en la presente tesis los pacientes fueron examinados mediante la gonioscopia indirecta. Las dos técnicas básicas de gonioscopia son:

- Gonioscopia directa: se usan lentes como las de Koeppe o Barkan, que permiten al examinador tener una visión más panorámica del ángulo.
- Gonioscopia indirecta: se utilizan gonioprismas como la lente de Goldmann o la de Zeiss que presentan unos espejos angulados que permiten el estudio del ángulo iridocorneal, la imagen que se observa no es una imagen invertida, sino que es la imagen del ángulo opuesto.

Presión intraocular

La PIO ha sido reconocida como uno de los principales factores de riesgo para la aparición y el desarrollo del glaucoma y además es el único factor conocido sobre el cuál se puede actuar para ser modificado. En un estudio diseñado por Leydhecker et al.³⁹ se midió la PIO a más de 10.000 individuos sin patología glaucomatosa previa, obteniéndose una media de 15,8 mmHg con una desviación estándar de 2,6 mmHg.

En general la PIO es similar en los ojos derechos e izquierdos de los individuos sin patología. Sin embargo, diferencias de 4 mmHg o más entre sendos ojos en sujetos sanos únicamente se observan en el 4% de la población, siendo además estas diferencias más frecuentes en pacientes diagnosticados de glaucoma⁴⁰.

Existen diferentes factores que afectan a la PIO destacando:

- Edad: la mayoría de estudios afirman que, a mayor edad, mayor PIO⁴¹.
- Sexo: aunque existe controversia parece que las mujeres tienen una PIO más elevada que los hombres. Un estudio mostró que las mujeres tenían una PIO mayor y los hombres padecían con mayor frecuencia GPAA¹⁸.
- Raza: en Estados Unidos se ha visto que las personas afroamericanas tienen una PIO más elevada que las personas de raza blanca⁴².
- Variación diurna: durante el día la PIO varía entre 3-6 mmHg en individuos sanos⁴³. Los pacientes con glaucoma pueden tener una variación

de la PIO más acusada, que puede ser de hasta 30 mmHg, sobre todo en aquellos con glaucomas pseudoexfoliativos.

- Factores cardiovasculares: numerosos estudios han demostrado la correlación entre PIO y tensión arterial (TA)^{44,45}. Importantes cambios en la TA pueden llevar a pequeños cambios en la PIO.
- Ejercicio: el ejercicio intenso puede producir una reducción pasajera de la PIO. Ejercicios muy intensos, sin embargo, pueden conllevar una elevación de la PIO, seguramente causada por una elevación de la presión intracraneal.
- Estilo de vida: el aumento del índice de masa corporal, la ingesta abundante de alcohol o el tabaco pueden producir un aumento de la PIO⁴⁶.
- Cambios posturales: cuando sujetos sanos varían su posición de estar sentado a tumbado, la PIO puede aumentar incluso 6 mmHg⁴⁷.
- Factores hormonales: se han podido ver variaciones de la PIO con la menstruación⁴⁸, así como en el tercer trimestre del embarazo⁴⁹.

Paquimetría

La paquimetría es la prueba que permite la medida del espesor corneal. En general el grosor corneal central está en torno a 490-560 micras, aunque puede haber variabilidad según la raza (los individuos de raza negra pueden tener córneas más delgadas que los caucásicos)⁵⁰. La paquimetría ultrasónica es de elección para esta medida.

Tonometría

Los tonómetros son los instrumentos utilizados para medir la PIO y pueden ser de contacto o no. Aunque existen diferentes tipos de tonómetros, en la tesis actual, todos los pacientes fueron medidos con tonometría de aplanación, en la que se mide la fuerza necesaria para aplanar un área definida de la córnea.

Tonometría de aplanación de Goldmann: es el método más usado para medir la PIO y se considera el método de elección para medir la tensión ocular en cualquier estudio. Está basado en la ley de Imbert-Flick. Esta ley debe aplicarse a esferas ideales con paredes con un espesor infinitamente fino, flexibles y elásticas y éste no es el caso de la córnea, donde es sabido que variaciones en el grosor corneal interfieren en el valor obtenido al realizar la tonometría de aplanación^{51,52}. De tal modo que en córneas gruesas el valor de la PIO puede estar elevado falsamente y en córneas finas el valor está falsamente disminuido.

Perimetría automatizada convencional

El CV de un ojo viene definido por el área de visión que es percibida con dicho ojo en fijación, es una de las piezas claves del diagnóstico y seguimiento de todo paciente sospechoso de padecer glaucoma o ya diagnosticado. Se utiliza para valorar el potencial daño funcional generado por el glaucoma. En el CV normal la visión se extiende 60° a superior y nasal, 75° hacia inferior y 100° hacia temporal.

Durante la perimetría la sensibilidad diferencial de luz se examina en diversas zonas de la retina bajo unas condiciones de estudio predeterminadas. En la práctica clínica el valor de la sensibilidad se expresa en una escala de decibelios (dB).

Como norma global se debe realizar el mismo tipo de prueba campimétrica para el seguimiento de un determinado paciente dentro de un mismo centro pues ello permitirá realizar comparaciones. Por ello, a los pacientes de la presente tesis se les ha realizado la perimetría Humphrey.

Existen diferentes enfermedades oculares, entre la que se encuentra el glaucoma, que pueden llevar al paciente a una pérdida uniforme o puntual de la sensibilidad, parámetro estudiado en el CV. Con la evaluación del disco óptico no se puede saber si está afectada la función visual del paciente, factor que es muy importante ya que está ligado a la calidad de vida del mismo, en cambio sí que se puede saber con la perimetría, lo que hace que proporcione un diagnóstico más real. El objetivo principal de la realización de la perimetría es poder detectar esta disminución de la sensibilidad en una etapa precoz de la enfermedad y poder realizar un seguimiento a lo largo del tiempo.

Estrategias de perimetría

Para seleccionar la perimetría que se va a realizar hay que tener en cuenta la estrategia, concepto que hace referencia a cómo se presentan los estímulos luminosos y su intensidad. Existen los siguientes tipos:

Estrategias de detección y despistaje:

Son las que diferencian entre puntos normales y patológicos, es decir, diagnostican si existe o no defecto en el CV; si es patológico hay que realizar pruebas de umbral para determinar la profundidad y la extensión del defecto.

Estrategias de umbral:

Se caracterizan por la capacidad de detección de la sensibilidad retiniana en cada punto. Son adecuadas para el seguimiento de patologías como el

glaucoma o neurológicas. La perimetría automatizada convencional valora la medición del umbral de luz de los distintos puntos perimétricos. Se estableció un descenso de sensibilidad de 5 dB como un criterio de daño glaucomatoso en cualquiera de los puntos explorados del CV⁵³. En 1991 se estableció como criterio de error perimétrico la existencia de tres puntos contiguos, no periféricos, de 5 dB de desviación, con al menos uno de ellos mayor de 10 dB. Se obtenían así unos valores de sensibilidad y especificidad en pacientes con daño glaucomatoso del 92% y 84%, respectivamente⁵⁴. En 1995 se describieron los índices generales del CV en los que se estableció que un descenso de la desviación media de 0,001 (con una $p < 0,05$) era criterio campimétrico de patología. Estos criterios muestran en pacientes con glaucoma una especificidad entre el 84% y 94% y sensibilidades entre el 68% y 91%, en función del límite de probabilidad seleccionado⁵⁵. Dentro de las estrategias de umbral existen varios tipos.

Estrategia Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA = Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos) de Humphrey para la medición de sensibilidad campimétrica:

Las exploraciones perimétricas SITA, son mucho más rápidas que los algoritmos de exploración de umbral completo, reduciendo el tiempo de exploración a la mitad, manteniendo la calidad de la prueba⁵⁶. Así, el número de estímulos presentados al individuo es menor y el tiempo de ejecución se reduce hasta un 50% en la estrategia tipo “SITA Standard” o incluso hasta un 70% con la estrategia “SITA Fast”. Así todo, la estrategia “SITA Fast” parece tener menor precisión y reproducibilidad por lo que no ha logrado desplazar a la “SITA Standard” resultando de todos modos muy útil para realizar despistajes o en pacientes con problemas de concentración.

Patrón:

Es la disposición de los puntos en la que se presenta el estímulo luminoso. En función del tipo de patología que se sospecha y de la localización central o periférica de los defectos será más adecuado usar un tipo de patrón u otro.

Los 30º centrales del CV son definidos como CV central y comprende el 83% del córtex visual y la mayor parte de las patologías oculares se pueden encontrar en esta área. El CV periférico, por el contrario, es definido como el que excede los 30º centrales y generalmente solamente se estudia en determinadas patologías.

Para poder interpretar una campimetría, se debe contar con unos CV “normales” para esa edad; estos CV normales están estandarizados. La pérdida anual de sensibilidad está definida alrededor de 0,065 dB, comenzando a partir de los 20 años⁵³.

El primer parámetro que define un CV es su área de análisis. Estas áreas suelen ser los 24º o 30º centrales. Así mismo, estas pérdidas campimétricas suelen ser las más relevantes en cuanto a la calidad de vida de los pacientes.

La estrategia del Humphrey 30-2 analiza 76 puntos incluidos en los 30º centrales del CV y la 24-2 incluye 54 puntos dentro de los 24º centrales, salvo en la zona nasal que llega a los 30º. Por ello, el valor de la perimetría 24-2 no es inferior a la 30-2, sobre todo teniendo en cuenta que se acorta el tiempo de exploración reduciendo así la fatiga del examinado. Por ello, ambas estrategias son consideradas adecuadas para el estudio de los pacientes glaucomatosos.

Por último, la estrategia 10-2 explora los 10º centrales mediante 68 puntos situados cada 2º. Este tipo de CV está indicado realizarlo en pacientes con defectos importantes, como es el caso de campos tubulares en los que de usar los patrones habituales el paciente no localizaría la mayoría de los puntos.

Índices esenciales del campo visual en perímetro Humphrey

Estos índices son parámetros numéricos que resumen los resultados de la prueba realizada (Figura 9):

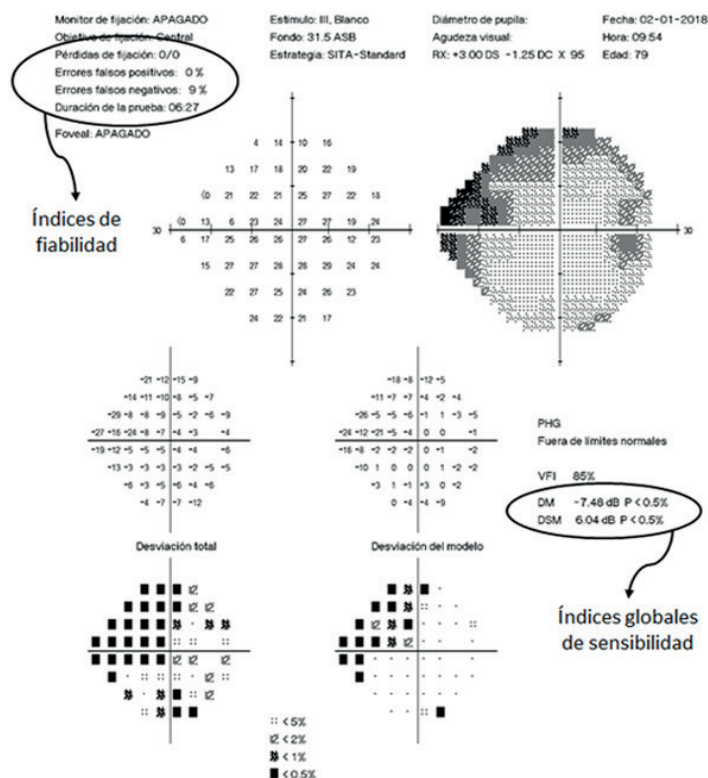


Figura 9: Índices de fiabilidad y sensibilidad en campo visual 24-2.

1. Índices de fiabilidad

Son fundamentales ya que dan una medida del grado de fiabilidad del paciente en la prueba, permiten discriminar los CV no fiables.

Falsos positivos: representan el número de respuestas afirmativas tras la ausencia de estímulo. Cuando este porcentaje supera el 10-15% se recomienda la repetición de la prueba por no resultar fiable. Un aumento de falsos positivos se puede ver en pacientes que están nerviosos o aquellos ansiosos por realizar la prueba con excesiva precisión.

Falsos negativos: representan el número de ausencias de respuesta por parte del paciente con el estímulo lumínico más intenso en un punto donde el paciente había demostrado tener sensibilidad anteriormente en la prueba. Una tasa de falsos negativos superior a 10-15% puede ser debida a una atención insuficiente por parte del paciente, cansancio o a un estado cognitivo deteriorado del mismo⁵⁷.

Pérdidas de fijación: se proyectan estímulos sobre la mancha ciega que no se deberían de ver y que el paciente responde como vistos. Si hay más de un 20% de pérdidas de fijación indica que la prueba es poco fiable.

2. Índices globales de sensibilidad

Desviación media (DM): media de los defectos focales de cada punto examinado frente a unos valores de referencia predeterminados como correctos en la base de datos de normalidad ajustada por la edad. Sirve para clasificar el daño como leve, moderado o severo, de manera que los valores próximos a cero son los normales, y los valores negativos de DM indican empeoramiento. Cerca del 90% de los CV presentan unos valores de DM que se sitúan entre -2 y +2 dB⁵³. La DM cuantifica la pérdida global que presenta el CV sin tener en cuenta si ésta es difusa, focal o combinada.

Visual Field Index (VFI): este parámetro cuantifica el CV que presenta un paciente, se expresa en porcentaje. Por tanto, un VFI del 100% sería normal y un 0% sería no percepción luminosa. Valores por debajo del 20% son considerados muy limitantes y conllevan una importante pérdida de la calidad visual de los pacientes. Estos resultados están menos interferidos por la presencia de catarata que el DM por lo que tiene un importante valor en el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, filtra las pérdidas difusas por lo que no detecta el daño precoz glaucomatoso debiendo existir un daño establecido para que se produzca una disminución importante en el porcentaje.

Estadios del glaucoma en función del CV

Cuando se habla sobre los estadios de gravedad del glaucoma, el estado del CV se suele utilizar como la referencia más importante. A la hora de clasificar el daño glaucomatoso, suele tenerse en cuenta la clasificación de Hodapp-Parrish⁵⁸ (Tabla 2). Si bien las clasificaciones pueden resultar útiles de cara a los estudios científicos, pueden presentar un valor limitado en el manejo clínico. El seguimiento clínico del glaucoma debe ser capaz de detectar y cuantificar la progresión de la patología antes de que los pacientes pasen de un estadio al siguiente.

DAÑO GLAUCOMATOSO LEVE
a) DM > -6 dB b) Menos de 18 puntos con una p<5% de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad p<1% c) Ausencia de sensibilidad <15 dB en los 5º centrales
DAÑO GLAUCOMATOSO MODERADO
a) DM entre -6 y -12 dB b) Menos de 37 puntos con una p<5% de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad p<1% c) Ausencia de defectos absolutos (0 dB) en los 5º centrales d) Tan sólo un hemisferio puede tener sensibilidad <15 dB en los 5º centrales
DAÑO GLAUCOMATOSO AVANZADO
a) DM < -12 dB b) Más de 37 puntos con una p<5% de ser normales y/o más de 20 puntos de probabilidad p<1% c) Defecto absoluto (0 dB) en los 5º centrales d) Sensibilidad <15 dB en los 5º centrales de ambos hemisferios

Tabla 2: Clasificación de Hodapp del daño glaucomatoso basada en la perimetría.

Exploración estereoscópica del nervio óptico y retinografía

La evaluación estereoscópica del nervio óptico es el examen esencial para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Este examen suele realizarse en la lámpara de hendidura utilizando una lente que puede ser de contacto o no, aunque también se puede realizar analizando retinografías obtenidas de manera estereoscópica. Las fotografías del disco óptico son un método muy útil para valorar con el tiempo los posibles cambios. El análisis de fotografías estereoscópicas de la papila óptica llevado a cabo por examinadores experimentados continúa siendo el “gold standard” dentro de la evaluación de los cambios del nervio óptico en el desarrollo y evolución del glaucoma. No obstante, esta evaluación es subjetiva, no aporta datos cuantitativos y puede implicar una elevada variabilidad intraobservador e interobservador.

Existen diferentes alteraciones morfológicas a nivel del disco óptico que pueden aparecer en el glaucoma:

- Tamaño del disco del nervio óptico: el tamaño medio en la raza blanca⁵⁹ es 2,1-2,8 mm².

- Forma del nervio óptico: la forma ovalada del disco óptico normal presenta una dimensión vertical aproximadamente 7%-10% mayor que el tamaño horizontal⁶⁰.
- Tamaño del ANR: el ANR es la extensión en la papila de la CFNR. Existe una relación directa entre la dimensión del disco óptico y el ANR, habiendo un ANR mayor en los discos ópticos más grandes⁶¹. De mayor a menor tamaño en el ANR se aprecian los diferentes cuadrantes: inferior, superior, nasal y la zona donde el ANR está más adelgazado de forma fisiológica que es el sector temporal (regla "ISNT")⁶². Durante el desarrollo del glaucoma, el ANR se va perdiendo de forma difusa en todos los sectores y esta disminución del ANR se correlaciona de forma general con una pérdida en el CV. La pérdida del ANR se manifiesta inicialmente en la región supero-temporal e ínfero-temporal, seguida de una pérdida del sector temporal y por último, se altera la región nasal del ANR⁶³.
- Índice Excavación/Papila (E/P): relaciona la dimensión de la excavación del disco óptico con el tamaño de la papila. Existe gran variabilidad, encontrando ojos sin glaucoma en pacientes que presentan hasta un índice de 0,8 sobre 1⁶⁴. Este cociente suele ser mayor en los ojos que tienen discos ópticos de dimensiones mayores que aquellos ojos con discos ópticos más pequeños.
- Posición de los vasos del disco óptico: a medida que la excavación se va haciendo mayor, los vasos retinianos se van desplazando hacia la pared nasal del disco óptico⁶⁵.

Estudio estructural del disco óptico y de la capa de fibras nerviosas

Aunque clásicamente el CV ha sido considerado como prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, las nuevas tecnologías proporcionan datos objetivos, cuantitativos y reproducibles por lo que se están convirtiendo en esenciales en los últimos tiempos.

La evaluación estructural de la papila del nervio óptico y de la retina tiene gran importancia en el diagnóstico y monitorización del glaucoma hoy en día. Estas pruebas son realizadas en la práctica clínica habitual como complemento a la exploración con lámpara de hendidura y a las fotos del nervio óptico.

Aunque existen varias técnicas de imagen para llevar a cabo el diagnóstico y seguimiento del glaucoma en la tesis actual se ha utilizado la OCT por su polivalencia para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Permite evaluar la papila del nervio óptico y la CFNR⁶⁶.

Tomografía De Coherencia Óptica

La OCT fue desarrollada en 1991⁶⁷ y se trata de un método diagnóstico que permite obtener imágenes de cortes transversales micrométricos incidiendo la luz sobre el tejido a estudiar. La OCT utiliza luz y esto permite obtener una resolución de las imágenes muy superior a la obtenida mediante ecográficas. La OCT es especialmente útil en oftalmología, dada la facilidad con que la luz penetra las estructuras oculares tanto en el polo anterior como posterior. Es capaz de estudiar cortes histológicos de la retina *in vivo* lo cual permite analizar estructuras como el disco óptico y la CFNR. Por ello, ayuda al diagnóstico y seguimiento de multitud de patologías, entre ellas el glaucoma.

Cabe señalar que las imágenes por OCT no son imágenes directas de la retina, sino una reconstrucción que posteriormente se convierte a imágenes del fondo de ojo (Figura 10).

Dentro de la tecnología de OCT existen dos sistemas: dominio temporal y dominio espectral. Inicialmente, la OCT se basaba en el dominio temporal, aunque hoy en día se utiliza más la OCT de dominio espectral que implica una mejor visualización de las distintas capas de la retina⁶⁸.

La OCT empezó a usarse para el diagnóstico y seguimiento de patologías maculares. En 1995 se publicó el primer artículo que determinaba la reproducibilidad en la medición del espesor de la CFNR en sujetos normales y en pacientes diagnosticados de glaucoma⁶⁹. Es una técnica que presenta una elevada reproducibilidad con una variabilidad menor en ojos sanos que en glaucoma-

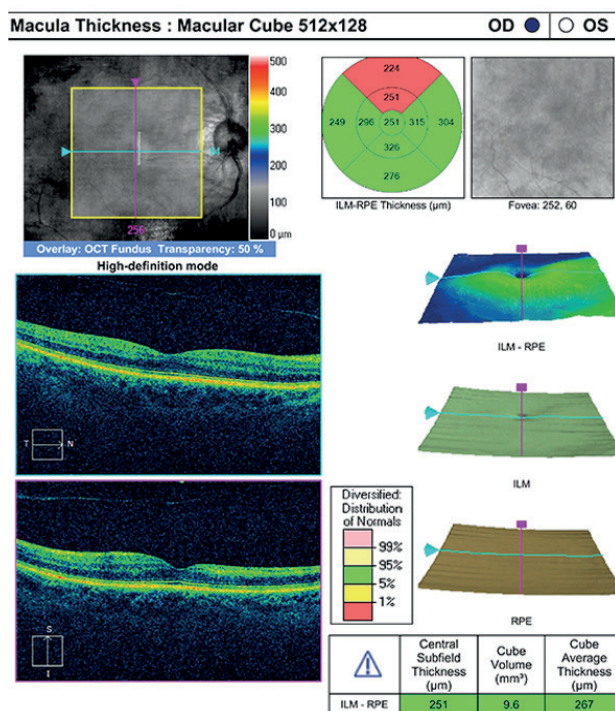


Figura 10: Imagen de OCT Cirrus (Carl Zeiss, Jena, Alemania), donde se puede apreciar un adelgazamiento superior de la CFNR.

tosos⁷⁰. Según Pieroth et al.⁷¹ la OCT permite discriminar entre personas sanas y con glaucomas incipientes con una sensibilidad del 76% al 79% y una especificidad entre el 68% y el 81%. Nouri-Mahdavi et al.⁷² determinaron que el parámetro que mejor distingue entre sujetos sanos y diagnosticados de glaucoma es el espesor de la CFNR en los cuadrantes superior e inferior. La competencia diagnóstica de la OCT en el glaucoma ha sido demostrada en diversos trabajos. Así mismo, los resultados obtenidos con la OCT han mostrado buena correlación con los índices campimétricos y este hecho ha sido relacionado con la capacidad de la OCT para el diagnóstico temprano de la patología⁷³.

El espesor medio de la CFNR es el protocolo de análisis que más se usa para su estudio. Los datos obtenidos se comparan con los datos de pacientes sanos y de la misma edad, además de con los dos ojos del mismo paciente. Una cantidad importante de fibras nerviosas se pueden perder antes incluso que el daño en el CV, es decir, en estadios iniciales del glaucoma con la OCT se pueden detectar pérdidas en la CFNR que en el CV podrían no manifestarse aún.

Tomografía retiniana de Heidelberg (HRT)

Es un sistema láser confocal de barrido que sirve para evaluar la topografía del disco óptico. Es una prueba estructural donde el software realiza una reconstrucción de la papila analizando una serie de valores y la compara con su base de datos normativa (Figura 11 y Figura 12).

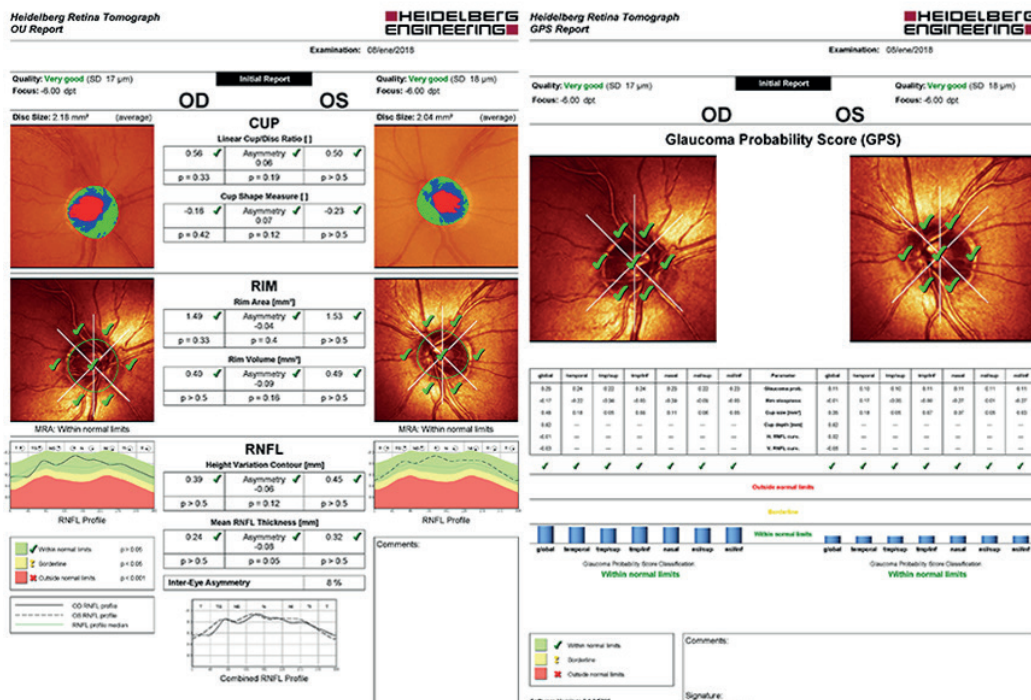


Figura 11: Imágenes obtenidas con HRT-III, de un paciente sano.

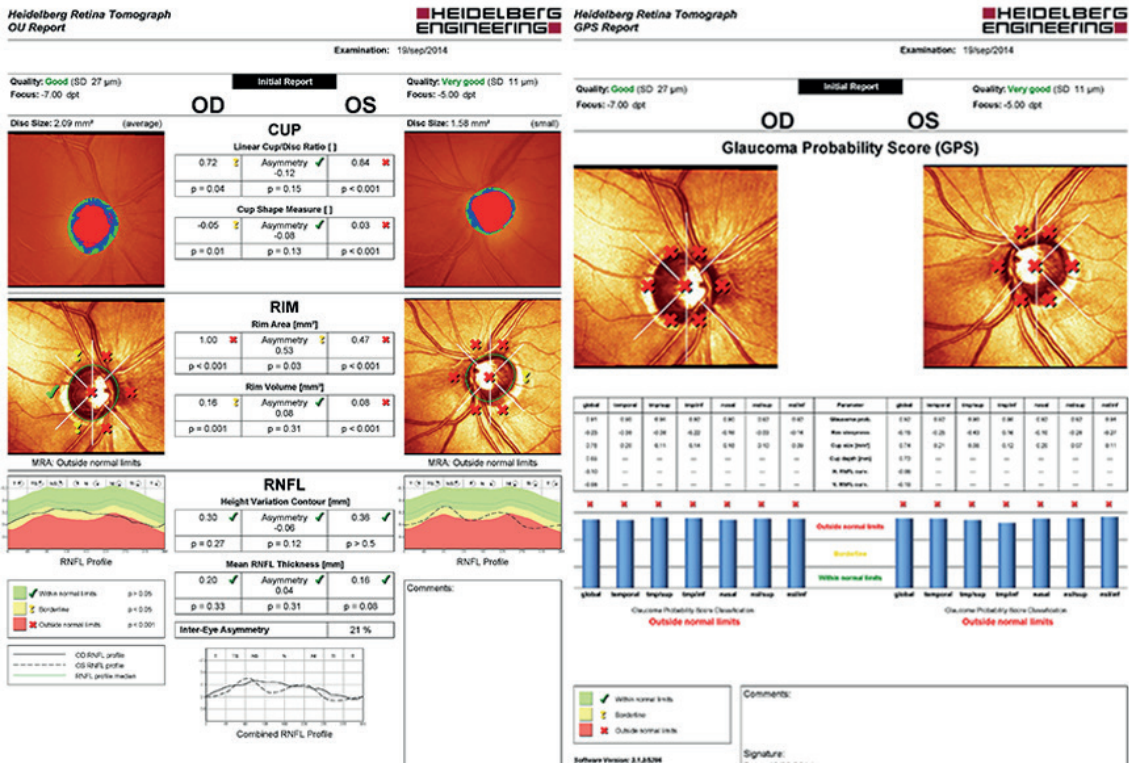


Figura 12: Imágenes obtenidas con HRT-III, de un paciente con neuropatía óptica glaucomatosa.

3.1.6. Tratamiento del glaucoma

El tratamiento del glaucoma está focalizado principalmente en disminuir y estabilizar la PIO la cual sigue siendo el principal factor de riesgo modificable sobre el cual se puede actuar en los pacientes glaucomatosos. Es fundamental controlar los factores de riesgo como profilaxis y progresión de esta enfermedad. Hay que tener en cuenta que el daño glaucomatoso está producido por la muerte de células del sistema nervioso central, lo que significa que una vez que dicho daño exista no podrá ser reparado y la terapia irá dirigida hacia impedir la progresión del daño en el nervio óptico y pérdida del CV. La PIO objetivo de cada ojo en concreto se establece en función a una serie de factores como son la PIO antes del tratamiento, el riesgo de progresión, el daño del nervio óptico o la edad. La Academia Americana de Oftalmología recomienda que los tratamientos iniciales se dirijan a reducir la PIO en el GPAA hasta un 25% con respecto a la PIO basal⁷⁴. El tratamiento de esta patología está basado en diferentes escalones terapéuticos en función de las características clínicas de cada subgrupo de la enfermedad y de la gravedad de cada caso⁷⁵.

Tratamiento médico

De manera general, el tratamiento se comienza con medicación tópica hipotensora, empezando solo con un principio activo. Esta medicación se divide esencialmente en 5 grupos: análogos de las prostaglandinas, betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica o diuréticos, agonistas colinérgicos y alfa agonistas. De primera línea suelen considerarse las prostaglandinas sobre todo desde los años 90, (antes solían ser los betabloqueantes)⁷⁶ ya que tienen la ventaja de no tener efectos adversos cardiopulmonares. Se demostró un aumento en el uso de medicaciones para el glaucoma entre 1992 y 2004, sobre todo de los análogos de las prostaglandinas lo cual llevó a una disminución en la cirugía⁷⁷. Si la monoterapia no resulta efectiva, se pueden incorporar otros fármacos hipotensores con diferente mecanismo de acción. Un efecto negativo de añadir más colirios hipotensores a un paciente es su menor cumplimiento y adherencia⁷⁸. Por ello surgieron las combinaciones fijas que incluyen en un solo colirio 2 principios activos, lo cual aporta mayor eficacia, comodidad y cumplimiento de la pauta terapéutica.

Tratamiento Láser

La terapia médica no reduce la PIO de los pacientes hasta el objetivo deseado en todos los casos y algunos siguen deteriorándose a pesar de estar con tratamiento hipotensor máximo. En muchos casos, el siguiente escalón terapéutico es la trabeculoplastia láser cuyo mecanismo se basa en energía térmica dirigida sobre la MT⁷⁹ para aumentar su drenaje. Hasta hace unos años se utilizaba la ALT, aunque se está viendo desplazada cada vez más por la trabeculoplastia láser selectiva (SLT) que el tipo de láser que utiliza es un láser pulsado de Neodimio-YAG (ND:YAG) (Figura 13). Con la SLT se actúa

Figura 13: Láser pulsado de Neodimio-YAG. Trabeculoplastia selectiva láser (SLT).



directamente sobre las células pigmentadas de la MT, con esto lo que se consigue es una regeneración de dicha estructura favoreciéndose así la salida del humor acuoso. La SLT es menos traumática ya que la cantidad de energía usada es menor y no produce tanto daño ni cicatrices como la ALT por lo que es más repetible con el tiempo⁸⁰. La SLT cada vez se utiliza antes en el algoritmo terapéutico del glaucoma sin ni siquiera llegar a tener al paciente con tratamiento hipotensor máximo.

Otra forma de terapia láser es la ciclotocoagulación con un uso cada vez más extendido. Se basa en un láser diodo o ND: YAG, que ablaiona a través de la coagulación los procesos ciliares por vía transescleral o endoscópica. Se consigue así destruir parte de los tejidos que producen el humor acuoso consiguiendo una disminución de la PIO. Hasta hace poco tiempo, era utilizada como última línea terapéutica para glaucomas refractarios, aunque desde la introducción de la versión endoscópica se utiliza incluso en glaucomas leves a moderados en combinación con cirugía de extracción del cristalino⁸¹.

Tratamiento quirúrgico

El siguiente escalón terapéutico sería la cirugía filtrante trabeculectomía o esclerectomía profunda no perforante (EPNP), cuando ni la medicación ni la terapia láser han sido efectivas para controlar la PIO o cuando debido al daño morfológico del nervio óptico se requiere una PIO menor que la conseguida con los tratamientos previos⁸². Con este tipo de cirugía se pretende favorecer el paso del humor acuoso a través de la red trabecular y el canal de Schlemm, sin hacer aperturas de la CA reduciendo el número de complicaciones tanto intraoperatorias como postoperatorias (Figura 14). Los pasos generales para

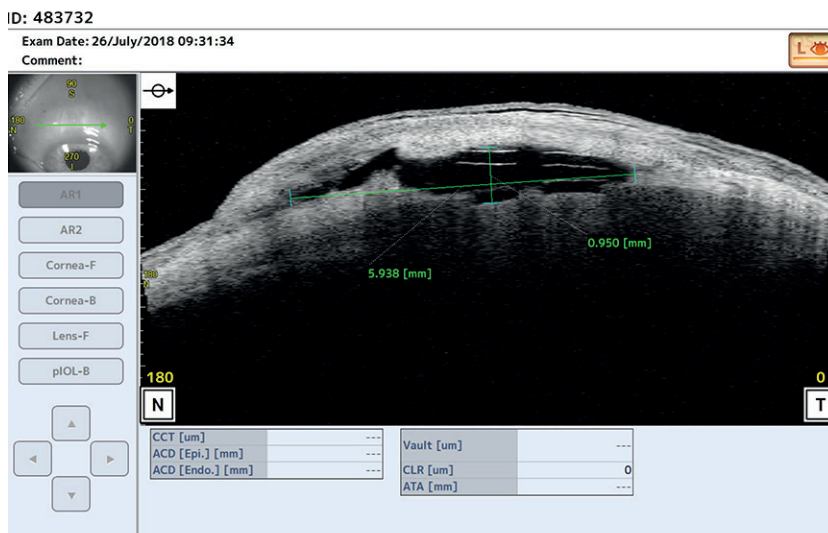


Figura 14: Imagen obtenida con OCT de segmento anterior Casia2 (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan) tras EPNP.

la realización de la trabeculectomía serían: la realización de suturas de tracción y colgajo conjuntival para conseguir una buena exposición del campo quirúrgico, tapete escleral para el cual se recomienda un grosor de 1/3 a 2/3 del grosor de la esclera para que se produzca una resistencia de la filtración y evitar así una hipotonía excesiva, resección del trabéculo, iridectomía periférica que debería ser mayor que el orificio de la trabeculectomía y cierre del tapete escleral con tensión suficiente para que se forme la CA⁸³. La causa más común de fracaso de la cirugía filtrante es la cicatrización excesiva mediante el desarrollo de fibrosis conjuntival y epiescleral tras la cirugía, y en consecuencia produciéndose un aumento la PIO. Por ello, la modulación de la cicatrización mediante agentes antifibróticos puede ayudar al éxito futuro de la cirugía. El antimetabolito más utilizado es la mitomicina-C, que a corto plazo reduce la inflamación y a largo plazo previene o disminuye las probabilidades de cicatrización de la ampolla de filtración, aunque a pesar de su eficacia, no existe un protocolo unánime sobre su uso⁸⁴.

Aunque la cirugía filtrante y más concretamente la trabeculectomía se mantiene como la técnica “gold standard”, llegados a este punto no está exenta de complicaciones ni en el postoperatorio inmediato ni a largo plazo. En el período postoperatorio inmediato estas complicaciones incluyen la efusión coroidea, hipotonía, estrechamiento de la CA o hipema. A largo plazo serían las complicaciones más relacionadas con la ampolla de filtración como la fuga, blebitis o endoftalmitis.

Dispositivos de drenaje

El último escalón quirúrgico serían los dispositivos de drenaje. Cada vez hay un interés mayor en estos implantes. Se basan en la reducción de la PIO mediante el drenaje del humor acuoso a través de un tubo conectado a una placa subconjuntival o subtenoniana. Existen diferentes tipos en función del material, morfología y mecanismo de acción; pueden ser valvulados o no valvulados. Tradicionalmente, se utilizaban sobre todo en glaucomas refractarios como última opción antes de valorar una ciclotocoagulación aunque son utilizados cada vez más en casos de glaucomas no refractarios⁸⁵, y en casos donde las posibilidades del fracaso de la cirugía filtrante son altas.

En los últimos años, ha aparecido el concepto de cirugía de glaucoma microinvasiva (MIGS= Micro-Invasive Glaucoma Surgery) que puede tener un lugar tanto para reducir los colirios hipotensores, como para ocupar el espacio que existía entre los tratamientos médicos conservadores y la cirugía, para

retrasar o evitar la cirugía filtrante o para tratar de conseguir una PIO más óptima antes de realizar la cirugía, evitando así las descompresiones tensionales bruscas⁸³.

Actualmente se está investigando sobre el desarrollo de terapias cuyas estrategias son de neuroprotección y/o neuroregeneración.

3.2. ACTUALIZACIÓN EN NEUROPROTECCIÓN

3.2.1. Concepto de Neuroprotección

A pesar de todo lo que se ha estudiado sobre el glaucoma en las últimas décadas, y de la multitud de escalones terapéuticos que existen en la actualidad, aún no se ha encontrado un tratamiento realmente eficaz. Por ello, surge la idea de desarrollar diferentes estrategias de neuroprotección.

La neuroprotección es el mantenimiento relativo de cualquier estructura y/o función neuronal⁸⁶, entendiendo que la integridad estructural y funcional pueden ser parciales o totales, y pueden darse de manera directa sobre las estructuras neuronales afectadas, o indirectamente a través de otros compuestos. La neuroprotección puede ser aplicada a daños neuronales presentes o a daños que se intuya que puedan producirse en el futuro⁸⁷, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas. Esta es una definición basada en el tiempo, ya que se centra en el momento del tratamiento relacionado con el proceso de la enfermedad y del estado de bienestar neuronal. Un daño que produce una alteración neuronal, pero tras el cual las neuronas se mantienen funcionales, aunque sea de modo parcial, puede ser tratado con un agente neuroprotector para limitar el deterioro y mantener, al menos, la función presente en dicho momento. En el caso de no limitar sino reestablecer las condiciones fisiológicas de dichas neuronas, habría que hablar de un neurorecuperador. Y, por último, si el daño produce la muerte de las neuronas, entonces sería una neuroregeneración⁸⁸.

En un primer momento, un neuroprotector fue definido como un agente que previene la muerte neuronal por la inhibición de uno o más pasos patofisiológicos en el proceso que sigue al daño del sistema nervioso o a la isquemia debida a la oclusión de una arteria o la hipoxia por alguna causa. Esta definición fue ampliada *a posteriori* para incluir a la protección contra la neurodegeneración y las neurotoxinas, así como la ralentización o bloqueo de la progresión de la degeneración neuronal⁸⁹.

En la época actual, la primera aproximación farmacológica a la neuroprotección fue en el año 1962 con el uso de barbitúricos. Desde entonces, el concepto de neuroprotección se ha extendido y se ha visto unido en muchas ocasiones al papel de los radicales libres en la etiología de las enfermedades neurológicas. Para poder entender a qué niveles deberían actuar los agentes neuroprotectores, así como las diferentes estrategias de las que se disponen a día de hoy resulta esencial conocer que entre las diferentes capas existentes en la retina humana se hallan la capa de las CGR y la capa de las fibras nerviosas que está constituida por los axones de las CGR, que confluyen en el disco óptico para formar el nervio óptico.

3.2.2. Las células ganglionares de la retina

Tienen como función procesar y transmitir la señal de la retina al cerebro. Estas células se hallan en el espacio situado entre la capa plexiforme interna y la CFNR, y sus axones son los que conforman el nervio óptico. Fuera del ojo y a nivel de la cabeza del nervio óptico se encuentra la lámina cribosa, la cual proporciona un soporte estructural a los axones de las CGR⁹⁰, que cruzan el quiasma óptico y llegan hasta el núcleo geniculado lateral³. En humanos, los axones dentro del globo ocular no tienen mielina y presentan varicosidades y uniones tipo desmosoma y hemidesmosoma con otros axones y células gliales. Estas varicosidades que se sitúan a lo largo del axón^{91,92} han sido estudiadas y localizadas en diversas especies de mamíferos como humanos⁹¹, ratas⁹², conejos⁹³ y gatos⁹⁴, viéndose en todas ellas que son zonas ricas en mitocondrias. La concentración de mitocondrias, de todos modos, en cada CGR varía según la longitud de su axón. En las regiones mielinizadas de los axones, fuera del globo ocular, existe una baja cantidad de mitocondrias, y su localización principal es en los nodos de Ranvier. Las CGR y sus axones tienen diversos requerimientos energéticos, siendo esta necesidad bastante alta en los axones no mielinizados de la retina, donde existe una alta demanda de adenosín trifosfato (ATP) para la propagación de los potenciales de acción y la conducción del flujo axoplásmico⁹⁵⁻⁹⁷.

La distribución de las CGR no es lineal: en la región de la mácula perifoveal, se encuentran bastante concentradas y se pueden ver hasta seis o siete células, mientras que más lejos de la fovea la cantidad de CGR disminuye y éstas se sitúan relativamente repartidas por la periferia. Las CGR se clasifican en

parvocelulares (células P), magnocelulares (células M) y koniocelulares (células K). Las células parvocelulares constituyen más o menos el 90% de las CGR, no tienen una distribución homogénea y se hallan en mayor concentración en la zona de la mácula. Estas células se encargan de funciones visuales como la resolución espacial, la visión en color, la textura y la sensibilidad elevada al contraste. Las células magnocelulares representan el 5-10% y se encuentran algo más concentradas en la mácula. Median en la sensibilidad baja al contraste, percepción de la profundidad y movimiento^{98,99}. Por último, las células koniocelulares intervienen en el procesamiento de la visión en color en el rango del azul-amarillo¹⁰⁰. Existe además una subpoblación de células que contienen melanopsina y que constituyen aproximadamente el 1% de la población total de CGR¹⁰¹. Estas células se encuentran en mayor concentración en la región parafoveal, constituyendo de este modo la vía aferente del reflejo pupilar a la luz. Participan en otras funciones visuales no relacionadas con la formación de la imagen como la regulación de los ritmos circadianos, el desarrollo cognitivo o el desarrollo de la retina¹⁰²⁻¹⁰⁶. El daño que reciben las células es en mayor medida por afectación de sus mitocondrias.

Las mitocondrias son los orgánulos citoplasmáticos de la célula eucariota responsables principalmente de la producción de energía. El mantenimiento de la morfología y funcionalidad de este orgánulo es fundamental para la supervivencia celular. La mitocondria participa activamente en los procesos de muerte celular, liberando al citosol diversos mediadores como, por ejemplo, procaspasas o el citocromo C. Uno de los daños a los que están sometidas las células del ojo humano, y más concretamente sus mitocondrias, es producido por la luz que penetra en nuestro sistema visual.

3.2.3. Factores que dañan las células ganglionares de la retina

Susceptibilidad de las células ganglionares de la retina

En el ojo humano existen aproximadamente 1 millón de CGR. El tamaño de la papila óptica es un marcador sencillo para contabilizar el número total de axones, de tal modo que cuanto mayor sea el disco óptico, mayor número de fibras tendremos¹⁰⁷. La edad también es esencial en cuanto al número de células nerviosas que tendremos durante la vida pues el número de células retinianas disminuye aproximadamente un 25% a lo largo de la vida. De producirse una aceleración en este proceso, podría manifestarse en la clínica como

un daño glaucomatoso del nervio óptico. La PIO elevada, incluso en ojos por lo demás normales, puede acelerar la pérdida subclínica de axones¹⁰⁸. Por lo tanto, un incremento de la edad unido a una elevada PIO puede llevar a un importante descenso de la población de CGR.

Estructuras de tejido conectivo de la papila del nervio óptico

La excavación del nervio óptico es una característica esencial para valorar la progresión del glaucoma. Desde el punto de vista clínico, la mayor susceptibilidad de los ojos miopes en la progresión del GPAA lleva a pensar que una rigidez escleral alterada por la deformación de las estructuras esclerales posteriores podría contribuir a la progresión del glaucoma¹⁰⁹. La excavación del nervio óptico es, por tanto, la consecuencia de la pérdida de los axones neurales del anillo del nervio óptico, la elongación y hundimiento del soporte laminar con un desplazamiento posterior del mismo y la rotación centrífuga de la inserción laminar en la zona de inserción escleral¹¹⁰. Dentro de las estructuras de tejido conectivo relacionadas con la papila, la lámina cribosa es esencial ya que representa un lugar clave en el mantenimiento del gradiente de presión entre los espacios intra y extraocular, considerándose en la actualidad como la zona diana del daño glaucomatoso. Además, al nutrirse únicamente por ramas derivadas del círculo de Zinn-Haller hace que pueda ser más vulnerable si cabe, pues se sabe que funciona con una presión de perfusión menor que el sistema de la ACR¹¹¹.

Nivel de presión intraocular

La elevación de la PIO es el modo experimental más reproducible y consistente para representar una excavación característicamente glaucomatosa. La manera en la que la PIO provoca estos cambios tan típicos en la papila del nervio óptico no se ha podido aclarar⁸⁶. Clínicamente se ha podido establecer que existe una asociación entre la PIO y glaucoma, sobre todo en el GPAA, similar a una curva de dosis-respuesta. Actualmente, no existe una PIO que se pueda considerar estándar o normal y que represente un perfil de seguridad que permita determinar la presencia o ausencia de riesgo de progresión de glaucoma. Es sabido que lo considerado en principio normal son las PIO entre 10-21 mmHg, aunque depende de muchos factores como puede ser el grosor del espesor corneal que podría infra o sobreestimar la PIO o los denominados glaucomas normotensivos en los que una PIO considerada dentro de los rangos normales estaría afectando al nervio óptico y, por tanto, ese paciente necesitaría una PIO objetivo más baja.

Nutrición vascular del nervio óptico

El estado vascular de los ojos con glaucoma ha sido muy estudiado tratando de hallar otro factor de riesgo que pudiese estar relacionado con la aparición y progresión del daño al nervio óptico, con independencia del nivel de la PIO. En el año 1963, Hayreh clasificó la NOG como un trastorno vascular del nervio óptico⁸⁷. Definió la NOG como una patología originada debido a una insuficiencia vascular en el disco del nervio óptico. La vascularización del nervio óptico anterior se lleva a cabo a través de una compleja red de vasos sanguíneos con un aporte arterial doble y un único vaso que conforma el drenaje venoso. La mayor parte del nervio óptico anterior recibe su aporte sanguíneo a través de las arterias ciliares posteriores, que son, por desgracia, menos accesibles para las técnicas de investigación que la circulación retiniana. Las arterias ciliares posteriores cortas son arterias que en su origen aparecen como ramas colaterales de la arteria oftálmica, y salen de ella entre seis a doce cuando dicha arteria cruza el nervio óptico. Presentan ramas para la cara interna de la esclerótica y ramas que se anastomosan entre sí formando un anillo arterial denominado círculo de Zinn-Haller. La capa superficial de la CFNR es sustentada mayormente por las arteriolas de la retina adyacente, que derivan de la ACR. La ACR no contribuye por lo general al aporte sanguíneo de las regiones preliminar o laminar, aunque puede dar, en determinados casos, pequeñas ramas en el nervio óptico retrolaminar. Las regiones prelaminar, laminar y retrolaminar están vascularizadas por ramas de las arterias de la piamadre y las arterias ciliares posteriores cortas, originándose ambos grupos vasculares en las arterias ciliares posteriores. La vascularización del nervio óptico en la región retrolaminar varía según la localización del tejido. De tal modo que la zona central se nutre fundamentalmente de los vasos procedentes de la ACR, mientras que la zona más periférica recibe vasos procedentes de la ACR a través de sus arterias piales o de vasos derivados del sistema ciliar desde el círculo de Zinn-Haller y la coroides peripapilar. En las zonas más posteriores, es esencial el aporte desde las ramas de la arteria oftálmica y sus colaterales. El drenaje venoso del nervio óptico anterior se realiza casi en exclusiva a través de la vena central de la retina y sus ramas¹¹². El endotelio vascular también tiene un papel importante en la regulación del tono vascular. El endotelio sintetiza unos agentes vasoactivos que participan en el mantenimiento del tono vascular y la regulación del flujo sanguíneo en el nervio óptico. Los vasomoduladores derivados del endotelio incluyen principalmente prostanoïdes, óxido nítrico (NO), endotelinas y angiotensina. Gracias a este

conjunto de mecanismos reguladores, la perfusión del nervio óptico se mantiene bastante constante en condiciones no patológicas. Por ello, tendría lógica que una alteración en alguna parte de este sistema pudiera originar una alteración de la perfusión. Por ejemplo, hay pacientes con glaucoma que presentan concentraciones sistémicas de endotelina-1 anormalmente elevadas. Se trata de un potente vasoconstrictor producido por las células vasculares endoteliales, que son importantes en la regulación del flujo en el sistema cardiovascular y también en el nervio óptico¹¹³. En algunos pacientes con GPAA se ha visto una concentración de endotelina-1 en plasma y humor acuoso mayor de lo normal¹¹⁴. Esta elevada concentración se ha vinculado con un flujo sanguíneo menor en las arterias ciliares posteriores, que dan el aporte necesario a la vascularización del nervio óptico¹¹⁵. Hoy en día, la apoptosis se presenta como la explicación final para la muerte de las CGR en el glaucoma. La muerte celular por apoptosis se trata de una muerte celular programada asociada a una activación masiva de caspasas, una familia de cisteína proteasas que controlan el proceso y que se puede iniciar tras una pérdida del flujo retrógrado de factores de crecimiento de los axones dañados debido a agresiones neuronales producidas en la lámina cribosa. La discontinuidad de la integridad axonal en esta vulnerable región anatómica aumenta exponencialmente la muerte de las CGR.

3.2.4. La luz en el sistema visual

La radiación que se puede encontrar en el ambiente, del sol o de fuentes de luz artificiales, contiene cantidades variables de radiación ultravioleta (UV), tales como UV-C que abarca longitudes de onda entre 100-280 nm, UV-B (280-315 nm), UV-A (315-400 nm), además de luz visible (400-800 nm). La luz visible se trata del rango de longitudes de onda que pueden ser percibidas por el ojo humano, aunque el resto de longitudes de onda pueden afectar al mismo (Figura 15).

Dentro del sistema visual, las longitudes de onda corta más reactivas, en general, son absorbidas por la córnea y el cristalino^{116,117}. La córnea absorbe longitudes de onda por debajo de 300 nm y el cristalino absorbe longitudes de onda entre 300-400 nm^{118,119}. Ambos absorben así mismo cierta radiación infrarroja (980-1430 nm) y el vítreo absorbe luz por encima de 1400 nm²⁹. Por tanto, la región del espectro electromagnético que mayoritariamente incide

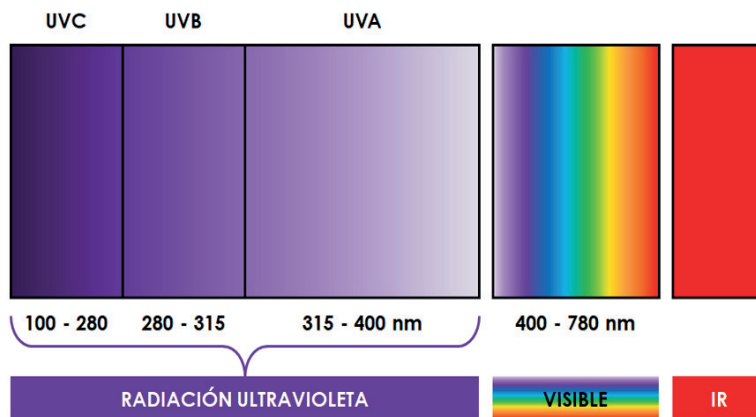


Figura 15: Espectro de luz.

en la retina se encuentra aproximadamente entre los 400-800 nm, lo que se denomina luz visible.

La retina es capaz de absorber aproximadamente entre 10^{12} y 10^{15} fotones diarios que pueden incrementarse en función de los hábitos de vida del individuo, el cual podría estar expuesto a ambientes con una elevada luminosidad^{116,120}. La edad es un elemento que juega un papel muy importante en la transmisión de luz a la retina.

Con la edad, en el cristalino se produce una reducción progresiva de las kipunreninas (aproximadamente un 12% por década), que son compuestos fluorescentes primarios también conocidos como filtros UV, responsables en una parte importante de la absorción de las longitudes de onda del UV que la córnea no es capaz de filtrar¹²¹. Junto con la reducción de estos filtros UV primarios se produce un incremento de los compuestos secundarios derivados, de los que el GSH- γ -OHKG es el más abundante. Cabe indicar que existe, además, una correlación negativa entre las concentraciones de GSH- γ -OHKG y el glutatión reducido, cuya función antioxidante ha sido estudiada y descrita¹²². El glutatión es el antioxidante principal en el cristalino y su concentración se va reduciendo con la edad, posiblemente debido a un daño en las membranas celulares¹²³. Además de la reducción de los filtros primarios, se lleva a cabo una unión covalente de éstos a las cristalinas que son proteínas específicas del cristalino. Estos agregados se van acumulando, produciendo un “amariamiento” del cristalino y aumentando la dispersión de la luz, reduciéndose de esta manera la luz que incide en la retina^{118,124}.

Los fotorreceptores de la retina están perfectamente bien adaptados para funcionar en un amplio abanico de condiciones ambientales. Sin embargo, en muchos casos, la exposición prolongada a una intensidad elevada de luz visible puede repercutir de manera negativa en las células fotorreceptoras,

produciendo un daño y estrés oxidativo. El efecto perjudicial de la luz en la retina fue descrito por primera vez en la década de los años 60, con varios estudios en roedores a los que se les exponía de manera continua e intensa a luz fluorescente o incandescente, provocando así un daño en sus fotorreceptores¹²⁵⁻¹²⁸.

La luz, en sus diferentes longitudes de onda, es capaz de interactuar con muchos tejidos oculares a través de diversos mecanismos. Algunos pigmentos oculares absorben longitudes de onda específicas que ayudan al mantenimiento de la homeostasis retiniana. Otros, sin embargo, se encuentran afectados negativamente e inducen estrés oxidativo.

La melanopsina es un pigmento que se localiza en una subpoblación de CGR y que responde a longitudes de onda de la luz entre 420 y 625 nm, siendo su pico a 479 nm^{129,130}. La rodopsina, presente en los fotorreceptores, lleva en su estructura el pigmento 11-cis-retinal que absorbe luz a lo largo de todo el espectro visible¹³¹. La rodopsina ha sido a menudo relacionada con el daño debido a luz^{107,108}. Es posible que la destrucción fotoquímica de la rodopsina y otros pigmentos visuales sea la principal causa de la formación de diversos productos que provocan fotodaño en la retina. El cromóforo all-trans-retinal (vitamina A aldehído) es uno de los productos de la descomposición fotoquímica de la rodopsina, se encuentra en gran cantidad en la retina y es particularmente sensible a la luz azul, causando toxicidad celular^{109,110}. Existen otros cromóforos retinianos, como la melanina y la lipofuscina, presentes en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) que, si son activados excesivamente, pueden causar daño celular. La radiación de luz blanca en la melanina o la lipofuscina puede conllevar consigo un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO)¹¹¹.

3.3. MECANISMOS DE NEUROPROTECCIÓN

3.3.1. Neuroprotección basada en fármacos y terapia génica

Existen diversos mecanismos intrínsecos que se producen tras un daño en el sistema nervioso. La expresión de genes neuroprotectores, como podrían ser los factores neurotróficos, se cree que puede mediar rutas de neuroprotección con la activación de enzimas antioxidantes y el reclutamiento de otros factores neurotróficos y anti-apoptóticos⁸⁹, aunque, en general, no suelen ser

suficientes para evitar el progreso de la enfermedad y se requiere el uso de mecanismos exógenos que estimulen o complementen los sistemas internos de protección.

La neuroprotección en el glaucoma está principalmente dirigida a proteger aquellas células que están dañadas o que son susceptibles de ser dañadas, como son las CGR¹¹², y que pueden ser comparadas, en parte, con las células del EPR como se irá describiendo.

La mayor parte de las estrategias neuroprotectoras que existen en hoy en día están diseñadas para hacer frente al estrés oxidativo y la excitotoxicidad⁸⁹. La capacidad neuroprotectora de compuestos que presentan propiedades antioxidantes está ampliamente documentada¹¹³⁻¹¹⁵. Multitud de compuestos han sido clasificados por su capacidad protectora frente al estrés oxidativo, aunque muchos de ellos presentan el problema de que carecen de especificidad en la mitocondria. Otros compuestos, como la coenzima Q10 (CoQ10), la N-acetil cisteína, la acetil-L-carnitina y el ácido alfa-lipoíco sí que presentan su diana de acción en la mitocondria, lo que les aporta, en teoría, una mayor capacidad neuroprotectora.

La CoQ10 ha demostrado poseer propiedades neuroprotectoras¹³². Es una molécula antioxidante que desempeña un papel esencial como cofactor en la cadena transportadora de electrones mitocondrial para la producción de energía. La concentración intracelular de CoQ10 se reduce en muchas enfermedades patológicas así como con la presencia de estrés oxidativo. Su suplementación puede reducir el efecto tóxico de los radicales libres y mejorar la supervivencia celular después de un insulto oxidativo¹³³. Un estudio demostró que la administración de CoQ10 y vitamina E en el GPAA un efecto beneficioso en la función retiniana interna (mejora del electroretinograma en patrón) con la consiguiente mejora de las respuestas visuales corticales (mejora de los potenciales visuales evocados)¹³⁴. La CoQ10 es un cofactor esencial para OXPHOS y se ha visto que puede proteger a las CGR frente a un daño por isquemia y estrés oxidativo. Modelos *in vivo* de patologías como la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson han mostrado que su acción neuroprotectora no parece que se deba únicamente a su acción sobre la cadena de transporte de electrones, sino que también participa en la estabilización del potencial de membrana mitocondrial y la eliminación de radicales libres^{135,136}.

La N-acetil cisteína, por su parte, incrementa la actividad de los complejos I y IV de OXPHOS y se ha visto que reduce el estrés oxidativo en un modelo

animal de HTO⁹¹. El ácido alfa-lipoico ha sido probado con éxito en modelos con HTO aguda e isquemia/reperfusión y parece que puede tener una acción directa sobre las CGR¹³⁷. Algunos de los tratamientos actuales para la reducción de la PIO han mostrado cierta capacidad neuroprotectora como es el caso del latanoprost, análogo de las prostaglandinas, que reduce la generación de ERO¹³⁸. Así mismo, el tartrato de brimonidina administrado de forma sistémica parece actuar como agente neuroprotector frente al daño glaucomatoso¹³⁹.

Los factores neurotróficos también están siendo extensamente estudiados. El factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) producido por células de la capa de las CGR y la capa nuclear interna, aumenta su expresión en las respuestas tempranas de las CGR tras producirse un daño axonal. Los estudios realizados con la aplicación de BDNF exógeno en diversos modelos experimentales de glaucoma demostraron un aumento importante en la supervivencia de las CGR, aunque no incrementa la regeneración axonal en el nervio óptico y su efecto parece ser transitorio^{140,141}.

En 2013, Osborne y su grupo¹⁴² describieron los tipos de agentes que pueden mantener las funciones mitocondriales, en particular para atenuar el estrés oxidativo y para mantener la producción de energía, la cual podría, por lo tanto, proporcionar una nueva forma de ralentizar la muerte de las CGR y ayudar en el tratamiento del glaucoma.

La tasa y el grado de pérdida del CV causado por la muerte de las CGR varían mucho en sujetos con glaucoma. Desafortunadamente los procedimientos clínicos actuales destinados a reducir la velocidad de la tasa de pérdida de CGR tienen una eficacia limitada y algunos de los pacientes no responden en absoluto a los tratamientos disponibles. Claramente hay una necesidad de tratamientos adicionales. Una estrategia lógica para el tratamiento futuro es centrarse en mantener las mitocondrias funcionales de las CGR para disminuir la velocidad a la que mueren las CGR. Esto teóricamente se puede lograr mediante el uso de sustancias farmacológicas para mitigar el estrés oxidativo y sostener la producción de energía mitocondrial, sin efectos adversos indeseables. Los estudios actuales relacionados con la llegada de fármacos a la retina han avanzado lo suficiente como para sugerir que esto es alcanzable^{143,144}.

En 2014, el mismo grupo¹⁴⁵ analizó la rapamicina, una sustancia que afecta a la proteína conocida como “protein regulated in development and DNA damage response 1” (REDD1) y que se sabe que mejora la función mitocondrial; REDD1 parece estar en abundancia en las CGR.

La neuroprotección que se centra en la excitotoxicidad es otra de las principales rutas de actuación. El uso de Memantine, un antagonista del glutamato, ha mostrado diversas propiedades protectoras en modelos animales de glaucoma bloqueando los canales NMDA, que están abiertos normalmente por el glutamato, y bloqueando así la entrada de calcio a la célula o la sinapsis¹⁴⁶. Con su uso aprobado como neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer moderada-grave y testada su eficacia en modelos animales, el Memantine aún no ha demostrado sus potenciales efectos beneficiosos en pacientes con glaucoma. De hecho, un reciente artículo¹⁴⁷ concluye que el uso diario de Memantine en la población estudiada durante 48 meses no ha demostrado prevenir la progresión del glaucoma.

Otros agentes analizados son los bloqueadores de los canales de calcio, que han demostrado un efecto protector significativo en la reducción de la pérdida de CGR, en la reducción del CV y en el mantenimiento del anillo del disco óptico. De hecho, el betaxolol, un bloqueante beta-adrenérgico usado para disminuir la PIO, parece que tiene además una acción como bloqueante del calcio en las CGR con buenos resultados en el mantenimiento de la integridad de la capa plexiforme interna y de la capa nuclear interna de retinas en pacientes con HTO aguda¹⁴⁸.

También se habla del Gastrodin como posible agente dentro del arsenal terapéutico de la neuroprotección; este agente actúa mediante la inhibición de la activación de la microglía y la neuroinflamación mediada por microglía, aunque por el momento solo ha sido demostrado en modelos animales¹⁴⁹.

La apoptosis puede interferir, según diversos trabajos de investigación, en la muerte de las CGR en modelos experimentales y en pacientes de glaucoma. La neuroprotección basada en agentes dirigidos a la inhibición de la apoptosis sigue dos vías de actuación: los agentes que median la inhibición de los marcadores apoptóticos como, por ejemplo, los inhibidores de caspasas, que aumentan la supervivencia de la retina en modelos de excitotoxicidad por glutamato, y los agentes dirigidos al incremento de rutas endógenas anti-apoptóticas, que elevan los niveles de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2 y Bcl-X^{115,150}.

La microglía se trata de un tipo de células gliales que actúan como macrófagos en el sistema nervioso central. La activación de la microglía facilita la recuperación del nervio dañado mediante la eliminación de los componentes tóxicos, pero si se produce una activación excesiva puede llevar a la producción de materiales tóxicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa),

el NO y/o las ERO en el entorno de las CGR. Los inhibidores que actúan sobre la sobreactivación de la microglía han mostrado buenos resultados en modelos *in vivo* de glaucoma donde se ha visto un aumento de la supervivencia de las CGR¹¹⁵.

Otros tratamientos neuroprotectores incluyen la terapia génica y el trasplante de células madre, aunque esta última vía está en estudios iniciales y parece complicada para la protección o recuperación de las células de la retina¹⁵¹. El glaucoma es una enfermedad multifactorial con un componente genético y se han identificado mutaciones en diversos genes en varios tipos de glaucoma. Las estrategias para la terapia génica en glaucoma están centradas en la utilización de vectores virales con dianas en las CGR o su entorno, o en el uso de tecnologías de ácido desoxirribonucleico (ADN) y/o ácido ribonucleico (ARN) para la modificación de la expresión génica de las CGR¹⁵⁰.

3.3.2. Neuroprotección basada en la luz roja

Otra alternativa terapéutica abordada por el grupo de investigación que lidera Osborne, es el enfoque no invasivo usando terapia con luz roja, para mejorar la función mitocondrial. Las mitocondrias de las CGR están directamente expuestas al “componente visible” del espectro de 400 a 800 nm, y también a algunas longitudes de onda cortas infrarrojas como se ha descrito. Los estudios han demostrado inequívocamente que la luz azul, opuesta a la luz roja en el espectro visual tiene un efecto perjudicial en mitocondrias aisladas y esa luz azul, a diferencia de la luz roja, causa la muerte de las células en cultivo. Existe una gran evidencia sobre los efectos beneficiosos de la exposición de los tejidos a la luz roja de alta intensidad (más de 10000 lux). El mecanismo que explica el efecto positivo de la terapia de luz roja o cercana al rojo, es que esta longitud de onda actúa sobre la citocromo oxidasa mitocondrial para mejorar la función mitocondrial y obtener efectos positivos que incluyen reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular^{152,153}.

En 2016 insistieron^{145,154} en que la neuroprotección en el contexto del globo ocular debe centrarse en preservar la función mitocondrial de las CGR. La terapia con luz roja representa una alternativa terapéutica para mejorar las funciones mitocondriales de las CGR, con las ventajas de no ser ni tóxica ni invasiva. El uso potencial de la terapia de luz de onda larga puede afec-

tar positivamente a las mitocondrias de las CGR y, por lo tanto, podría servir en el GPAA.

En ese mismo año, el grupo de Osborne¹⁵⁵ evidenció que niveles bajos y no tóxicos de luz roja enfocados en la retina durante un breve período de tiempo era suficiente para disminuir el daño que provoca la PIO elevada en la retina en un modelo experimental *in vivo*. Dado que las disfunciones mitocondriales se cree que juegan un papel importante en la muerte de CGR en el glaucoma, propusieron el uso potencial de la terapia con luz roja para el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, concluyeron que el uso de luz roja es un procedimiento no invasivo para proteger a las CGR de morir en enfermedades como el glaucoma y la diabetes.

En el año 2001, el grupo de Osborne describió los posibles riesgos potenciales para la muerte de las CGR en el glaucoma concluyendo que su vulnerabilidad provenía sobre todo de la falta de flujo sanguíneo a la cabeza del nervio óptico¹⁵⁶. En 2006, propusieron una hipótesis sugiriendo que la luz era un factor de riesgo para el glaucoma y para las neuropatías ópticas mitocondriales¹⁵⁷. Comentaron que la luz que penetra en el ojo interactúa con las CGR generando ERO y que cuando esas neuronas se encuentran en un estado energéticamente bajo no tienen capacidad para eliminar esas moléculas dañinas y su supervivencia se encuentra, en ese momento, comprometida. Sugirieron, por tanto, que en los estados iniciales del glaucoma las CGR existen a un nivel bajo de energía debido a un flujo sanguíneo reducido en la cabeza del nervio óptico. Por ello, con las células en este estado la longitud de onda corta que penetra en la retina pasa a ser un factor de riesgo. Por un lado, se ha demostrado que la luz a determinadas intensidades es dañina para las mitocondrias, y además se ha demostrado que la luz activa la apoptosis de las CGR cultivadas y más aún si están con una nutrición disminuida como en el caso del glaucoma. Por todo ello, se cree que el uso de filtros espectrales y la reducción de la intensidad de la luz que penetra en el ojo pueden ayudar a pacientes con neuropatías ópticas como el glaucoma.

Noell et al.¹²⁸ estudiaron que la luz, sobre todo la azul (450-490 nm), puede provocar daño en la retina por un proceso fotoquímico que puede llevar a la creación de ERO. Se sugiere que los axones de las CGR ricos en mitocondrias son el medio por el cual la luz ataca a las CGR, para causar atrofia óptica y ceguera. Si la luz demuestra ser un factor de riesgo en tales enfermedades, entonces reducir la intensidad y modular la longitud de onda de la luz que entra al ojo podría ser beneficioso¹⁵⁸.

3.3.3. Neuroprotección basada en los filtros de las lentes intraoculares

A finales de 1960 y la década de 1970 había surgido la evidencia de que la longitud de onda corta producía cierta fototoxicidad en la retina y su EPR. A principios de los años 1980 los filtros UV habían sido añadidos en las lentes intraoculares (LIO). Esto causó una gran controversia, ya que hubo mucha preocupación por si el cromóforo del filtro UV podría filtrarse al ojo y causar toxicidad. Con la llegada de las LIO con filtro para la luz azul (UV + azul) en la década de 1990, un nuevo debate se abrió en cuanto a su seguridad y posibles desventajas¹⁵⁹. Las LIO con filtro UV+azul fueron desarrolladas para reducir la cianopsia, una aberración óptica cromática, y mejorar el contraste y sensibilidad en diferentes condiciones de iluminación, así como para prevenir la posible llegada de longitudes de onda corta a la retina, reduciendo potencialmente el riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la edad (DMAE). El aparente beneficio de proteger a la retina de las longitudes de onda corta podría hacer de las LIO con filtro UV+azul una posible elección correcta.

En el debate existente sobre implantar una LIO con filtro UV+azul o una LIO transparente, ahora hay evidencias claras para mostrar que el rendimiento visual con ambos tipos de LIO es similar. También se sugirió que el ritmo circadiano, el sueño en concreto, podría ser interrumpido usando una LIO con filtro UV+azul, pero esta preocupación también parece haberse disipado. En general, parece que no hay inconvenientes para usar una LIO con filtro UV+azul, y de hecho parece haber beneficios al usar un LIO que filtra longitudes de onda cortas incluyendo la reducción del deslumbramiento.

La población pediátrica que tendrá en principio una exposición más larga a las longitudes de onda corta puede ser, incluso, mejor indicación para una implantación de LIO con filtro UV+azul. Podría recomendarse a las personas que tienen una LIO con filtro UV el uso de gafas de sol con filtro para la luz azul, en condiciones de exposición solar. También, en principio sería mejor evitar implantar una LIO con filtro UV+azul en un ojo y una con filtro UV en el otro, ya que puede haber disparidad en la percepción del color entre cada ojo.

En la actualidad, se utilizan LIO que permiten el paso de luz UV, que bloquean la luz UV, o que bloquean la luz UV y la azul. Las primeras no tienen cromóforos añadidos; las segundas absorben la mayor parte de la luz UV; y las últimas absorben la mayor parte de la luz UV y además tienen añadidos unos cromóforos amarillos que eliminan una parte importante de la luz azul y de la violeta¹⁶⁰.

Se cree que la radiación UV-azul es la responsable del 67% del daño fototóxico agudo en ojos pseudofáquicos. Por tanto, el denominado “riesgo de la luz azul” más bien debería ser de la luz UV-azul^{161,162}. El riesgo de potencial fototoxicidad para los ojos fáquicos, como se ve en la Figura 16, tiene un pico principal hacia los 25 años y luego disminuye debido a la disminución del área pupilar¹⁶³ y la transmitancia del cristalino a pesar de la fototoxicidad asociada a la lipofuscina producida por la edad¹⁶⁴. Se entiende por transmitancia, la fracción de luz a una determinada longitud de onda que atraviesa un cuerpo en un determinado tiempo.

Las LIO con bloqueo para la luz UV+azul parecen tener una transmitancia de la luz UV-azul mínima (<0,010%). Sin embargo, las LIO que permiten el paso de la luz UV se equiparan con un cristalino humano de unos 15 años de edad, por lo que los pacientes pseudofáquicos que llevan implantadas este tipo de lentes, deberían llevar gafas protectoras en lugares con luz intensa¹⁶⁵.

Los estudios publicados dejan claro que las LIO con filtro para la luz UV+azul no han demostrado ser clínicamente nocivas con respecto a la pérdida de agudeza visual (AV), percepción del color o pérdida significativa de sensibilidades escotópicas, fotópicas o mesópicas¹⁶⁶.

La mayoría de las LIO con filtro UV+azul disponibles en el mercado muestran espectros de transmisión similares al cristalino natural del ojo. Cuando aparecieron las primeras LIO con filtros para la luz UV+azul, se generó bastante debate sobre si podrían afectar al ciclo circadiano, y aunque la duda ha resultado difícil de resolver parece que no hay criterios ni estudios suficientes que sugieran un peor descanso debido a estas LIO¹⁶⁷. El rendimiento visual postoperatorio de las LIO que filtran luz UV+azul es aproximadamente igual al de las LIO que filtran luz UV después de la cirugía de cataratas, pero con el filtro para luz azul se ha demostrado algún compromiso en condiciones de luz mesópicas¹⁶⁸.

Es esencial destacar la importancia que en los últimos años están cobrando las LIO. Si bien es cierto que su evolución es muy rápida y cada vez son más las que presentan filtros para la reducción de longitudes de onda corta que pueden llegar a la retina, también existe una tendencia a implantarse en individuos cada vez más jóvenes y, por ese motivo, el efecto “protector” de la catarata frente a la luz de longitudes de onda corta mencionado anteriormente no existiría.

Los tratamientos actuales para el glaucoma no siempre consiguen evitar la progresión de la enfermedad, siendo necesaria la búsqueda de nuevas es-

trategias. Aunque ya hay diversos estudios que hablan del posible beneficio de evitar la luz azul y dejar pasar la luz roja hacia la retina para evitar el empeoramiento en la DMAE o incluso se están investigando el uso de conversores espectrales para transformar la luz azul en roja, aún hay dudas y multitud de opiniones diferentes al respecto de los filtros de las LIO y sus potenciales beneficios^{158,169}.

3.4. LENTES INTRAOCULARES

3.4.1. El cristalino y su cirugía

La cirugía del cristalino está marcada en su evolución por una serie de acontecimientos que la han ido perfeccionando. De la cirugía intracapsular se pasó a la cirugía extracapsular con implante de LIO, del ingreso hospitalario a la cirugía ambulatoria en la mayoría de los casos, de la anestesia general a la anestesia local o tópica y de la extracción del cristalino por una amplia incisión a la facoemulsificación por pequeña incisión y sin sutura.

La extracción del cristalino hoy en día es realizada mediante la técnica de facoemulsificación, la cual está compuesta por dos sistemas básicos: la fragmentación del cristalino dentro del ojo y la evacuación de los fragmentos por la incisión más pequeña posible. Todo ello debe ser practicado con la máxima seguridad, evitando cualquier tipo de daño para las estructuras que rodean al cristalino. El objetivo del cirujano es lograr un balance entre la potencia del facoemulsificador, que presenta una tendencia a repeler los fragmentos del cristalino, el efecto del flujo que debería orientar dichos fragmentos hacia su punta, y el vacío que sujeta los fragmentos sobre la punta del facoemulsificador y genera la fuerza de succión suficiente para evacuarlos de la CA del ojo. El uso inadecuado de la tecnología disponible lleva consigo una cirugía poco eficaz: mayor tiempo de facoemulsificación, mayor utilización de potencia ultrasónica, mayor generación de calor y, por tanto, mayor riesgo para las estructuras de la CA del ojo y, en definitiva, para el paciente.

Tras la extracción del cristalino, en la mayoría de los casos se implanta, si es posible, una LIO. La historia de las LIO es un ejemplo clásico del progreso de la medicina junto con la colaboración activa entre la ciencia y la industria. El proceso está hoy en día en constante cambio, desarrollándose nuevas técnicas quirúrgicas y nuevas LIO.

El honor de la invención e implantación de la primera LIO corresponde a Sir Harold Ridley, oftalmólogo de Londres. La primera cirugía de catarata con implante de LIO de Ridley se realizó en dos tiempos. La extracción extracapsular del cristalino se llevó a cabo el 29 de noviembre de 1949; posteriormente, Ridley esperó hasta que el ojo se quedó estable e implantó una LIO el 8 de febrero de 1950. En 1952 tuvo lugar el primer implante de LIO en América, pero tuvieron que pasar más de 25 años para que se convirtiera en el método más indicado para el tratamiento de la afaquia¹⁷⁰.

Una de las últimas innovaciones que se han producido en el ámbito de la cirugía oftalmológica es el uso del láser de femtosegundo (“Femtosecond laser-assisted cataract surgery”, FLACS) para realizar o facilitar alguno de los pasos de la cirugía de extracción del cristalino. La característica del láser de femtosegundo de traspasar tejidos transparentes sin dañar estructuras adyacentes constituye un aspecto esencial que lo ha convertido en un dispositivo idóneo para la cirugía ocular pues ofrece una precisión micrométrica controlada por un ordenador. Presenta una longitud de onda de 1030 nm y produce fotodisrupción de los tejidos¹⁷¹.

Los pacientes con glaucoma pueden requerir a lo largo de su vida una cirugía de extracción de cristalino (transparente o con catarata), ya sea de manera asilada o combinada con cirugía de glaucoma. Por ello, resulta pertinente la correcta personalización en la elección de la LIO más adecuada para cada situación clínica.

3.4.2. Cirugía sustitutiva: lentes intraoculares pseudofáquicas

La selección de la LIO se basa en muchos y variados factores¹⁷². La plataforma, el material y la óptica de cada lente, influyen en la indicación y en la técnica quirúrgica. La biocompatibilidad a largo plazo es uno de los factores más importantes a considerar, y en ese sentido, la presencia de filtros protectores comienza a tener una gran importancia.

La plataforma de la lente

Puede constar de tres piezas con dos materiales, o puede ser monobloque con un material. En ellas se distinguen la óptica, los hápticos y la unión entre la óptica y los hápticos¹⁷³.

El primer diseño desarrollado fue el de 3 piezas, que consta de una óptica con borde posterior en ángulo recto, hápticos en C angulados entre 5º y 15º, y

la unión óptica-háptico por inserción. El citado borde posterior angulado dificulta la migración de las células ecuatoriales de la cápsula, lo cual representa el factor más importante para prevenir la opacificación de la cápsula posterior (OCP). Las indicaciones principales de la plataforma de 3 piezas, son determinados casos de alta miopía y como lente de rescate en roturas capsulares.

En cuanto a las LIO monobloque, existen diversos tipos. Por un lado, existe un tipo con la óptica con borde posterior en ángulo recto, hápticos abiertos en C sin angulación y la unión óptica-háptico por continuidad. Están asociadas habitualmente a materiales hidrófobos y tienen dos zonas de apoyo que se adaptan al saco capsular cerrando los hápticos.

El siguiente modelo es aquel con los hápticos en plato, que puede ser perforado o no, sin angulación; asociadas en general a materiales mixtos (hidrófobo + hidrófilo) y con cuatro zonas de apoyo que se adaptan al saco a costa de un desplazamiento axial de la óptica.

La evolución de los diseños de las LIO monobloque se dirigen a evitar o retrasar la migración de las células ecuatoriales sobre la cápsula posterior, mejorando los bordes angulados en la óptica y creando un escalón en la unión óptica-háptico que evite la OCP¹⁷⁴.

Para evitar el desplazamiento axial de la óptica, que es el defecto típico de las plataformas en plato, se buscaron diferentes fórmulas, como son: los hápticos en C con base amplia, cuatro hápticos en doble C y cuatro hápticos independientes.

Es muy importante también, personalizar la selección de la LIO en función de las dimensiones del saco capsular¹⁷⁵. Las LIO con hápticos abiertos en C o en doble C, con una longitud de 13 mm, están especialmente indicadas en sacos capsulares normales o pequeños con diámetro blanco-blanco entre 10,5 y 12 mm. Por su parte, las LIO con hápticos en plato que tienen 11 mm de longitud están especialmente indicadas en sacos capsulares normales o grandes con un diámetro blanco-blanco mayor (entre 11,5 y 13 mm). Por tanto, las LIO en C en sacos capsulares grandes pueden tener un desplazamiento lateral y/o rotacional mientras que las LIO en plato en sacos pequeños pueden tener un desplazamiento axial y/o lateral.

El material de la lente

Otro criterio para seleccionar las LIO es su material. Puede ser rígido de polimetilmetacrilato (PMMA) o plegable, y dentro de los plegables existen tres posibilidades: acrílico hidrófobo, hidrófilo + hidrófobo o silicona¹⁷⁶.

El PMMA fue el primer material utilizado en la fabricación de las lentes. Hoy en día está reservado para indicaciones especiales como son las LIO de baja potencia, las lentes de apoyo angular y las LIO de fijación iridiana.

Las plegables son de material acrílico con sus diferentes variedades: las hidrófobas tienen un contenido en agua menor del 1% y las mixtas son una mezcla de materiales con un contenido en agua variable entre el 15 y 25%. El material hidrófobo favorece la adhesión de la cápsula a la LIO y tiene como inconveniente el riesgo de vacuolización de la LIO o “glistening”. Por el contrario, el material hidrófilo con recubrimiento hidrófobo favorece la migración celular por la superficie de la LIO aumentando el riesgo de OCP, favorece la metaplasia miofibroblástica de las células de la cápsula anterior y, además, tiene el riesgo de opacificación de la LIO por depósitos de fosfato cálcico en su interior. La OCP está causada por la migración de células epiteliales del cristalino hacia el eje visual. Es la incidencia que conlleva afectación de la visión más común tras la cirugía de extracción del cristalino¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. Se está viendo con los años que la técnica quirúrgica, el material y el diseño de las plataformas de las LIO influye en OCP.

La óptica de la lente

Según el diseño de la óptica¹⁸¹ podemos diferenciar entre LIO monofocales o multifocales, tóricas o no tóricas y esféricas o asféricas. Las LIO monofocales, como su propio nombre indica, constan de un solo foco, por lo que toda la luz que penetra en el ojo es utilizada para la visión lejana, no teniendo ningún foco de luz para la visión intermedia ni cercana.

Las LIO multifocales engloban diversas tecnologías y son las que en principio podrían permitir una cierta independencia de las gafas.

Pueden ser:

- Lentes refractivas, concéntricas o sectoriales
- Lentes difractivas, bifocales o trifocales
- Lentes de foco extendido, refractivas o difractivas
- Lentes acomodativas, en saco capsular o en surco ciliar

Las difractivas bifocales, pueden ser de tres piezas, monobloque en C o monobloque en plato, variando el tipo de material de cada una. Es decir, se podría escoger plataforma y material. Las difractivas trifocales, pueden ser monobloque en C, monobloque en doble C y monobloque en plato. El material también es variado pero el problema es que no hay disponibilidad de lentes trifocales de tres piezas para los casos de rotura capsular.

La esfericidad o asfericidad de la LIO también es un factor importante a tener en cuenta a la hora de seleccionar una LIO. Hay que recordar que la aberración positiva de la superficie anterior de la córnea se compensa por la aberración negativa de la superficie posterior y del cristalino durante las cinco primeras décadas de la vida. Después, el valor negativo de la aberración esférica del cristalino va cambiando a valores positivos debido al desarrollo de la catarata, ejerciendo un efecto potenciador de la aberración positiva y disminuyendo así la calidad visual del paciente¹⁸².

Teniendo en cuenta el factor de la asfericidad, se puede distinguir entre:

- LIO esféricas: aquellas que tienen una aberración esférica positiva, como el cristalino de edad avanzada, que sumada a la aberración esférica positiva de la córnea, se obtiene un valor de aberración esférica total positiva, con la consiguiente disminución de la calidad visual y de la sensibilidad al contraste.
- LIO asféricas: aquellas en las que se les modificó la superficie anterior para inducir una aberración esférica negativa que compensara el valor de la aberración esférica positiva corneal, consiguiendo así, una mejor nitidez y calidad de las imágenes que se proyectan sobre la retina.

3.4.3. Cirugía aditiva: lentes intraoculares fáquicas

3.4.3.1. Lentes de apoyo en surco ciliar

Destacan las LIO fáquicas epicristalinianas ICL (*acrónimo del inglés, Implantable Collamer Lens*) de cámara posterior, de material hidrófilo biocompatible que incorpora un cromóforo que filtra luz UV. Ha sido demostrado su beneficio a largo plazo para la corrección de las ametropías de grado moderado a alto^{183,184}.

Evolución de la plataforma de la ICL

Las ICL han ido evolucionando con los años, atendiendo a mejoras según las necesidades de los cirujanos para poder ofrecer un implante de mayor calidad a los pacientes, hasta llegar al último modelo, la V4c.

La V4c presenta una plataforma en plato con una zona óptica central cóncava-convexa modificada para disminuir el contacto de la LIO con el cristalino y un orificio central de 0,36 mm, el KS-Aquaport, define el nuevo diseño,

permitiendo un mejor flujo de humor acuoso y eliminando la necesidad de iridectomía. Esta LIO está disponible en 4 tamaños: 12,10 mm, 12,60 mm, 13,20 mm y 13,70 mm, con un rango de poder de $-0,50$ a $-1,00$ D y de $+0,50$ a $+10,00$ D^{185,186}. Presenta una elevada hidrofilia, lo que permite mantener una separación con respecto al cristalino y ser manipulada sin dañarse y una transmisión de la luz en el espectro visible del 98-99%, con un bloqueo de la radiación UV por debajo de 387 nm superior al 90%.

Otro cambio significativo en el último modelo, es su medio de conservación. La ICL V4c se conserva en una solución salina balanceada (BSS), mientras que los modelos anteriores lo hacían en una solución de cloruro sódico. La LIO conservada en cloruro sódico, al ser introducida en el ojo, se ajustaba al medio interno produciéndose una hidratación y sufriendo una serie de cambios que modificaban tanto el tamaño de la LIO como su potencia. Con el modelo actual, mantenido en un medio de características similares a los fluidos intraoculares, estos cambios no ocurren (Figura 17).

La adecuada elección del tamaño de la ICL es crucial para que sea estable sin ejercer una compresión excesiva sobre el surco ciliar o rozar la cara posterior del iris. Además, la relación entre el diámetro de la LIO y el diámetro del surco es el principal determinante del *vault* de la ICL. La elección del diámetro

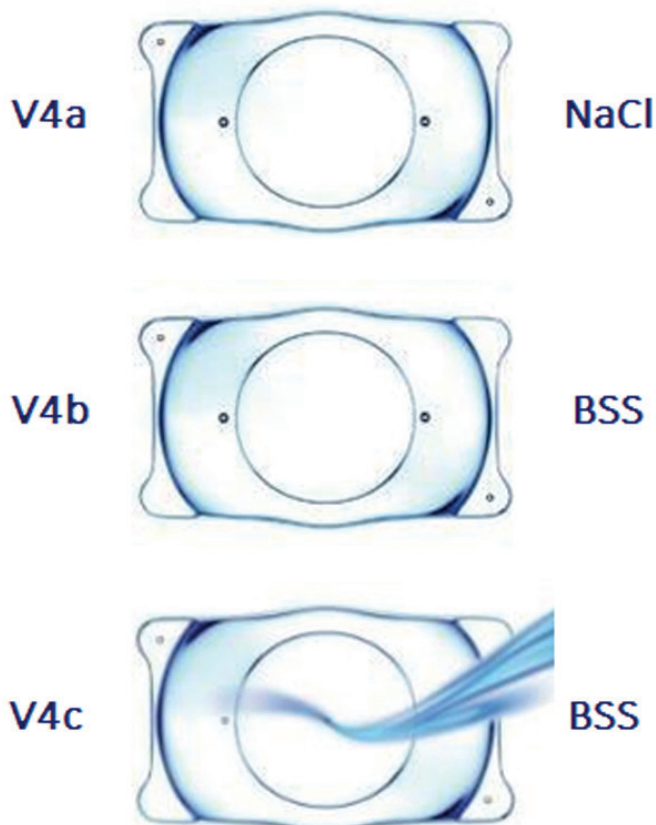


Figura 17: Evolución de los últimos modelos de ICL.

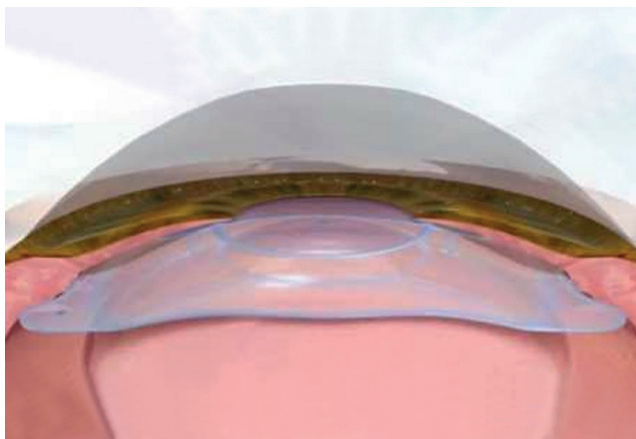


Figura 18: Implante de ICL.

total de la LIO es esencial para evitar posibles complicaciones. El *vault* ideal se encuentra alrededor de 500 micras^{187,188} (entre 250 y 750 micras) (Figura 18).

Aun así, se han descrito complicaciones como la elevación de la PIO¹⁸⁹, la dispersión pigmentaria¹⁹⁰ o el glaucoma¹⁹¹, con algunos modelos antiguos de ICL. El aumento de la PIO se asocia principalmente con el bloqueo pupilar agudo o con la dispersión de pigmento crónica en relación con las iridectomías pre o intraoperatorias necesarias en los primeros modelos de ICL^{192,193} y el contacto mecánico entre la LIO fáquica y el iris en los ojos con un *vault* excesivo. De todos modos, en 2017, Rodríguez-Uña et al, llevaron a cabo un estudio para valorar las fluctuaciones en la PIO en una muestra poblacional amplia, operada de miopía y astigmatismo con la ICL V4c con un seguimiento de 24 meses¹⁹⁴. Los resultados mostraron que la ICL con orificio central es un procedimiento seguro en cuanto a la PIO tras un seguimiento de 2 años. Así mismo, se confirmó con una larga cohorte de pacientes miopes que el *vault* tras la implantación de ese modelo de ICL tiende a disminuir, pero sin aumentar la PIO.

3.4.3.2. Lentes de fijación iridiana

La LIO Artisan y la Artiflex son LIO de cámara anterior que se fijan al iris. Fueron desarrolladas en un primer momento para su ubicación preiridiana, aunque a posteriori empezaron a implantarse también retropupilares en casos de afaquia¹⁹⁵. La diferencia esencial entre ambas es la composición de su material. La LIO Artiflex tiene una óptica de silicona, flexible y que se puede implantar a través de una incisión de 3,2 mm. Sin embargo, la Artisan está hecha de PMMA, que no es flexible y, por tanto, requiere una incisión de 5-6 mm

para introducirse. En general, presentan un rango dióptrico esférico de -1,00 D a -23,50 D y de +1,00 D a +12,00 D.

Los resultados de este tipo de LIO para la corrección de ametropías han demostrado ser estables en seguimientos de hasta 5 años¹³. También hay un estudio¹⁴ que concluye que se producía una pérdida endotelial significativa, por lo que recomiendan aumentar el mínimo conteaje endotelial exigido para el implante de este tipo de LIO fáquicas para poder así garantizar un explante de la LIO en condiciones lo más óptimas posibles y una cirugía de cataratas sin complicaciones endoteliales futuras.

En el último capítulo, se estudiará la posible protección que aportan los filtros para la luz UV de las LIO fáquicas. Es muy importante conocer este dato, porque este tipo de LIO se implantan en pacientes jóvenes con cristalino, con unas expectativas de vida elevadas. Es posible que los efectos protectores del cristalino natural sumados a los de la ICL o Artisan supongan una protección extra para pacientes con patología glaucomatosa o retiniana (Figura 19 y Figura 20).

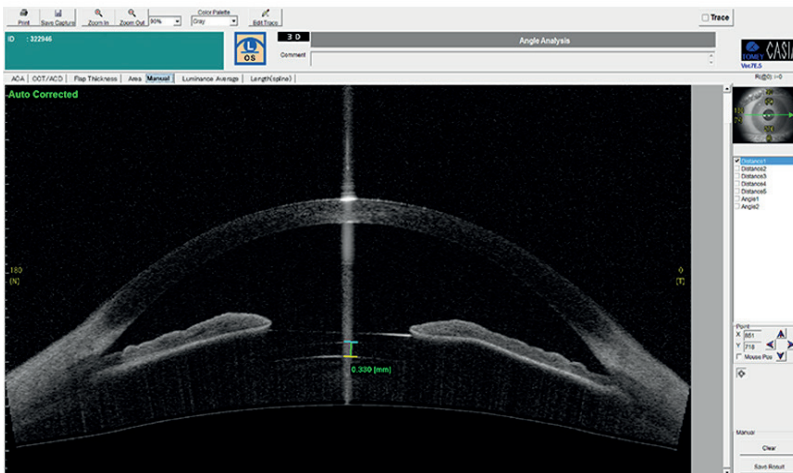


Figura 19: Imagen obtenida con OCT de segmento anterior Casia (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan) posterior al implante de una lente fáquica de apoyo en surco ciliar (ICL).

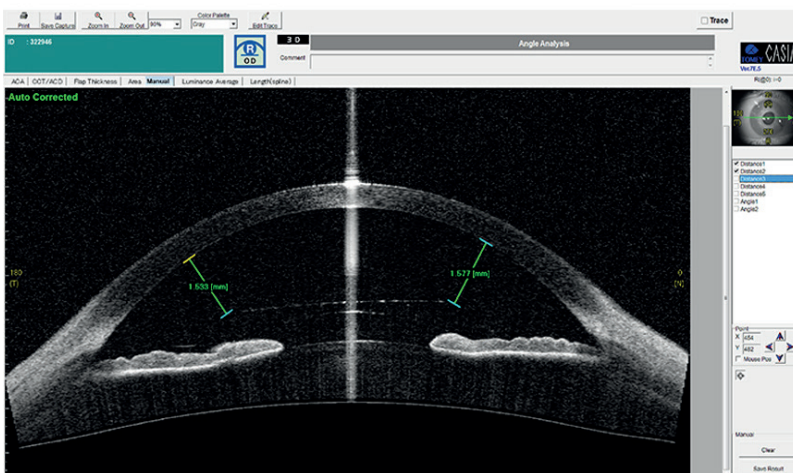


Figura 20: Imagen obtenida con OCT de segmento anterior Casia (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan) posterior al implante de una lente fáquica de fijación iridiana.

3.5. LENTES INTRAOCULARES Y GLAUCOMA

Los pacientes con glaucoma tienen unas características funcionales y estructurales concretas que pueden afectar en el preoperatorio, intraoperatoriamente y en el postoperatorio de la cirugía de extracción del cristalino con implante de LIO. Hay muchos pacientes con glaucoma que mantienen una buena AV, aunque tienen razones para no estar conformes con su visión, ya que esta enfermedad puede conllevar una disminución de la sensibilidad al contraste, que es una característica que puede afectar mucho para las actividades del día a día en estos casos¹⁹⁸. La sensibilidad al contraste es la capacidad que tiene nuestro sistema visual de diferenciar un objeto del fondo en el cual se encuentra, así como la capacidad de diferenciar detalles cuando son presentados dos estímulos con un contraste muy similar, es decir, nos habla de la calidad de visión. La sensibilidad al contraste reducida está relacionada con la pérdida del CV en pacientes con glaucoma, y la evidencia nos demuestra que esta enfermedad suele afectar más a este índice que a la AV¹⁹⁹. La pérdida que se produce con la edad en cuanto a la sensibilidad al contraste y a la AV tiene lugar en parte, por cambios en el cristalino relacionados con el aumento de aberraciones.

La mayor parte de los pacientes presenta en la córnea una aberración esférica positiva que se contrarresta en la juventud con el cristalino, que induce aberración esférica negativa. Pero con los años, el cristalino va reduciendo esta aberración hasta convertirla en positiva²⁰⁰. La llegada de las LIO esféricas ha aportado a los pacientes que necesitaban la extracción del cristalino una nueva alternativa de tratamiento. Estas LIO reducen las aberraciones esféricas y, por tanto, parte de los síntomas que referían los pacientes. Además, estas LIO demostraron un aumento de la sensibilidad al contraste en los pacientes en los que fueron implantadas. Esto puede ser, por tanto, importante para los pacientes con glaucoma. Numerosos estudios han demostrado que estas LIO, mejoran la sensibilidad al contraste tanto en condiciones mesópicas como escotópicas^{201,202}, aunque ha habido otros estudios que no han encontrado ninguna mejoría²⁰³⁻²⁰⁶. Una advertencia que se mencionaba al hablar de este tipo de LIO es que los pacientes con glaucoma a menudo tienen zónulas débiles y por tanto un descentramiento de estas LIO en el saco capsular podría provocar muchos más problemas visuales y la aparición de aberraciones de alto orden en comparación con las LIO esféricas. En las LIO esféricas la cuestión de las aberraciones esféricas

cas ocurre más en los pacientes con pupilas alargadas, ya que son los rayos periféricos los que se refractan con mayor potencia y provocan este problema^{207,208}.

Las LIO multifocales nacen con el objetivo de poder ofrecer a los pacientes la máxima independencia posible de las gafas al realizar la cirugía de extracción del cristalino. La controversia aparece cuando se ve que este tipo de LIO provoca una disminución en la sensibilidad al contraste al igual que existe en los pacientes con glaucoma. Por ello, se ha debatido mucho sobre si podría considerarse implantar LIO multifocales a los pacientes con glaucoma²⁰⁹. Además, para hacer aún más difícil la elección, hay una clara falta de estudios al respecto²¹⁰. Uno de los pocos trabajos que existen sobre LIO multifocales en pacientes ya diagnosticados de glaucoma o con HTO es el de Kamath et al²¹¹. En dicho estudio, se implantaron LIO monofocales a unos pacientes y multifocales a otros, y la única diferencia que se vio fue que los pacientes con multifocales tenían mejor visión cercana. No obstante, la muestra era muy pequeña y además este estudio debería realizarse idealmente con pacientes que tuvieran un glaucoma ya instaurado, más que una HTO. Así todo, vieron que los problemas visuales que podrían esperar, no eran referidos por los sujetos del estudio. Otra cuestión a tener en cuenta es la monitorización de los pacientes con LIO multifocales ya que hay estudios que demuestran que pueden aparecer algunos artefactos en las imágenes retinianas obtenidas mediante OCT²¹².

Diversos artículos^{200,201} consideran que la utilización de LIO multifocales en pacientes con glaucoma debe ser muy personalizada, y los candidatos potenciales serían: pacientes con sospecha de glaucoma, con HTO estable que no presenten daños en el nervio óptico ni en el CV, pacientes con glaucoma inicial que presenten un daño leve o moderado en el CV y que estén controlados y estables, y pacientes con un nivel de glaucoma en el otro ojo que sea similar, sin ser grave ni progresivo. Aunque no sea posible realmente aconsejar la LIO multifocal en pacientes con glaucoma que esté progresando debido a la falta de estudios al respecto, hay estudios que no creen apropiado denegar el beneficio de la multifocalidad a pacientes que estén motivados y con un glaucoma estable y controlado^{213,214}.

Los pacientes con glaucoma que requieren cirugía de extracción del cristalino pueden presentarse de diferentes formas, como se detalló anteriormente en la clasificación, y también hay diversos cambios estructurales y anatómicos que se pueden observar en función de cada forma²¹⁵:

Cámara anterior estrecha

No es constante en todas las formas de glaucoma, aunque sí que es común en las formas de glaucoma por cierre angular. En estos casos, hay que tener en cuenta que la cirugía de extracción del cristalino será técnicamente más complicada. Las nuevas pruebas diagnósticas disponibles, aportan suficiente información como para poder sospechar el riesgo de desarrollar un glaucoma por cierre angular agudo o poder anticiparse a los riesgos potenciales quirúrgicos en cada caso. La exploración clínica debería advertir al oftalmólogo sobre la profundidad de la CA, así como del grado de apertura del ángulo iridocorneal. La profundidad de la CA es fácilmente medible con biómetros. El ángulo de la CA se puede explorar con gonioscopia, aunque hoy en día hay también otros métodos disponibles como la biomicroscopía ultrasónica o la OCT del segmento anterior. La profundidad de la CA podrá alertar de posibles dificultades técnicas intraoperatorias durante la extracción del cristalino y la asimetría en las medidas de ambos ojos puede advertir sobre una posible diálisis zonular, que habría que valorar.

Pupila

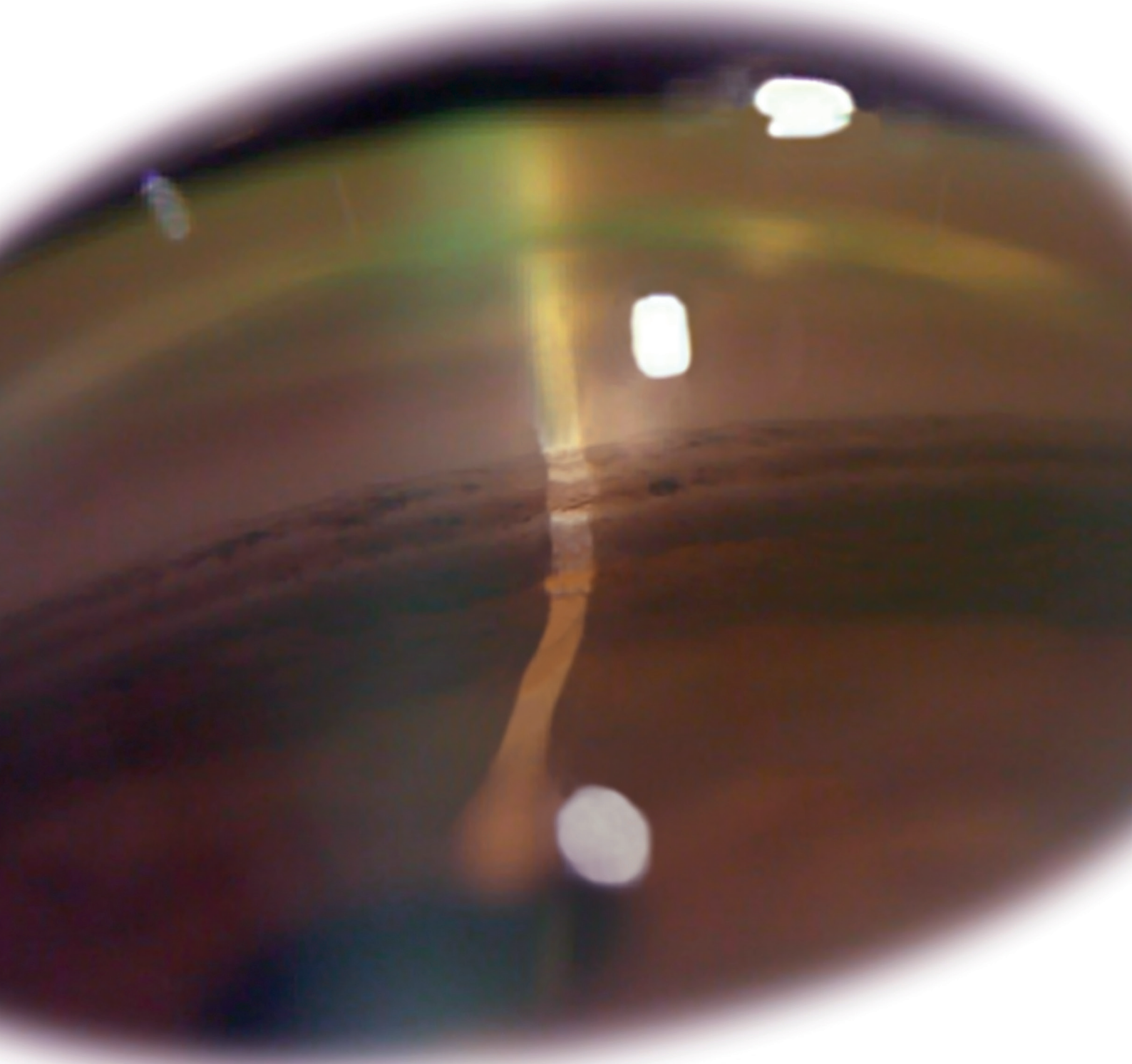
En muchas ocasiones y por diversas causas, las pupilas de los pacientes con glaucoma presentan una escasa dilatación. El uso de mióticos, la presencia de sinequias, los cambios morfológicos del iris que se pueden ver en patologías muy relacionadas con el glaucoma como la pseudoexfoliación y la disgenesia del segmento anterior resultan en muchos casos condicionantes para la miosis. Hay que comprobar preoperatoriamente si la miosis es reversible, así como el grado de la misma, de cara a poder valorar las diferentes estrategias que se podrían utilizar intraoperatoriamente para resolver la situación y facilitar el resto de la cirugía. Igualmente, para escoger el tipo de óptica de la LIO, hay que tener en cuenta esta condición, ya que si, por ejemplo, la miosis no es reversible como suele ocurrir en la pseudoexfoliación, podría quedar descartado el uso de LIO multifocales. La pseudoexfoliación es una enfermedad asociada con el envejecimiento que se caracteriza por la producción y acumulación progresiva de material fibrilar extracelular, no solo en el cristalino, sino prácticamente en todos los tejidos oculares del segmento anterior, así como en distintos órganos del cuerpo humano.

Debilidad zonular

Algunos pacientes con glaucoma, especialmente aquellos asociados a la pseudoexfoliación, pueden tener diferentes niveles de inestabilidad zonular.

Se puede ver en muchos casos preoperatoriamente, permitiendo predecir algunas posibles complicaciones intraoperatorias y condicionando la elección de la LIO, tanto en cuanto a la óptica como al material y el diseño de la plataforma. Además, es bien conocida la importancia del centrado de la LIO dentro del saco capsular, de cara a obtener un buen rendimiento, y más aún cuando se trata de LIO esféricas, tóricas para corregir el astigmatismo o multifocales. La pseudoexfoliación es la enfermedad ocular que habitualmente más riesgos presenta en la cirugía de cataratas, algunos de ellos asociados a la limitada integridad de la zónula³⁶. Por otro lado, debido al alto riesgo intraoperatorio en los pacientes con glaucoma y con esta condición ocular, hay autores que recomiendan una extracción del cristalino temprana, incluso antes de que realmente se forme la catarata ya que las complicaciones pueden aumentar si la catarata está ya muy desarrollada²¹⁶.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



4

JUSTIFICACIÓN

4. JUSTIFICACIÓN

Existe en la bibliografía evidencia científica sobre el nexo entre el glaucoma y las cataratas. Son las patologías que coexisten juntas con más frecuencia; el glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en países desarrollados, y las cataratas constituyen la primera causa de ceguera reversible en países en vías de desarrollo. Por ello, es importante encontrar metodología que permita dar una buena solución a las cataratas y si es posible, a su vez, que proteja del glaucoma. Hoy en día, a la mayor parte de los pacientes que se someten a la cirugía de extracción del cristalino (lensexectomía), tengan o no glaucoma, se les implanta una LIO, sin estar personalizada en cuanto a la neuroprotección que puede incorporar.

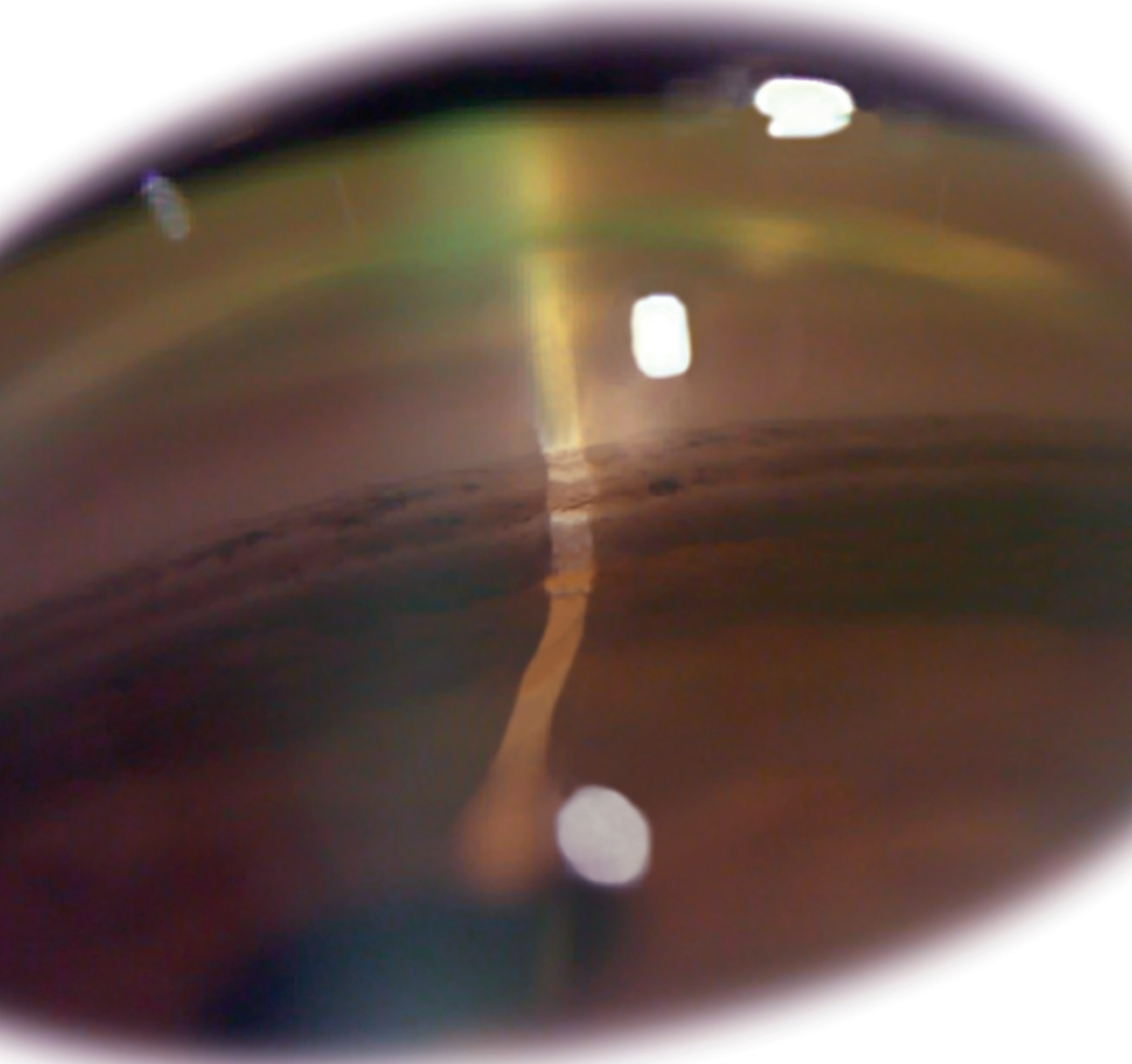
En determinadas situaciones clínicas predisponentes a desarrollar glaucoma, se ha propuesto la lensexectomía con el consiguiente implante de una LIO, como una solución preventiva. La edad a la que se aconseja la intervención suele ser entre los 50 y los 70 años, por lo que la expectativa vital del paciente es muy elevada, superior a los 20 años en muchos casos. En este contexto, el material y los filtros que caracterizan a las LIO juegan un papel muy importante; sus cualidades en términos de biocompatibilidad y neuroprotección determinarán el pronóstico visual del paciente a largo plazo. Hasta el momento, no se han establecido los mínimos para que una LIO cumpla con eficacia su papel neuroprotector. Se conocen los efectos beneficiosos de los filtros UV y UV+azul, pero existen otras opciones, como los conversores espectrales, que, aunque ya se han desarrollado en gafa (en la Fundación de Investigación Oftalmológica), deben investigarse en el contexto de las LIO.

Por todo lo anterior está justificado, en primer lugar, que se estudie si la cirugía precoz del cristalino utilizando FLACS en CA estrechas aporta una serie de ventajas que la hagan aconsejable. Se debe tener en cuenta que una CA estrecha puede presentar multitud de dificultades durante la facoemulsificación y que su realización antes de que aumente la dureza de la catarata, así como el uso de FLACS podría disminuir dichas complicaciones. Y, en segundo

lugar, que se estudien las LIO que se emplean hoy día en esos casos en cuanto a su papel neuroprotector, en una doble vertiente, clínica y experimental.

La neuroprotección basada en LIO, de los pacientes que van a ser intervenidos precozmente de lensectomía, por motivos de necesidad o de calidad de vida, va a convertirse en un tema muy estudiado en los próximos años.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES

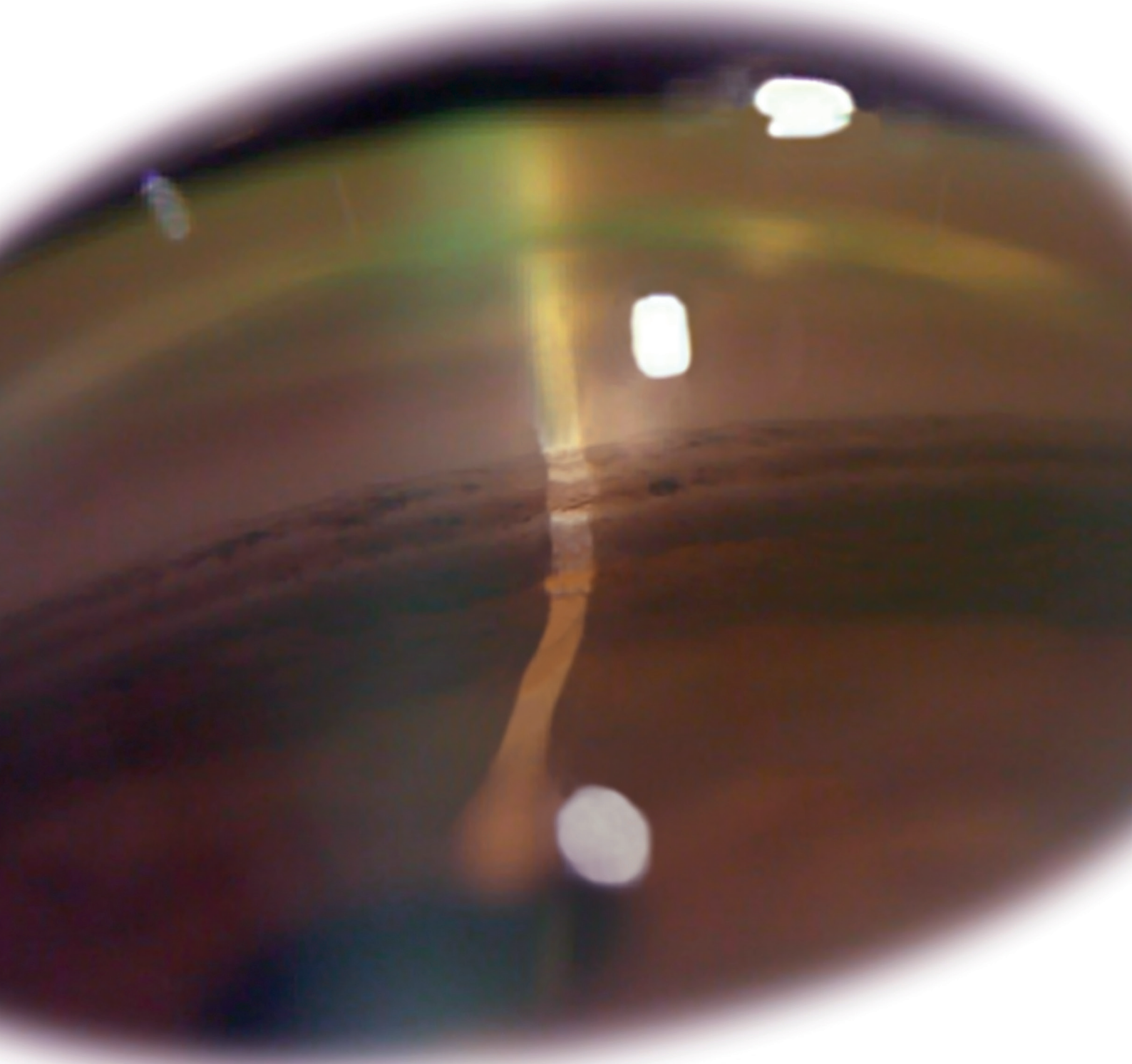


5
HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

Las lentes intraoculares que se implantan tras la lensectomía en pacientes con glaucoma podrían no cumplir el papel neuroprotector esperado.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



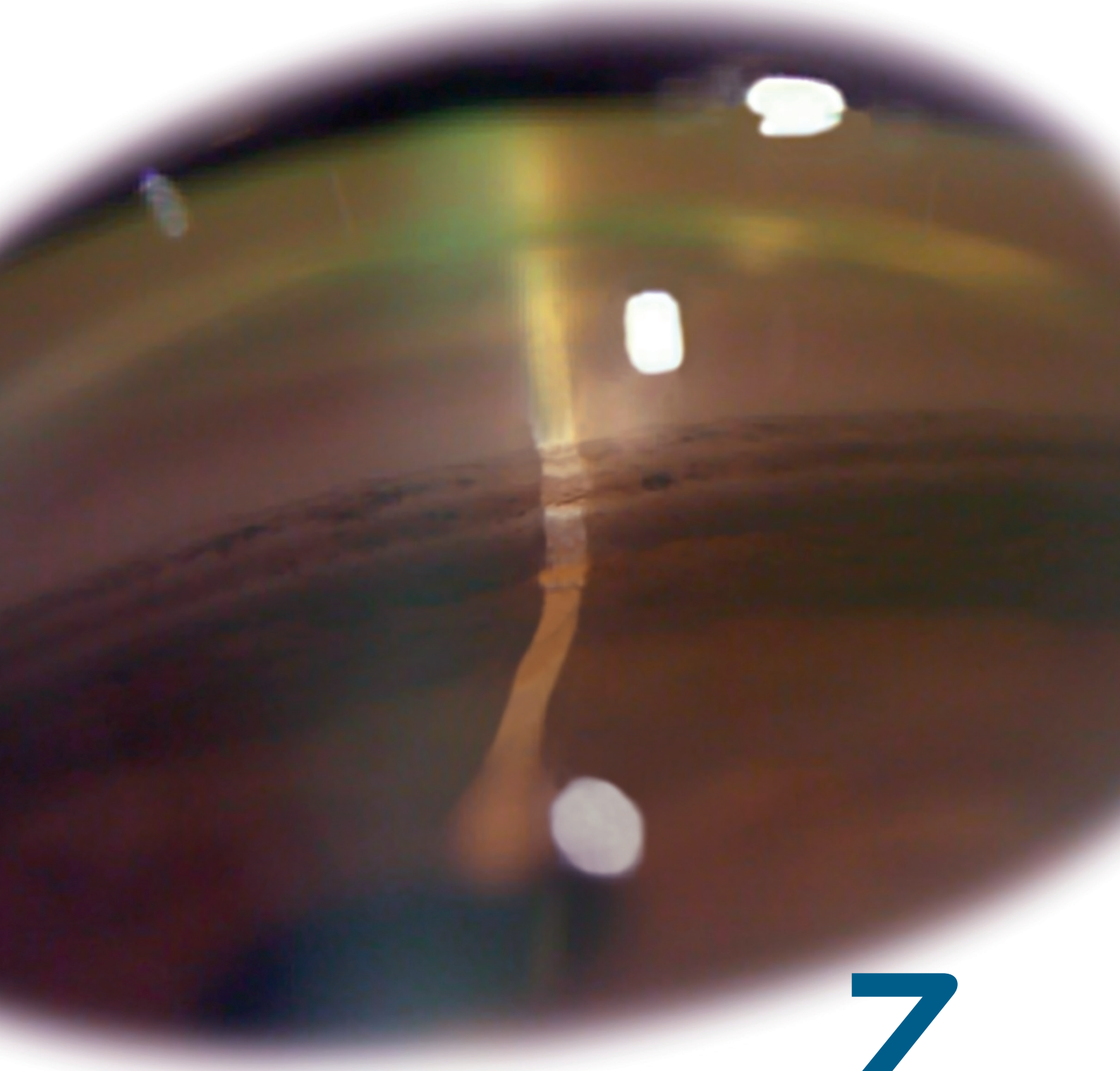
6

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia, seguridad y predictibilidad de la lensectomía asistida por láser de femtosegundo e implante de LIO en los pacientes con riesgo de glaucoma por CA estrecha.
2. Analizar con herramientas clínicas el papel neuroprotector de las LIO monofocales con filtro UV y las LIO monofocales con filtro UV+azul, que se implantan habitualmente en pacientes diagnosticados de GPAA.
3. Estudiar desde un punto de vista clínico las diferencias en cuanto a neuroprotección entre las LIO monofocales y las LIO difractivas, implantadas en pacientes diagnosticados de GPAA.
4. Determinar en un modelo *in vitro* el efecto neuroprotector de las LIO más implantadas y proponer un nuevo modelo de filtro para su incorporación en las mismas.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



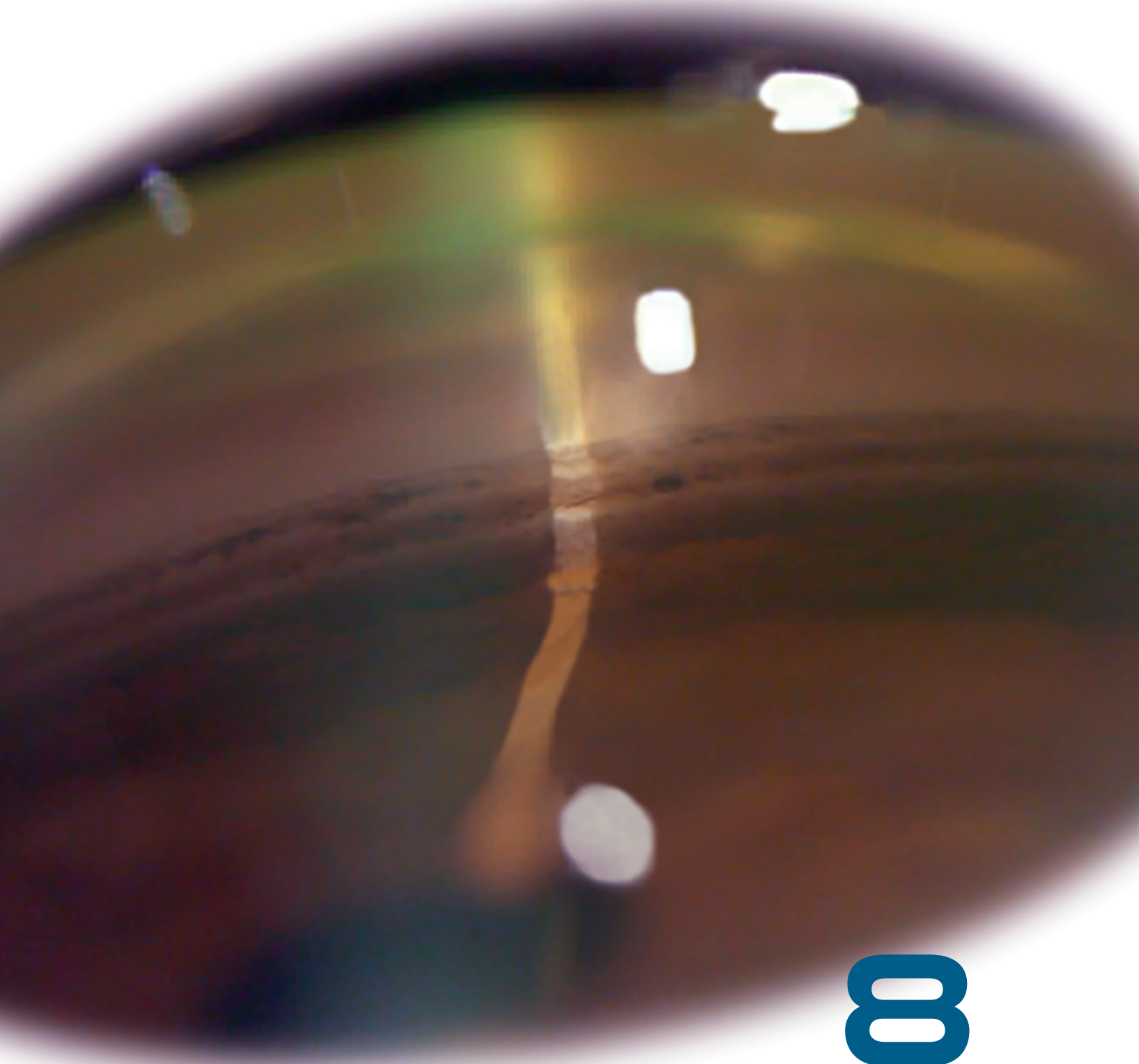
7

ESTRUCTURA DE LA TESIS

7. ESTRUCTURA DE LA TESIS

La Tesis Doctoral se ha estructurado alrededor de cuatro capítulos que intentan resolver la pregunta de investigación. Después de una introducción al tema, el primer capítulo hace referencia a una situación reconocida como predisponente a desarrollar un glaucoma por cierre angular, en la que la cirugía precoz del cristalino debería aportar unos beneficios significativos. El segundo capítulo, compara las diferencias entre implantar una LIO monofocal esférica con filtro UV o filtro UV+azul o una LIO monofocal esférica con filtro UV+azul, en la evolución del glaucoma. El tercero, compara las LIO monofocales esféricas con filtro UV+azul y las difractivas esféricas con filtro UV+azul, en ese mismo sentido. El cuarto, se centra en la valoración, a nivel de laboratorio, de la eficacia neuroprotectora de las LIO que se implantaron en los capítulos anteriores, así como las más utilizadas en la práctica quirúrgica habitual. En las conclusiones, se resumen las ideas obtenidas después de realizar los cuatro capítulos, que coinciden con los objetivos que se propusieron.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



8

CAPÍTULO 1
CIRUGÍA DEL CRISTALINO CON LÁSER
DE FEMTOSEGUNDO EN CASOS CON
CÁMARA ANTERIOR ESTRECHA

8. CAPÍTULO 1

CIRUGÍA DEL CRISTALINO CON LÁSER DE FEMTOSEGUNDO EN CASOS CON CÁMARA ANTERIOR ESTRECHA

Índice

Introducción, justificación e hipótesis

Objetivos

Pacientes, Material y Método

Resultados

Discusión

Conclusiones

1. INTRODUCCIÓN

La cirugía del cristalino en ojos con CA estrecha, hipermétropes o no, podría ser beneficioso desde el punto de vista refractivo y desde el punto de vista de prevención de una HTO.

Intervenir uno ojo de estas características presenta unas peculiaridades muy específicas. En primer lugar, las fórmulas de cálculo no funcionan tan bien como lo hacen en ojos con otras características²¹⁷. El cálculo de la potencia de la LIO en ojos hipermétropes altos puede ser impreciso debido a la longitud axial y convertirse, por tanto, en errores refractivos postoperatorios no deseados²¹⁸. De manera adicional, el procedimiento es técnicamente más difícil en esos casos debido a la limitada capacidad de maniobra impuesta por el poco espacio disponible en la CA para la cirugía. De hecho, ojos con longitudes axiales inferiores a 20 mm presentan una elevada incidencia de rotura de la cápsula posterior²¹⁹, y ojos con longitudes axiales menores a 19 mm presentan 21 veces más riesgo de complicaciones²²⁰. Una CA estrecha presenta diversas dificultades durante la cirugía de facoemulsificación, incluyendo la realización de la incisión corneal, mayor pérdida de células endoteliales, alteraciones del iris, y mayor riesgo de complicaciones en general, tales como efusión supracoroidea^{221,222} (particularmente en nanftalmos). Uno de los mayores desafíos en estos ojos es la realización de la capsulotomía. En particular, cristalinos intumescientes en estos casos, pueden hacer que la capsulorrexis circular continua (CCC) sea técnicamente desafiante²²³.

La cirugía FLACS tiene ventajas sobre la facoemulsificación manual en cuanto a su precisión y predictibilidad, y se ha utilizado de manera segura y exitosa en casos difíciles²²⁴. Martin et al.²²² presentaron ojos con longitud axial reducida y CA estrecha indicando que son casos difíciles que pueden ser operados con FLACS, y Kránitz et al.²²¹ presentaron su utilidad en el glaucoma facomórfico. La cirugía con FLACS puede aumentar la seguridad en pasos complejos como la capsulotomía anterior²²² y puede reducir las posibilidades de daño endotelial²²⁵⁻²²⁷. Además, su ayuda para un mejor centrado de la LIO y su correcta colocación en el saco capsular deberían contribuir a mejorar los resultados refractivos^{228,229}. En un reciente estudio llevado a cabo por Vasavada et al.²³⁰ se compararon el rendimiento intraoperatorio y los resultados postoperatorios entre la técnica FLACS y la facoemulsificación convencional en ojos con CA estrecha, concluyendo

que FLACS podría considerarse como una alternativa a la cirugía convencional.

Debido a la eficacia y seguridad demostrada por FLACS^{221,225}, estaría justificado estudiar los posibles beneficios de la lensectomía precoz con FLACS en situaciones complicadas como serían ojos con un riesgo aumentado de glaucoma por presentar una CA estrecha.

Por todo lo anterior, se puede hipotetizar que la extracción precoz del cristalino en casos de CA estrecha utilizando el láser de femtosegundo debería ser un procedimiento eficaz y seguro desde el punto de vista refractivo y debería tener un efecto favorable en cuanto a la disminución de la PIO.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

1. Valorar el papel de la lensectomía precoz asistida por láser de femtosegundo en casos de CA estrecha en cuanto a riesgos y beneficios.

2.2. Específicos

1. Evaluación refractiva del procedimiento.
2. Estudiar la eficacia.
3. Valorar la seguridad.
4. Establecer la predictibilidad.
5. Comprobar niveles de PIO.
6. Determinar la utilización de fármacos hipotensores.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional y prospectivo de una serie de casos consecutivos llevado a cabo en el Instituto Oftalmológico Fernández-Vega (IOFV).

3.2. Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de lensectomía que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión entre febrero y diciembre de 2016 por diferentes cirujanos (JFA, CL, PPR), utilizando la plataforma láser de femtosegundo LenSx (Alcon LenSx Inc., Aliso Viejo, CA, USA). El estudio se realizó cumpliendo la Declaración de Helsinki. El consentimiento informado se obtuvo de todos los pacientes después de que se explicara la naturaleza del procedimiento y las posibles consecuencias del estudio.

3.2.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes ≥ 40 años.
2. Profundidad de cámara anterior (“anterior chamber depth”, ACD) $\leq 2,1$ mm
3. Cirugía FLACS (tanto cirugía de cataratas como de cristalino transparente).

3.2.2. Criterios de exclusión

1. Cirugía ocular previa
2. Enfermedades corneales.
3. Astigmatismo corneal $>3,00$ D.
4. Diámetro pupilar intraoperatorio $\leq 4,8$ mm.
5. Mala visualización del segmento anterior.
6. Cualquier enfermedad asociada que pudiera alterar las pruebas del estudio.

3.3. Evaluación pre- y post-operatoria / Protocolo de exploración

Todos los pacientes se sometieron a un examen oftalmológico completo antes de la cirugía y a los 6 meses tras la misma, incluyendo:

1. Agudeza visual de lejos con corrección (AVcc) y sin corrección (AVsc) LogMAR.
2. Refracción manifiesta.
3. Queratometría.
4. Biomicroscopia con lámpara de hendidura.
5. Tonometría de aplanación (tonómetro de Perkins MK2 Clement Clarke International, Essex, England).

6. Gonioscopia realizada con lente de 3 espejos de Volk Goldmann (Volk Optical, INC. Mentor, USA).
7. Exploración de fondo de ojo previamente dilatado con colirio de tropicamida (10mg/ml), con el oftalmoscopio indirecto, y con lente de +90 D (Volk Optical, INC. Mentor, USA).

También se calcularon el índice de eficacia (definido como la relación entre la AVsc postoperatoria y la AVcc preoperatoria medidas en escala Snellen decimal) y el índice de seguridad (definido como la relación entre la AVcc postoperatoria y preoperatoria medido en escala Snellen decimal).

3.4. Pruebas diagnósticas complementarias

1. El valor de la ACD y el diámetro de blanco a blanco se evaluaron con OCT de segmento anterior con el sistema Visante (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).
2. Paquimetría corneal ultrasónica (DGH Technology, Exton, USA).
3. Topografía corneal (Sirius; CSO Srl, Firenze, Italy).
4. Medida de la densidad de células endoteliales centrales (ECD) (SP 3000P; Topcon Europe Medical, B.V. Capelle a/d IJssel, Netherlands). La disminución del porcentaje de células endoteliales postoperatorias se calculó de la siguiente manera: $[(\text{ECD postoperatoria} - \text{ECD preoperatoria}) / \text{ECD preoperatoria}] \times 100$.

Para clasificar los casos seleccionados se utilizó la Guía de la EGS¹⁵, donde se define: SCAP como la presencia de dos o más cuadrantes de CTI, PIO normal, sin SAP y sin evidencia de NOG; ojos con CAP se definió como la presencia de CTI que resulta en SAP y/o PIO elevada (sin evidencia de NOG); ojo con GPAC se definió como CTI causante de NOG. Los casos sin CTI, PIO normal, sin SAP y sin evidencia de NOG se definieron como “CA estrecha”.

3.5. Parámetros del Láser

El sistema de láser de femtosegundo LenSx se utilizó para realizar la capsulotomía y la fragmentación del cristalino. Para la capsulotomía anterior, los

parámetros del láser de femtosegundo fueron los siguientes: diámetro: 4,8 mm; valor delta de la cápsula anterior: 200 μm ; valor delta de la cápsula posterior: 350 μm ; separación de puntos: 4 μm ; separación de capas: 5 μm ; energía de pulso: 6 μJ . El patrón de fragmentación se estableció para crear 4 cuadrantes nucleares (2 cortes perpendiculares) con 4 cilindros concéntricos centrales. Para la fragmentación del cristalino, los parámetros del láser elegidos fueron: diámetro: 6 μm ; “offset” anterior del cristalino: 500 μm ; “offset” posterior del cristalino: 800 μm ; separación de puntos: 10 μm ; separación de capas: 10 μm ; y energía de pulso: 12 μJ .

3.6. Técnica Quirúrgica

Antes de la cirugía se instruyó a todos los pacientes para que se administraran gotas oculares de bromfenaco tópico al 0,09% (Yellox; Bausch&Lomb Inc., Rochester, NY, USA) dos veces al día y moxifloxacino tópica al 0,5% (Vigamox; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) tres veces al día durante los 2 días anteriores al procedimiento. La midriasis médica se realizó con gotas tópicas de tropicamida al 1,0% (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) y gotas de fenilefrina al 2,5% tres veces (cada 10 minutos) dentro de 1 hora anterior a la cirugía de FLACS (la última aplicación de midriáticos tópicos se instiló 15 minutos antes de la cirugía). Todos los pacientes recibieron un 20% de manitol intravenoso y fueron operados bajo bloqueo peribulbar. Las incisiones corneales siempre se realizaron de forma manual con cuchillete de 2,2 mm y paracentesis con lanceta de 20G. La CA se llenó con material viscoelástico (cohesivo y/o dispersivo). El borde de la cápsula anterior diseccionada con láser se revisó para determinar la separación completa con un cistitomo, y la cápsula diseccionada se extrajo del ojo mediante pinzas. Después de la hidrodisección, se usó la facoemulsificación estándar (Centurion, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA) para eliminar los cuatro cuadrantes del núcleo previamente cortados por el láser (técnicas *stop and chop* o *divide y vencerás*, dependiendo de la preferencia del cirujano). Después de la extracción del córtex, se llevó a cabo el pulido de las cápsulas anterior y posterior, el implante del anillo de tensión capsular y el implante de la LIO en el saco capsular, y se eliminó el material viscoelástico por completo mediante irrigación/aspiración, lo que aseguró la superposición de la capsulotomía y la LIO. Finalmente se realizó una

suave hidratación de la incisión corneal principal y se introdujeron 0,1 ml de Cefuroxima intracamerar al 1%.

La terapia tópica posoperatoria incluyó tobramicina y dexametasona en gotas oculares al 0,1% (Tobradex; Alcon Laboratories, Inc.) y moxifloxacino en gotas oculares al 0,5% (Vigamox; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA), cuatro veces al día durante 7 días y tres veces al día durante 7 días, así como bromfenaco en gotas oculares al 0,09% (Yellox; Bausch&Lomb Inc., Rochester, NY, EE.UU.), dos veces al día durante cuatro semanas. Cada paciente fue evaluado a los días 1 y 7, y a los meses 1, 3 y 6 después de la cirugía.

3.7. Cálculo de la lente intraocular

El sistema IOLMaster 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) se utilizó para la medida de la longitud axial y la biometría completa. La potencia de la LIO se calculó utilizando la fórmula Holladay-II en casos con longitudes axiales <22,5 mm y la fórmula SRK/T en casos con longitudes axiales >22,5 mm. La selección de una LIO monofocal o una LIO trifocal se realizó en función del interés del paciente en usar o no lentes de visión de cerca, además de las características propias del ojo. Ambos grupos fueron evaluados por separado.

3.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 19.0 IBM SPSS, Chicago, IL, USA). La normalidad se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se utilizó una prueba t de Student para evaluar las diferencias entre los resultados antes y tras la cirugía y en ambos grupos. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Muestra

Se incluyeron 100 ojos (50 derechos y 50 izquierdos) de 61 pacientes (17 hombres y 44 mujeres). La edad media de toda la muestra fue de $67,1 \pm 11,4$

años (rango de 43 a 90 años), siendo de $73,63 \pm 10,62$ años (de 49 a 90 años) y de $62,53 \pm 9,81$ años (de 43 a 79 años) para los grupos de pacientes con implante de LIO monofocal y trifocal, respectivamente.

En la tabla 3 se reflejan los datos biométricos de la muestra antes de la cirugía. Los dos grupos estudiados resultaron preoperatoriamente homogéneos en cuanto a variables clínicamente relevantes, tales como: ACD, longitud axial, PIO y paquimetría.

Parámetro	LIO Monofocal (n = 41)	LIO Trifocal (n = 59)	Valor P
Esfera refractiva (D)	$1,83 \pm 2,07$ (-2,75, 6,00)	$2,14 \pm 2,39$ (-4,00, 8,00)	0,24
Cilindro refractivo (D)	$-1,10 \pm 0,75$ (-3,00, 0,00)	$-0,71 \pm 0,54$ (-2,25, 0,00)	<0,05
Queratometría K1 (D)	$44,08 \pm 1,26$ (41,75, 46,75)	$44,19 \pm 1,59$ (40,50, 46,75)	0,10
Queratometría K2 (D)	$43,94 \pm 1,43$ (40,75, 46,50)	$43,73 \pm 1,38$ (41,0, 46,0)	0,20
AVcc (LogMAR)	$0,23 \pm 0,21$ (0,0, 1,0)	$0,06 \pm 0,09$ (0,0, 0,30)	<0,05
ECD (células/mm ²)	2470 ± 483 (1626, 3964)	2443 ± 319 (1550, 2924)	0,37
ACD (mm)	$1,96 \pm 0,15$ (1,21, 2,10)	$1,94 \pm 0,15$ (1,57, 2,10)	0,33
Longitud axial (mm)	$22,28 \pm 0,81$ (20,59, 24,11)	$22,06 \pm 1,10$ (19,81, 26,45)	0,13
Blanco-Blanco (mm)	$11,26 \pm 0,36$ (10,66, 11,96)	$11,50 \pm 0,48$ (10,55, 12,40)	<0,05
PIO (mm Hg)	$14,34 \pm 3,42$ (8, 23)	$14,37 \pm 3,28$ (8, 23)	0,48
Paquimetría (µm)	$547,95 \pm 33,94$ (496, 636)	$555,92 \pm 32,86$ (497, 624)	0,12

Tabla 3: Características de los pacientes antes de la cirugía [datos mostrados como media \pm desviación estándar (rango)]

Los resultados postoperatorios presentados en el estudio corresponden a los resultados en la visita de seguimiento de los 6 meses.

4.2. Datos de las lentes intraoculares

Se implantaron cuarenta y un ojos (41%) con una LIO monofocal (AcrySof IQ; Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA) y 59 ojos (59%) con una LIO trifocal (PanOptix; Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA). La poten-

cia media de la LIO para el grupo monofocal fue de $25,28 \pm 2,51$ D (rango de 22,00 a 31,00 D) y para el grupo trifocal fue de $26,06 \pm 3,41$ D (rango de 15,00 a 34,00 D).

4.3. Eficacia y Seguridad

En promedio, los resultados obtenidos a los 6 meses de seguimiento revelaron para el grupo con LIO monofocal unas AVsc y AVcc de $0,26 \pm 0,21$ LogMAR y $0,11 \pm 0,11$ LogMAR, respectivamente. Para el grupo con LIO trifocal, estos valores fueron $0,13 \pm 0,15$ LogMAR y $0,06 \pm 0,07$ LogMAR, respectivamente. La figura 21 muestra los resultados monoculares acumulados de AVsc y AVcc para ambos grupos. El grupo con LIO monofocal mostró un 63,41% de los ojos con 0,10 LogMAR de AVcc y el 90,24% de los ojos con 0,20 LogMAR de AVcc, y el grupo con LIO trifocal mostró valores de 88,14% y 98,31% para estos valores de AV, respectivamente (100% para 0,40 LogMAR). Los porcentajes de AVsc fueron menores en ambos grupos. El índice de eficacia fue de 0,96 para el grupo de LIO monofocal y de 0,87 para el grupo de LIO trifocal. El índice de seguridad fue 1,26 para el grupo de LIO monofocal y 1,01 para el grupo de LIO trifocal.

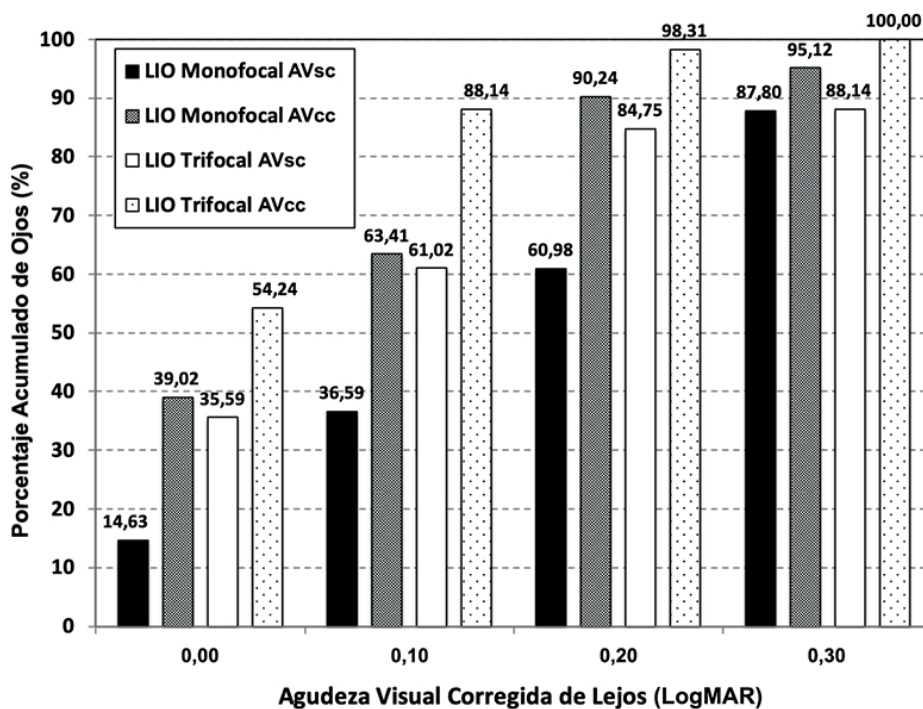


Figura 21: Proporción acumulada de ojos con una agudeza visual de lejos sin corrección (AVsc) y con la mejor corrección (AVcc) para los grupos de LIO monofocal y multifocal a los 6 meses tras la cirugía.

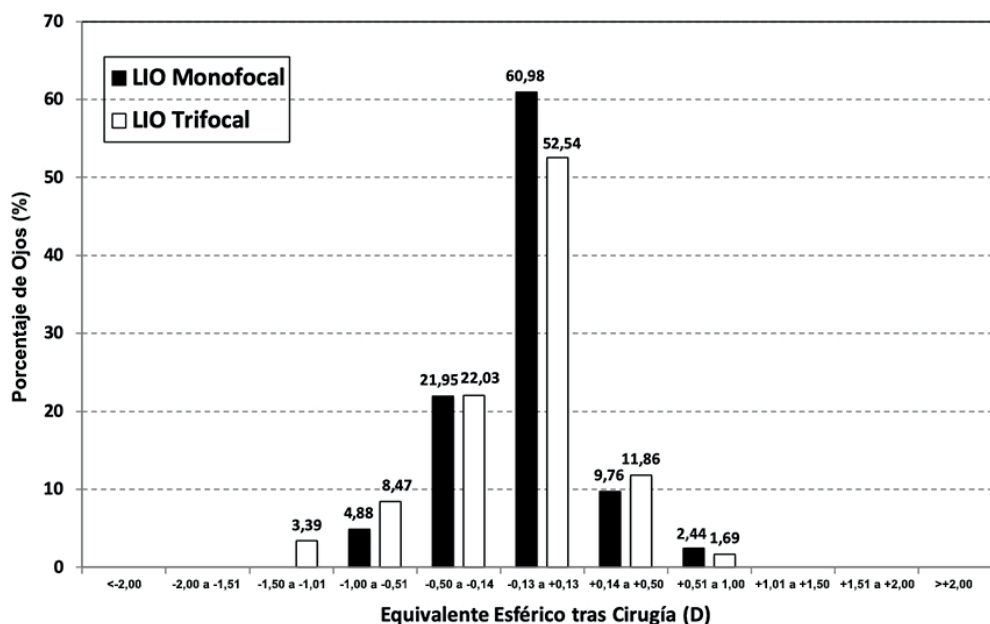


Figura 22: Refracción esfero equivalente postoperatoria (D) para el grupo monofocal y multifocal a los 6 meses tras la cirugía.

4.4. Predictibilidad

La **figura 22** muestra el equivalente esférico (EE) postoperatorio encontrado en ambos grupos. El porcentaje más alto para ambos grupos de LIO estuvo en el rango de -0,13 a + 0,13 D, siendo de un 60,98% (25 ojos) y de un 52,54% (31 ojos) para monofocal y trifocal, respectivamente. En el caso del grupo de LIO monofocal, el 95,12% de los ojos ($n = 39$) estaban dentro de $\pm 0,50$ D y el 100% ($n = 41$) dentro de $\pm 1,00$ D. Estos valores se redujeron ligeramente al 86,44% ($n = 51$) y al 96,61% ($n = 57$), respectivamente, para el grupo de LIO trifocal. El EE postoperatorio se distribuyó más en torno a los valores miopes, aunque no se encontraron valores mayores que -1,50 D para ninguno de los dos grupos. La media del EE postoperatorio fue de $-0,06 \pm 0,28$ D (con un rango de 0,75 a -1,00 D) y $-0,14 \pm 0,38$ D (con un rango de 0,75 a -1,50 D) para los grupos de LIO monofocal y trifocal, respectivamente.

4.5. Células Endoteliales

La ECD varió de 2470 ± 483 a 2009 ± 538 células/ mm^2 ($p < 0,05$) y de 2443 ± 319 a 2245 ± 628 células/ mm^2 ($p = 0,06$) para los grupos de LIO monofocal y trifocal, respectivamente. La disminución del porcentaje de células en-

doteliales postoperatorias fue del 18% y del 8% para los grupos de LIO monofocal y trifocal, respectivamente.

4.6. Presión intraocular

Se encontró una disminución significativa en comparación con las mediciones preoperatorias, de 14,34 a 12,85 mmHg (-1,48 mmHg; $p < 0,05$) para el grupo de LIO monofocal y de 14,37 a 11,91 mmHg (-2,45 mmHg; $p < 0,05$) para el grupo de LIO trifocal.

No hubo casos de cirugía previa de glaucoma. Sesenta y dos casos (62%) presentaron SCAP, 16 (16%) mostraron CAP, y los otros 22 casos (22%) se clasificaron como CA estrecha. Ningún ojo fue diagnosticado como GPAC. Veintiocho ojos (28%) se habían sometido a una iridotomía periférica con láser antes de la extracción del cristalino, siendo 6 ojos CAP y 22 SCAP. A los 16 ojos con CAP se les implantó una LIO monofocal.

Antes de la cirugía, 82 ojos (82%) no tenían medicación tópica hipotensora y ninguno de ellos requirió medicación postoperatoria para controlar la PIO. Dieciséis ojos (16%) tenían tratamiento médico hipotensor (todos dentro del grupo de LIO monofocal). De ellos, después de la cirugía, 7 ojos (38,89%) no requirieron medicación, 8 ojos (44,44%) disminuyeron la medicación, 1 ojo (16,67%) continuó con la medicación y ninguno requirió medicación adicional para controlar la PIO. La figura 23 muestra el porcentaje de ojos que precisaron tratamiento hipotensor después de la cirugía.

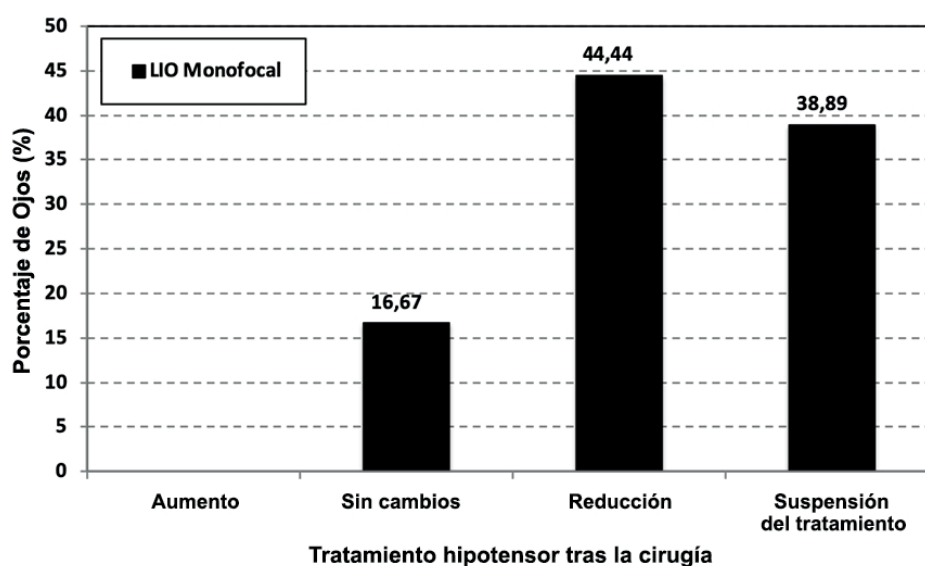


Figura 23: Porcentaje de ojos que requieren tratamiento hipotensor tras la cirugía. Notar que todos los ojos pertenecen al grupo de LIO monofocal.

4.7. Profundidad de la Cámara Anterior

La ACD cambió significativamente de $1,96 \pm 0,15$ mm antes de la cirugía a $3,75 \pm 0,30$ mm (variando de 3,24 a 4,24 mm) después de la cirugía en el grupo de LIO monofocal ($p < 0,05$). Estos valores variaron de $1,94 \pm 0,15$ mm antes a $3,23 \pm 0,21$ mm (variando de 2,67 a 3,56 mm) después de la cirugía para el grupo de LIO trifocal ($p < 0,05$).

4.8. Cirugía y Complicaciones

No se hallaron complicaciones intraoperatorias, no hubo casos de desgarros radiales de la cápsula anterior, luxación posterior de la LIO o síndrome de bloqueo capsular. En relación con el procedimiento de facoemulsificación no se encontraron casos de rotura de la cápsula posterior. Después de la cirugía, ningún ojo desarrolló descompensación corneal o bloqueo ciliolenticular. Un caso (1,0%) tuvo edema corneal difuso agudo moderado que se recuperó con tratamiento médico. Tres ojos (3,0%) desarrollaron un aumento postoperatorio de la PIO el día después de la cirugía, y todos evolucionaron con éxito mediante una descompresión de la CA que no necesitó más tratamiento hipotensor para controlar la PIO.

5. DISCUSIÓN

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, dotado de un protocolo de estudio diseñado de forma sistemática lo cual permite extraer conclusiones más precisas.

5.2. Características de la muestra

No se llevó a cabo ningún cálculo previo de tamaño muestral. Los valores obtenidos son similares a los de estudios previos con FLACS, como el de Vasavada et al.²³⁰ con 182 ojos, o el de Conrad-Hengerer, et al. que incluyó 150 ojos²²⁷.

Una de las grandes fortalezas del estudio es que los dos grupos estudiados eran homogéneos en relación a las principales variables clínicas estudiadas antes de la cirugía.

Se estableció el punto de corte de la ACD en 2,0 mm en base a la dilatada experiencia quirúrgica del grupo de cirujanos implicados en el trabajo, ya que es a partir de este punto en el que el procedimiento se vuelve especialmente compleja y se describe la mayor incidencia de complicaciones. Por otro lado, se pretendía evaluar el papel de la técnica FLACS en casos más desfavorables en principio que la media, para mostrar sus teóricas ventajas. Trabajos muy similares, como el ya mencionado de Vasavada et al.²³⁰, establecieron este criterio de inclusión en 2,5 mm, siendo por tanto menos restrictivos.

Resumen:

Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a las variables analizadas.

El tamaño muestral fue similar al de estudios parecidos previos.

5.3. Eficacia y Seguridad

Los resultados hallados muestran que a los 6 meses posteriores a la cirugía tanto la AVsc como la AVcc fueron buenas para los dos grupos de pacientes, siendo el índice de seguridad superior a 1 y el índice de eficacia similar, aproximadamente 0,9, en ambos grupos.

Los resultados refractivos en la cirugía de cataratas de ojos con CA estrecha, tienden a ser más impredecibles debido a algunas características anatómicas, como cristalinos más gruesos y posicionados anteriormente, longitud axial corta²³¹, configuración de la CA o un elevado “crystalline lens rise” (CLR)²³². Sin embargo, los resultados refractivos son buenos y de acuerdo con los publicados anteriormente²³³.

5.4. Predictibilidad

En relación a las posibles diferencias entre los grupos de LIO monofocales y trifocales se encontraron resultados ligeramente mejores para el grupo de LIO monofocales. En el caso de este grupo, un 95,12% de los ojos estaban dentro de $\pm 0,50$ D y un 100% dentro de $\pm 1,00$ D, en contraste con un 86,44% y un

96,61%, respectivamente, para el grupo de LIO trifocal. Se ha encontrado previamente que la refracción esperada en ojos más cortos (<22,0 mm) es más pobre que en los más largos. En el estudio EAGLE²³¹, el 64% de los casos se encontraban dentro de $\pm 1,00$ D en el grupo de longitud axial <22,0 mm, frente al 92% en el grupo de longitud axial $\geq 22,0$ mm. En ese estudio la predictibilidad se describió como sub-óptima y se encontró que los ojos con longitud axial <22,0 mm tienen una probabilidad significativamente mayor de tener un resultado refractivo postoperatorio >1,00 D diferente de lo predicho²³¹. Sin embargo, el estudio EAGLE solo consideró las LIO monofocales. Un pequeño subanálisis con nuestros resultados, considerando la longitud axial solo con las LIO monofocales, indica que se dispone de un 85% de casos dentro de $\pm 1,00$ D para ojos con longitud axial <22,0 mm y un 93% para ojos con una longitud axial $\geq 22,0$ mm. Además, no existe un consenso definitivo para la mejor fórmula de LIO en ojos cortos u ojos con segmento anterior estrecho. La Hoffer Q es una de las fórmulas más utilizadas en ojos con una longitud axial $\leq 22,0$ mm²³⁴ y se ha mostrado como la fórmula más precisa para ojos cortos^{235,236}. También indicar que se han encontrado buenos resultados con la fórmula de Barret universal y la fórmula de Holladay en ojos con CA estrecha, a pesar de que no considera el grosor del cristalino. En el presente estudio, el uso de las fórmulas Holladay 2 o SRK/T, en función de la longitud axial, proporcionó buenos resultados de predictibilidad en ambos grupos.

5.5. Células Endoteliales

Se encontró una pérdida de células endoteliales 6 meses después de la cirugía del 18% y 8% para los grupos de LIO monofocal y trifocal, respectivamente. Las diferencias entre los grupos pueden provenir de las diferentes edades medias, siendo mayores los pacientes con LIO monofocal. Además, la relación entre la ACD y la pérdida de células endoteliales después de la facoemulsificación ha originado algunos resultados controvertidos. En un estudio de Hwang et al.²³⁷, en un grupo de pacientes con un ACD entre 1,5 y 2,5 mm, la pérdida de células endoteliales 2 meses después de la cirugía de cataratas sin láser de femtosegundo varió de un 6% a un 13%, dependiendo de la densidad del núcleo cristalino. Después de la cirugía manual de cataratas, Jung et al.²³⁸ encontraron una pérdida de células endoteliales del 14%, 12% y 7,6% en ojos nanofálmicos, ojos con microoftalmos anterior relativo y ojos

normales, respectivamente. Reuschel et al.²³⁹ informaron de que la ACD no era un factor de riesgo para la pérdida de células endoteliales postoperatorias. Sin embargo, el rango de ACD en ese estudio fue de 2,3 a 2,8 mm. Abell et al.²⁴⁰ compararon el efecto sobre el endotelio corneal de la cirugía FLACS con la cirugía de catarata de facoemulsificación convencional, observando reducciones significativas en la pérdida de células endoteliales en el grupo de FLACS a las 3 semanas, pero no a los 6 meses después de la cirugía. Sin embargo, la ACD fue de aproximadamente 3,0 mm en ambos grupos estudiados, por lo tanto, la influencia de este parámetro en el endotelio no pudo ser evaluada. En un estudio reciente de Vasavada et al.²³⁰, que comparó FLACS frente a facoemulsificación estándar en ojos con CA estrechas, se puso de manifiesto una pérdida de ECD del 7,6% al usar FLACS con una LIO monofocal a los 6 meses después de la cirugía. Las diferencias con nuestro estudio pueden provenir de la diferencia entre muestras. Vasavada et al.²³⁰ evaluaron los ojos con una ACD media de 2,38 mm en comparación con nuestros valores que fueron menores (1,94-1,96 mm). Consideramos que la reducción del espacio (valores más bajos de ACD) puede contribuir a un aumento de la lesión de las células endoteliales. Además, una limitación para la comparación es el grado de cataratas entre los estudios. Por lo tanto, en general, podemos considerar que los ojos con CA estrecha parecen ser más susceptibles al daño endotelial después de la cirugía de cataratas, y nuestros resultados confirman que la cirugía FLACS en esos casos puede ser tan segura como la técnica manual. Sin embargo, habría que tener en cuenta un factor que puede resultar clave como la dureza del cristalino, así como otros factores como la alta energía disipada acumulada intraoperatoria o la actividad inflamatoria postoperatoria, que parecen jugar un papel importante en la pérdida postoperatoria de células endoteliales.

Resumen:

La cirugía de cristalino mediante FLACS en ojos con CA estrecha es una técnica segura, eficaz y predecible.

5.6. Presión intraocular

Se encontró una reducción tensional significativa para ambos grupos después de la cirugía, mostrando valores medios de aproximadamente 12 mmHg

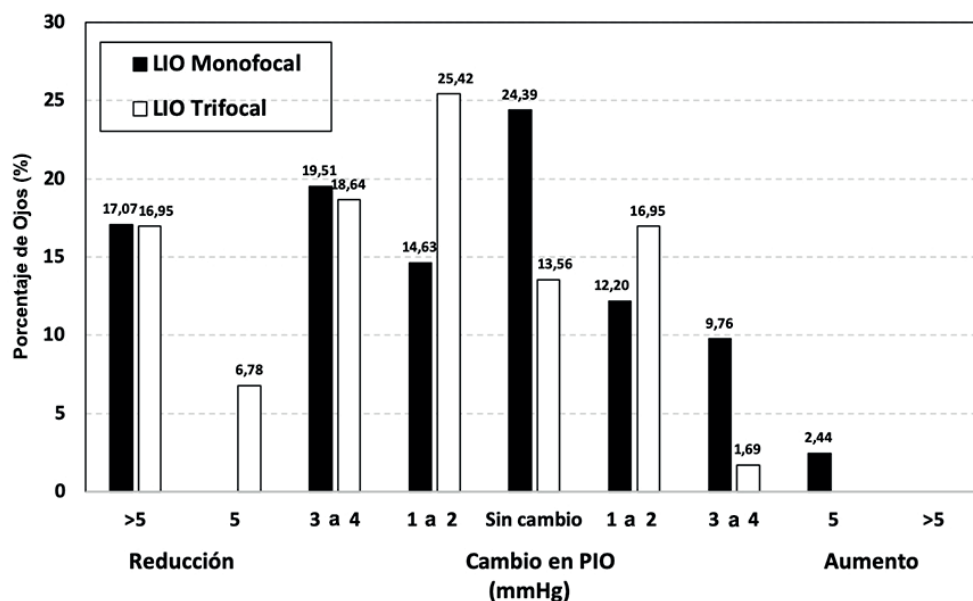


Figura 24: Cambio en la presión intraocular (mmHg) para el grupo monofocal y multifocal a los 6 meses tras la cirugía.

(Figura 24). Esto concuerda con la bibliografía como se puede apreciar en los trabajos de Dooley et al.²⁴¹ y Altan et al.²⁴²

En el presente estudio, 16 ojos (16%) tenían CAP y no hubo pacientes con GPAC. Solo 5 ojos (5,0%) presentaron una PIO preoperatoria >21 mmHg, 2 de ellos tenían 22 mmHg y los otros 3 ojos tenían 23 mmHg. Todos ellos eran casos de CAP y estaban en tratamiento con medicamentos tópicos hipotensores antes de la cirugía; no se registraron variaciones en su PIO después de la cirugía, continuando con la misma cantidad de fármacos hipotensores.

La figura 23 muestra el cambio en el tratamiento hipotensor después de la cirugía (todos para el grupo de LIO monofocal) que indica un cambio significativo en el tratamiento, ya que en el 83,33% de los ojos se redujo o se disminuyó por completo.

Puede ser importante tener en cuenta la relación entre la ACD y la PIO. La figura 25 muestra el cambio en la PIO versus ACD preoperatoria para ambos grupos. A partir de este análisis, parece que no hay correlación entre la ACD preoperatoria y el cambio en la PIO después de la cirugía. Sin embargo, después de la cirugía hubo un aumento significativo en la ACD (1,8 mm para el grupo de LIO monofocal y 1,3 mm para el grupo de LIO trifocal) y, como se mencionó anteriormente, la PIO se redujo significativamente en ambos grupos (1,5 mmHg y 2,5 mmHg, respectivamente). Por tanto, considerando estos cambios, parece que un aumento de los valores de ACD puede llevar a una

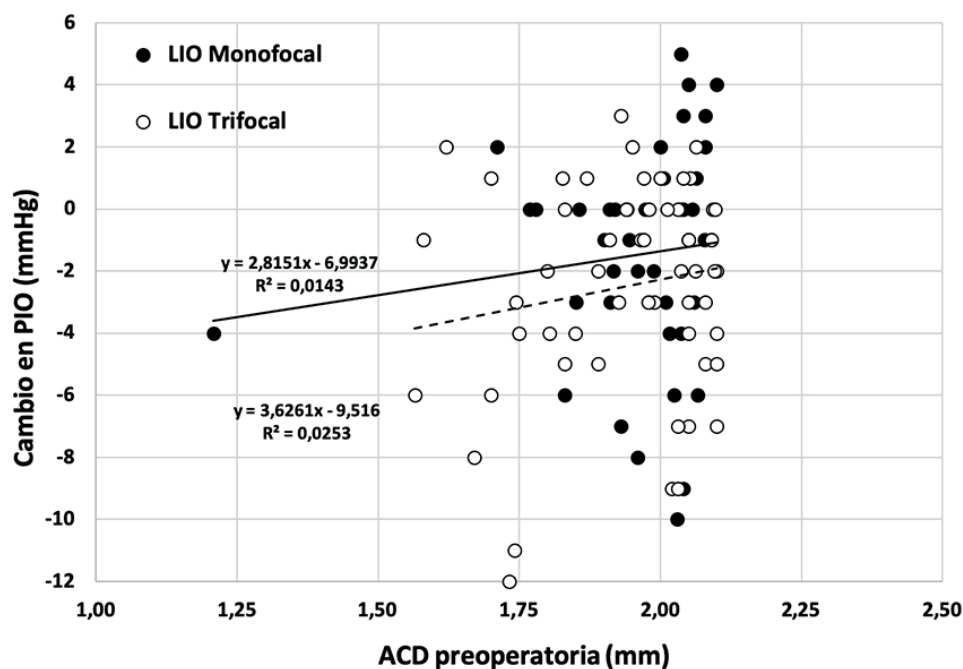


Figura 25: Cambio en la presión intraocular (mmHg) versus la profundidad de la cámara anterior para el grupo monofocal y trifocal a los 6 meses tras la cirugía. Las líneas continua y discontinua representan el mejor ajuste lineal para el grupo monofocal y trifocal, respectivamente (las ecuaciones de ajuste y el valor de R^2 están mostrados en la gráfica).

reducción de la PIO, lo que podría correlacionarse con una reducción de la medicación hipotensora en aquellos pacientes con tratamiento.

Resumen:

La cirugía de cristalino mediante FLACS reduce la PIO en ojos con CA estrecha.

Además, consigue disminuir la necesidad de medicación hipotensora en aquellos casos con CAP.

5.7. Profundidad de la Cámara Anterior

A pesar de que no existe una definición precisa aceptada a nivel mundial de “CA estrecha”, de manera similar a otros cirujanos de cataratas²⁴³, los autores consideran que una CA estrecha representa un desafío importante durante la facoemulsificación debido a la menor cantidad de espacio de trabajo. En la experiencia de los autores, esto se vuelve particularmente difícil cuando la ACD es $<2,0$ mm. Más de la mitad de los ojos estudiados en nuestro estudio (53,5%) mostraron una ACD $<2,0$ mm, mientras que 47 ojos (46,5%) tenían una

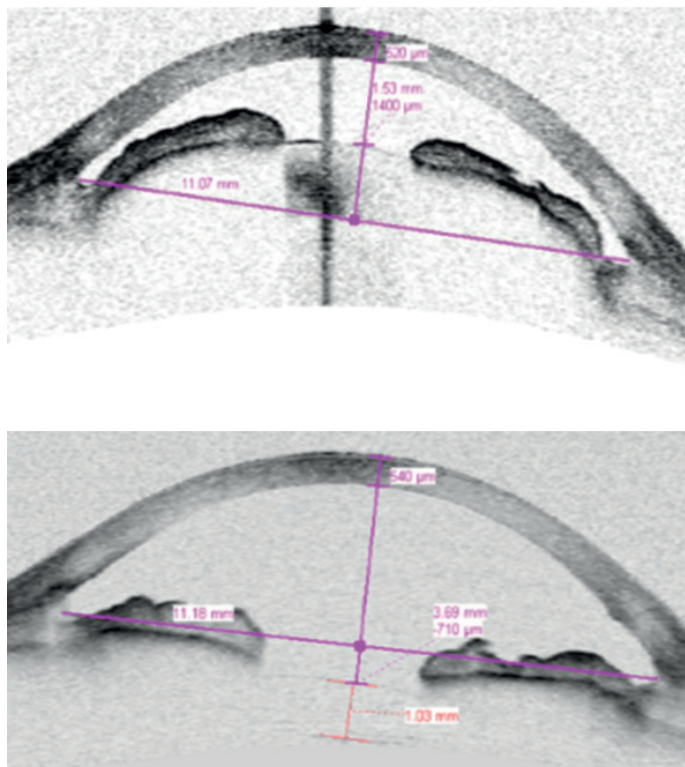


Figura 26: Tomografía de coherencia anterior del mismo ojo antes (arriba) y a los 6 meses de la cirugía (abajo). Notar el cambio en la profundidad de la cámara anterior, antes (1,53 mm) y tras la cirugía (3,69 mm).

ACD entre 2,0 y 2,1 mm. La figura 26 muestra un ejemplo del cambio de la ACD en un ojo antes y después de la cirugía.

5.8. Cirugía y Complicaciones / Seguridad / LIO

Es sabido que los ojos con una CA poco profunda representan un desafío durante la cirugía de cataratas. El espacio limitado para la cirugía aumenta la posibilidad de causar complicaciones, con mayores riesgos y, por lo tanto, reducir los beneficios para el paciente. Se ha demostrado que la cirugía FLACS proporciona mejores resultados postoperatorios en comparación con la facoemulsificación convencional, especialmente en ojos con cámaras estrechas²³⁰. Evitar daños colaterales cuando se opera dentro de una CA estrecha es técnicamente difícil²⁴⁴. La CCC es uno de los pasos más críticos en esos casos, ya que puede influir en la técnica de facoemulsificación, la posición de la LIO y los resultados refractivos. La cirugía FLACS ofrece la posibilidad de realizar una capsulotomía completa, bien centrada y precisa, con un tamaño y una forma predecibles, incluso en el caso de una CA estrecha²⁴⁵⁻²⁴⁷. La influencia del tamaño y la forma de la capsulotomía en los resultados refractivos y el papel del láser de femtosegundo en la creación de capsulotomía son cuestiones que to-

davía están en discusión. En un estudio que comparó los parámetros de tamaño y posicionamiento de la capsulotomía FLACS con la CCC manual, Kránitz et al.²⁴⁵ descubrieron que la capsulotomía era más precisa en cuanto al tamaño y centrado con el láser de femtosegundo. Además, otros autores admiten que una capsulotomía más precisa puede resultar en una posición más estable de la LIO y un mejor centrado de la misma, lo que aumenta la predictibilidad en el cálculo de la potencia de dicha LIO²⁴⁸. Kránitz et al.²²⁹ mostraron que la creación de la capsulotomía con un láser de femtosegundo condujo a un menor descentramiento e inclinación de la LIO postoperatoria en comparación con una CCC manual. Sin embargo, Miháltz et al.²²⁸ compararon la influencia de una CCC manual y FLACS en los resultados refractivos postoperatorios y no encontraron diferencias significativas. Findle et al.²⁴⁹ mostraron que el tamaño y la forma de la CCC tienen poco efecto en el rendimiento del saco capsular con LIO monofocales. Es importante tener en cuenta que el tipo de CCC y la superposición de cápsulas se han propuesto como factores predictivos del descentramiento horizontal y la posición de la LIO²⁵⁰. Esto es importante en las LIO multifocales²²⁹ ya que dependen más de su alineamiento en términos de lograr la mejor calidad visual.

El centrado, el tamaño preciso, la forma correcta y el solapamiento de la cápsula con la LIO son resultados difíciles de lograr simultáneamente en ojos con CA estrechas. El láser de femtosegundo se presenta como una herramienta útil en estos casos. En el presente estudio, se implantaron 59 LIO multifocales en ojos con ACD <1,95 mm, y la capsulotomía creada con láser de femtosegundo obtuvo buenos resultados en términos de centrado, superposición de la LIO, estabilidad de la LIO, posición predecible de la LIO y resultados refractivos. Aunque la extracción del cristalino puede considerarse un primer tratamiento en algunos casos en los que se presente un SCAP/CAP²⁵¹ y en casos de CA muy estrecha, incluso en pacientes jóvenes, también deben considerarse posibles complicaciones a largo plazo, incluido el desprendimiento de retina²³².

5.9. Limitaciones

Se podría haber comparado la muestra seleccionada con un grupo de similares características intervenido mediante facoemulsificación manual. Como posible estudio futuro podría ser interesante ahondar en el diferente

comportamiento de los ojos en función de su clasificación dentro del espectro del cierre angular.

6. CONCLUSIONES

La cirugía FLACS en casos de ojos con CA estrechas es efectiva, predecible y segura, proporcionando una baja tasa de complicaciones tanto al implantar una LIO monofocal como una LIO trifocal. Además, hubo una reducción general de la PIO y del tratamiento hipotensor médico después de la cirugía. Estos resultados pueden sugerir que la extracción temprana del cristalino podría considerarse en casos de CA estrecha o de CAP.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



9

CAPÍTULO 2

INFLUENCIA DE LOS FILTROS INCORPORADOS A
LAS LENTES INTRAOCULARES EN LA EVOLUCIÓN
DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

9. CAPÍTULO 2

INFLUENCIA DE LOS FILTROS INCORPORADOS A LAS LENTES INTRAOCULARES EN LA EVOLUCIÓN DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Índice

Introducción, justificación e hipótesis

Objetivos

Pacientes, Material y Método

Resultados

Discusión

Conclusiones

1. INTRODUCCIÓN

Según diferentes estudios, parece que la lensectomía disminuye las cifras de PIO, por lo que su indicación precoz (en fases iniciales de la catarata) podría ser beneficiosa en la evolución del GPAA. Sin embargo, se desconocen los efectos nocivos de eliminar un elemento de filtro de luz como es el cristalino y sustituirlo por una LIO.

La Organización Mundial de la Salud habla de 45 millones de personas ciegas en el mundo, de las cuales un 40% son debido a cataratas y un hecho importante observado después de la cirugía de la catarata es la variación en los valores de la PIO²⁵².

Hay numerosos estudios que hablan sobre la relación existente entre la lensectomía mediante facoemulsificación e implante de LIO y la bajada de la PIO, aunque sigue existiendo controversia. Hay diversos factores que pueden afectar a la PIO tras cirugía de catarata, tales como el valor previo de la PIO, la profundidad de la CA, el volumen de irrigación utilizado durante la cirugía, el uso de viscoelásticos o la edad de los pacientes²⁵³.

Los estudios reportan un amplio rango de bajadas de PIO entre 1,85 y 13,50 mmHg de media²⁵⁴. A pesar de que no hay estudios que incluyan grupos control no tratados, la evidencia indica que la extracción de catarata desciende la PIO en pacientes con glaucoma una media de 2-4 mmHg en un plazo de 1-2 años tras la cirugía²⁵⁵. El grupo de Masis en 2017 realizó un meta-análisis en el cual se veía una reducción postoperatoria de la PIO en pacientes con GPAA de 2,7 mmHg tras mínimo 12 meses de seguimiento, siendo el descenso significativamente mayor (hasta 6,4 mmHg) en pacientes con GPAC²⁵⁶.

El grupo de Armstrong en 2017 también habló de la eficacia de la facoemulsificación para disminuir no solo la PIO sino el número de colirios hipotensores que se utilizaban previamente a la cirugía. Añadía que estos resultados se mantenían al menos durante 36 meses con una pérdida gradual progresiva a partir del segundo año y que hay determinados pacientes que responden mejor a esta cirugía, aunque aún no han podido identificarlos²⁵⁷.

Se ha visto que la bajada de la PIO depende la PIO preoperatoria de los pacientes, de tal manera que cuanto más baja es la PIO antes de la cirugía, menor es el grado de bajada de la misma tras la lensectomía²⁵³.

Así mismo, la disminución de la PIO en el postoperatorio dependerá del tipo de glaucoma, de tal manera que los GPAC tienen una CA más estrecha, PIO preoperatoria más alta y por ello mayor bajada de la PIO postoperatoria.

Los ojos con GPAA tienen en general una PIO previa más baja y por ello la bajada postoperatoria es menos acusada²⁵⁸.

El grupo de Poley ya analizó en varios estudios la PIO tras lensectomía en pacientes con glaucoma y recientemente han encontrado en pacientes con glaucoma reducciones de PIO al año de la cirugía que se mantuvieron hasta 10 años de seguimiento. Todos los ojos con glaucoma o HTO con PIO mayores de 23 mmHg experimentaron bajadas de PIO tras la lensectomía con implante de LIO.

En el Ocular Hypertension Treatment Study de 2002²⁵⁹ se describió que el tratamiento mediante facoemulsificación en ojos con HTO era más efectivo que el tratamiento con colirios hipotensores. Se cree que el cristalino, a medida que envejece, es una causa mayor de HTO, de estrechamiento de la CA y factor predisponente de GPAA²⁵⁴.

Si consideramos ahora la otra cara del planteamiento, es decir, el papel del cristalino como filtro de luz, vemos como la transmitancia espectral del cristalino humano disminuye con la edad, especialmente para las longitudes de onda más cortas²⁶⁰. Esto es un factor muy a tener en cuenta, ya que esta longitud de onda es la que puede causar mayor daño a las células de la retina. Por tanto, como el cristalino filtra una cantidad importante de dichas longitudes de onda que penetran a través del ojo, la extracción del cristalino podría aumentar el riesgo de daño retiniano por fototoxicidad. Para evitar esto, se pueden implantar las LIO con filtro^{167,261-264}.

El grupo de Sakanashi estudió la relación entre la transmitancia del cristalino in situ a diferentes longitudes de onda y la edad. A todas las edades, la transmitancia relativa disminuyó al disminuir la longitud de onda, lo cual se vio sobre manera en los cristalinos de mayor edad. Artigas y su grupo estudiaron en 2012 de manera experimental la transmisión espectral de cristalinos humanos de adultos y ancianos y vieron que el cristalino humano filtra el UV y que su transmisión en el espectro visible disminuye con el paso de los años siendo el descenso mayor para las longitudes de onda corta. La transmisión global de luz visible disminuye característicamente a partir de los 70 años por lo general, produciéndose un “amarilleamiento” y saturación del cristalino^{265,266} (Figura 27). Por último, vieron que la transmisión total del cristalino es similar o menor que la transmitida por las LIO que existen en el mercado, aunque incorporen los diferentes tipos de filtro existentes.

De forma general, se ha visto que los cristalinos son filtros potentes para longitudes de onda corta ya que absorben la práctica totalidad de las lon-

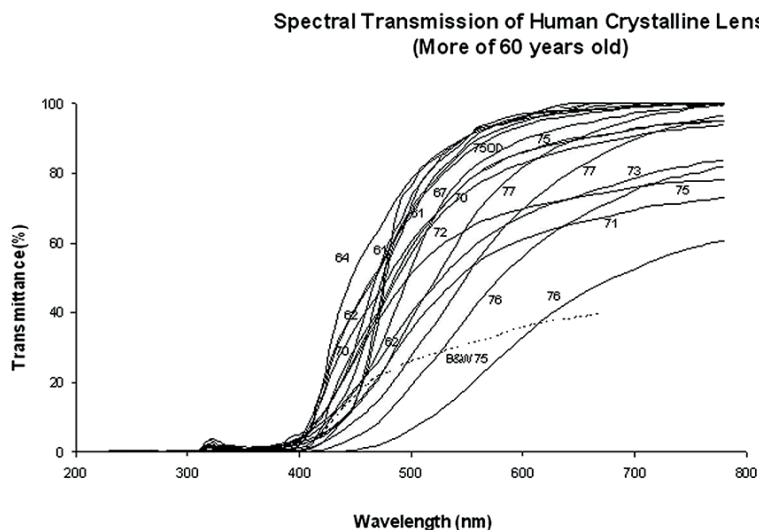


Figura 27: Disminución de la transmitancia del cristalino en ojos de más de 60 años²⁶⁶.

gitudes de onda inferiores a 400 nm. A partir de 400 nm la transmitancia se incrementa de modo variable y en general es mayor en los cristalinos más jóvenes. En cristalinos de menor edad, la transmitancia pasa de estar prácticamente ausente a transmitir casi el 100% de las ondas superiores a 400 nm, de tal forma que se transmite la práctica totalidad del espectro visible²⁶⁶ (Figura 28).

Con la edad, el cristalino se va opacificando y “amarilleando”, filtrando la luz del rango violeta y azul, lo que disminuye la calidad visual bajo luz artificial o luz natural en condiciones mesópicas²⁶⁶ (Figura 29). En general, se ha observado una mayor transmisión espectral en cristalinos menores de 60 años comparado con los mayores de 60 años. El riesgo de potencial fototoxicidad para los ojos con cristalino, tiene un pico principal alrededor de los 25 años y luego decrece debido a la disminución del área pupilar¹⁶³ y a la transmitancia

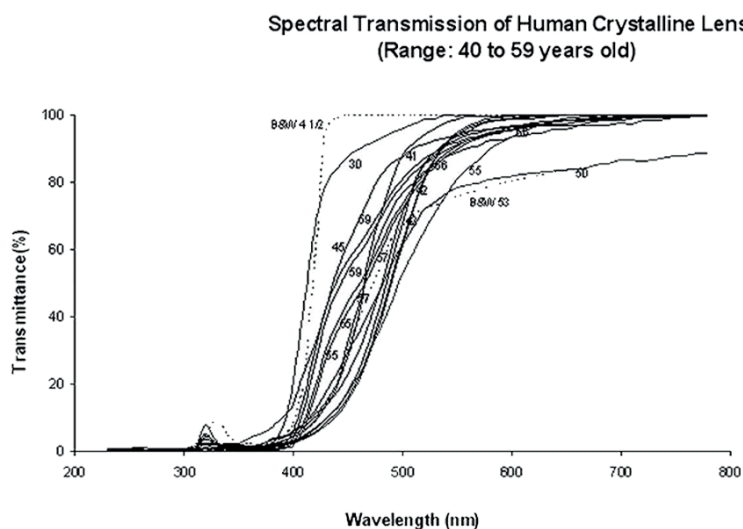


Figura 28: Variación de la transmitancia del cristalino en ojos de entre 40 y 59 años²⁶⁶.

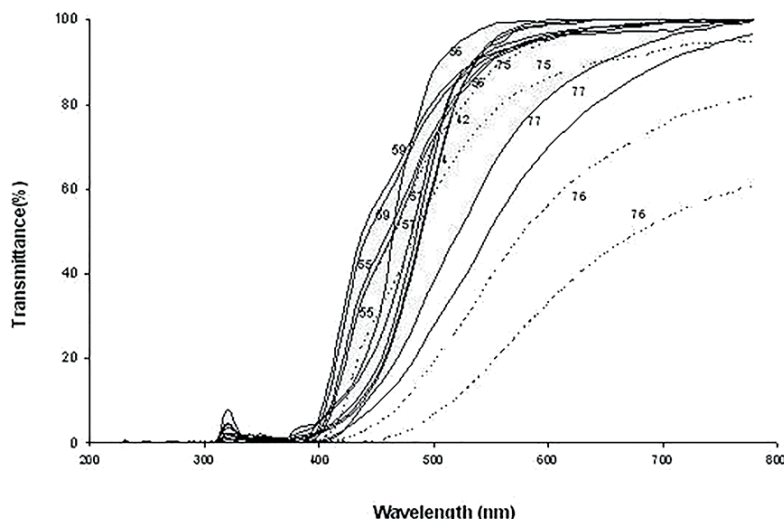


Figura 29: Variación de la transmittancia del cristalino en ojos colaterales en función a la edad²⁶⁶.

del cristalino a pesar de la fototoxicidad asociada a la lipofuscina relacionada con la edad¹⁶².

Por último, cabe destacar que hoy en día se utilizan dos tipos de filtros para las LIO: los que filtran la luz UV y aquellos que filtran la luz UV y simultáneamente la luz azul (cromóforo amarillo). Se ha descrito la potencial toxicidad retiniana que puede ser producida por la luz; por lo general, se describen dos tipos diferentes de daño en relación con la exposición a diferentes longitudes de onda. Uno sería el daño debido a la longitud de onda azul¹⁵⁸ que podría estar implicada en el desarrollo de DMAE y en el daño de las CGR relacionadas con el glaucoma en personas susceptibles²⁶⁷. El segundo tipo sería UV+azul¹⁵⁹, la cual se produciría en longitudes de onda cercanas a 440 nm y sería responsable de la fototoxicidad producida por la radiación solar esencialmente. Así, la fototoxicidad por luz azul se produciría tras exposiciones prolongadas a bajas intensidades de luz y la de tipo UV+azul necesitaría mayores irradiaciones en cortas exposiciones.

Mainster¹⁶² a finales de la década de 1970, fue el primer autor en recomendar que las LIO deberían filtrar las bandas del espectro de la luz que pudieran resultar más dañinas para la retina, principalmente la UV (330-400 nm). A día de hoy, todas las LIO llevan, como mínimo, el filtro UV incorporado.

Recientemente, la luz azul ha sido parcialmente implicada en la patogénesis de la DMAE y del glaucoma, como culpable del inicio de mecanismos de apoptosis celular sobre el EPR²². Así mismo, en los últimos años, se ha investigado sobre la capacidad de filtrar la luz azul por parte del cristalino y se ha reconocido que dicha capacidad aumenta en función de los cambios de color que va teniendo el cristalino hasta adquirir una pigmentación amarillenta con el envejecimiento²⁶⁵.

Era cuestión de tiempo que se llegara a la conclusión de que una LIO que imitara al cristalino en cuanto a su capacidad de filtrar la luz azul tendría un efecto protector sobre la retina y sobre el riesgo de desarrollar patologías. Bajo este pretexto, se comercializaron las primeras LIO amarillas con capacidad para filtrar la luz UV+azul. Estas LIO amarillas absorben la luz azul como lo haría el cristalino de una persona adulta de 50 años. Esta capacidad de filtrado evitaría la sobreexposición retiniana a la luz²⁶⁹.

El grupo de Artigas²⁷⁰ demostró que no todas las LIO con filtro UV protegían de la misma manera sobre la luz UV. Van Norren y Kraats demostraron que las LIO con solo filtro UV imitan la transmitancia y la absorción de un cristalino de un recién nacido hasta la adolescencia, mientras que las LIO con filtro UV+azul imita más bien a un cristalino de mediana edad. Por ello, se cree que lo ideal sería una LIO que imitara el momento vital del cristalino en que tuviera la mejor transmitancia y una correcta absorción consiguiendo así un equilibrio entre la mejor visión posible y la protección retiniana²⁷¹.

Se ha visto que las LIO con filtro UV+azul permiten el paso de una cantidad significativamente mayor de luz que el cristalino natural envejecido, aunque hay mucha evidencia de que estas LIO protegen la retina del daño de la luz. De hecho, hay estudios que compararon ojos afáquicos con LIO tanto con filtro UV como con filtro UV+azul y vieron que las LIO con filtro UV reducían un 60% la irradiación de luz azul y las LIO con filtro UV+azul la reducían bastante más. En cuanto al rendimiento visual, se ha visto que es muy similar entre ambos tipos de LIO. Se ha sugerido que los pacientes en edad pediátrica que requieran el implante de una LIO, debido a que van a recibir una cantidad más importante de radiación de longitudes de onda corta, podrían beneficiarse más de una LIO con filtro UV+ azul¹⁵⁹.

Dado que la cirugía de la catarata reduce la PIO, se podría plantear la lensectomía como una técnica precoz o preventiva en determinados tipos de glaucoma o situaciones predisponentes al mismo. Sin embargo, y por otro lado, el cristalino con una catarata inicial protege las CGR de la luz UV y de la luz azul. Con estos dos antecedentes, está justificado que se estudie el papel neuroprotector, en el glaucoma, de los filtros que incorporan las LIO, por si el planteamiento de una cirugía precoz del cristalino se consolidase en la práctica habitual.

Por todo ello, se puede hipotetizar que la ausencia de filtro para luz azul en la LIO que se implanta cuando se realiza la cirugía de catarata en un paciente con GPAA, debería influir negativamente en la evolución del mismo.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Estudiar la influencia del filtro de las LIO monofocales en la evolución del GPAA.

2.2. Específicos

1. Identificar los tipos de LIO monofocales implantadas en pacientes intervenidos de catarata y diagnosticados de GPAA en el IOFV.
2. Comprobar PIO y fármacos hipotensores tras lensectomía con implante de LIO en pacientes con GPAA.
3. Estudiar las diferencias funcionales (campimetría) en la evolución del GPAA, en función del tipo de filtro que incorpore la LIO implantada.
4. Estudiar las diferencias estructurales en la evolución del GPAA (papila del nervio óptico y capa de fibras nerviosas de la retina), en función del tipo de filtro que incorpore la LIO implantada.
5. Determinar si existen variaciones específicas funcionales y/o estructurales, en función del grado de gravedad inicial del GPAA.
6. Determinar eficacia y seguridad de la cirugía de la catarata con LIO monofocal en pacientes con GPAA.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y comparativo, realizado en el IOFV, Departamento de Glaucoma. Se analizó la evolución del GPAA después de la cirugía de catarata con diferentes tipos de LIO monofocales.

3.2. Pacientes

Se incluyeron aquellos ojos que estaban diagnosticados de GPAA en el momento de la cirugía de LIO. Todos los ojos fueron operados de catarata

con un implante de LIO monofocal entre los años 2001 y 2014. El seguimiento postoperatorio mínimo fue de 5 años. Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki y el estudio fue aprobado por la comisión de investigación del IOFV y de la FIO. Todos los sujetos incluidos en el estudio habían firmado previamente el consentimiento informado de la cirugía de cataratas. Los datos estaban anonimizados y el análisis se realizó siguiendo las regulaciones de protección de datos de carácter personal.

3.2.1. Criterios de inclusión

Antecedentes personales y demográficos

1. Pacientes ≥ 50 años en el momento de la cirugía de catarata.
2. Raza caucásica.

Antecedentes personales oftalmológicos

3. Pacientes diagnosticados de GPAA (ángulo grado \geq III según la escala de Schaffer, valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann), siendo definido como una excavación y aspecto de nervio óptico patológicos + Alteraciones campimétricas reproducibles en al menos dos campos visuales consecutivos (DM < -2 dB; perimetría Humphrey) +/- daño en CFNR en el momento de la cirugía de catarata con LIO en el IOFV con un seguimiento de al menos 5 años.
4. Catarata senil clínicamente significativa.
5. Cirugía de la catarata realizada con implante de LIO monofocal

3.2.2. Criterios de exclusión

Antecedentes personales y demográficos

1. Pacientes mayores de 80 años.
2. Pacientes con enfermedad asociada que pueda alterar las pruebas del estudio.

Antecedentes personales oftalmológicos

3. Defectos de refracción superiores a $-6,00$ D esféricas.
4. AVsc post-cirugía de catarata $< 1,0$ LogMAR.
3. Presencia de cualquier tipo de patología glaucomatosa que no se corresponda con GPAA.

4. Glaucomas secundarios.
5. Contacto iridotrabecular $\geq 180^\circ$ en la exploración gonioscópica.
6. Presencia de sinequias anteriores periféricas en la exploración gonioscópica.
7. Complicación grave intraoperatoria o postoperatoria que pudiera acelerar por sí misma la progresión del glaucoma o cambios en la PIO.
8. Presencia de cualquier patología del nervio óptico, mácula o retina que puedan afectar al análisis de los resultados del estudio.
9. Campimetrías que presenten un porcentaje de falsos positivos o negativos que indiquen que no hay fiabilidad en dichas pruebas (15%).

El haber recibido tratamiento láser previo para el glaucoma, cirugía previa de glaucoma o tener tratamiento vía oral para el control de la PIO no se consideraron criterios de exclusión para el reclutamiento.

3.2.3. Grupos de estudio

1. Pacientes con GPAA operados de catarata con LIO monofocal que incorpora filtro para luz UV.
2. Pacientes con GPAA operados de catarata con LIO monofocal que incorpora filtro para luz UV y además, filtro para luz azul.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en subgrupos en función de la severidad del glaucoma (según criterios de Hodapp).

3.3. Protocolo de exploración

Se llevó a cabo una revisión detallada de las historias clínicas de los pacientes reclutados. Se buscaron y recolectaron datos relacionados con las siguientes exploraciones oftalmológicas (para confirmar que cumplían los criterios de inclusión):

1. Historia clínica completa con los antecedentes personales y familiares, incluyendo la presencia de enfermedades generales y tratamientos sistémicos.
2. Antecedentes oftalmológicos.
3. Datos de AVcc y AVsc.
4. Refracción manifiesta.

5. Tonometría de aplanación (tonómetro de Perkins MK2 Clement Clarke International, Essex, England)
6. Exploración biomicroscópica con lámpara de hendidura del segmento anterior y de fondo de ojo, previamente dilatado, con el oftalmoscopio indirecto.
7. Gonioscopia realizada con lente de 3 espejos de Volk Goldmann (Volk Optical, INC.Mentor, USA).

3.4. Pruebas diagnósticas complementarias

Dentro de la revisión retrospectiva de las historias clínicas se incluyeron, siempre que existieran, las siguientes pruebas diagnósticas complementarias:

1. Paquimetría mediante ultrasonidos (DGH Technology, Exton, USA).
2. OCT: Stratus y Cirrus (Carl Zeiss, Jena, Germany), Tritón y OCT 2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) y Rtvue (Optovue, Fremont, USA)
3. Perimetría automatizada convencional mediante campímetro de Humphrey (Carl Zeiss, Jena, Germany) mediante estrategia SITA Standard y protocolos 24-2 y 30-2 en función de cada caso (única prueba que se consideró como criterio de inclusión imprescindible)
4. Retinografía modelos TRCNW8F y TRCNW8S (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

3.5. Cirugía de la catarata

Todas las cirugías de cataratas fueron llevadas a cabo con anestesia peribulbar +/- sedación por cirujanos del IOFV, mediante facoemulsificación convencional (Infiniti Vision System, Alcon), utilizando una técnica protocolizada, por incisión corneal entre 2.2 y 3.2 mm e implante de LIO en saco capsular. Todas ellas sin complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias. El tratamiento postoperatorio constaba de Tobramicina + Dexametasona al 0,1% en colirio en combinación (Tobradex; Alcon Laboratories, Inc) 4 veces al día la primera semana y 3 veces al día la segunda semana y Diclofenaco 0,1% (Voltaren, Thea Laboratories) colirio 2 veces al día 1 mes. Las revisiones postoperatorias fueron realizadas el día después, a la semana, al mes y a los 3 meses. El seguimiento fue determinado para cada paciente en función del estado de su patología de base.

En los casos en que se trató de cirugía combinada de cataratas y glaucomas, se realizó primero la cirugía de cataratas, una vez finalizada se suturó la incisión principal con nylon de 10-0 y se pasó a realizar la cirugía del glaucoma descrita a continuación. Tracción corneal con seda de 7-0, incisión conjuntival superior en base fórnix, disección conjuntival, coagulación escleral, aplicación de Mitomicina C subconjuntival 0,2 mg/ml 1 minuto con 3 esponjas, retirada de las esponjas, lavado profuso con BSS de la Mitomicina C, tallado de un tapete escleral de 5 x 5 mm de una profundidad de aproximada de un 50% del espesor escleral; en ese momento se realiza trabeculectomía con entrada en cámara anterior, iridectomía periférica basal, sutura del tapete escleral con 5 puntos de sutura con nylon de 10-0 y cierre conjuntival con puntos de sutura con nylon de 10-0.

3.6. Lentes intraoculares implantadas (Figura 30)

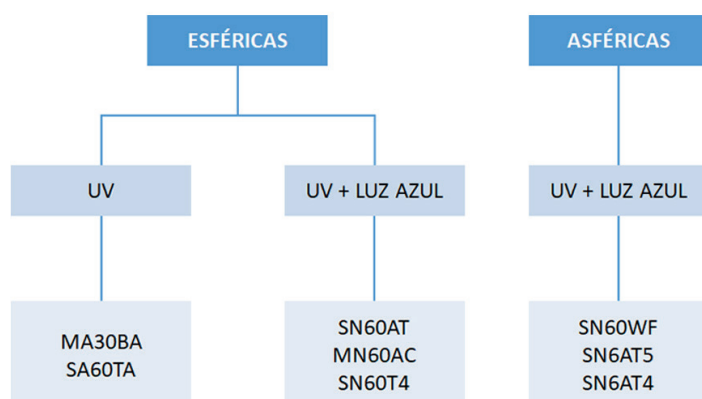


Figura 30: Modelos de LIO implantadas en el estudio clasificadas en función a la aberración esférica y filtro.

3.6.1. Lentes esféricas con filtro para UV

Modelo MA30BA (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)

Es una LIO de 3 piezas. El material de los hápticos es diferente al material de la óptica, los hápticos son de PMMA azul monofilamento, la óptica es hidrófoba y acrílica (copolímero acrilato-metacrilato) con un alto índice de refracción (1,55). En cuanto a la angulación de los hápticos es de 5°. Referente a la configuración de la hápticos es C modificada, la óptica es de 5 mm biconvexa no equiconvexa. La longitud total es de 12,5 mm y el rango dióptrico de +10,00 D a +30,00 D.

Modelo SA60AT (Alcon Laboratories)

Es una LIO monobloque, plegable, formado por un material que es un copolímero de metacrilato/acrilato con un índice de refracción 1,55. La configuración de la zona óptica es biconvexa anterior asimétrica, de un tamaño de 6,0 mm y un porcentaje de agua < 0,5%. Los rangos de potencia son desde +6,00 D hasta +30,00 D (en incrementos de 0,50 D) y desde +31,00 D hasta +40,00 D (en incrementos de 1,00 D). En cuanto a la configuración de los hápticos es Stableforce en C modificada y la angulación de 0°, los bordes cuadrados y rectos. La longitud total de la LIO es de 13,00 mm (Figura 31).

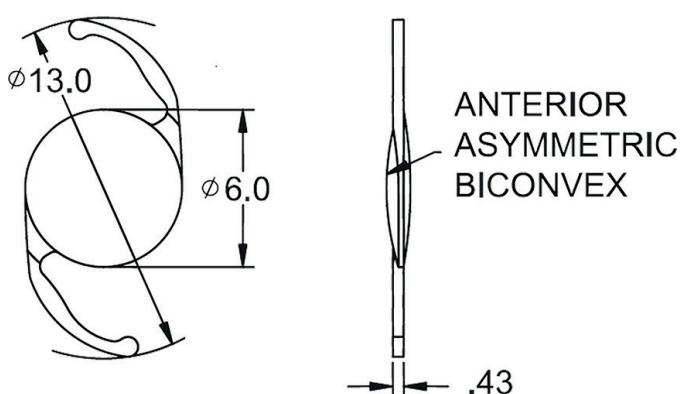


Figura 31: LIO Acrysof® monobloque SA60AT.

3.6.2. Lentes esféricas con filtro para UV y filtro para azul

Modelo SN60AT (Alcon Laboratories)

Es una LIO monobloque, plegable, formado por un material que es un copolímero de metacrilato/acrilato con un índice de refracción 1,55. En cuanto a la angulación de los hápticos es de 0°. Es decir, la única diferencia con la SA60AT es que presenta filtro para la luz azul.

Modelo SN60T4 (Alcon Laboratories)

Esta LIO es como la descrita anteriormente con la diferencia de que es tórica biconvexa asimétrica.

Modelo MN60AC (Alcon Laboratories)

Es una LIO de 3 piezas, una de las características de esta LIO es que la parte óptica está formado por material acrílico blando (un copolímero de metacrilato/acrilato) con alto índice de refracción 1,55, la configuración de la óptica es biconvexa anterior asimétrica con un rango de potencia de +6,00 D hasta +30,00 D (en incrementos de 0,50 D), el porcentaje de agua es <0,5%.

En cuanto a los hápticos están formados por PMMA la configuración es en C, con bordes rectos y cuadrados, tienen una angulación de 10° (Figura 32).

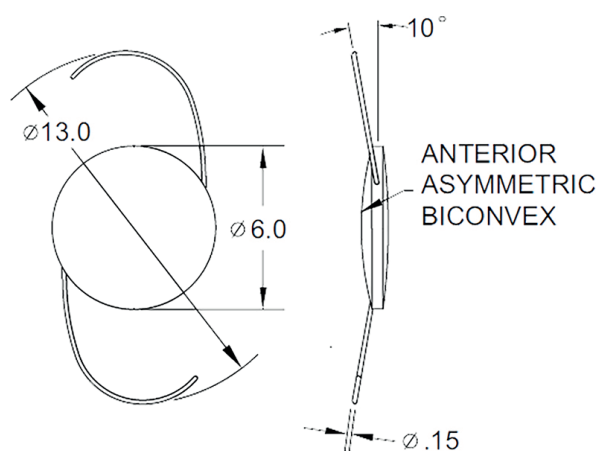


Figura 32: LIQ Acrysof® natural MN60AC.

3.6.3. Lentes esféricas con filtro para UV y filtro para azul

Modelo SN60WF (Alcon Laboratories)

Es una LIO monobloque, plegable, formado por un material que es un copolímero de metacrilato/acrilato, es decir acrílico blando, con un alto índice de refracción 1,55 y un porcentaje de agua $<0,5\%$. La longitud total es de 13,00 mm y el tamaño de la óptica es de 6,00 mm. Los filtros que tiene, además del estándar de luz UV posee un filtro de luz azul que nos reduce la transmitancia de la longitud de onda de la luz azul desde el 62% a 400 nm al 23% a 475 nm. La configuración de la óptica es biconvexa asimétrica anterior, la configuración de los hápticos Stableforce en C modificada sin angulación, la cara posterior está diseñada para producir aberración esférica negativa ($-0,20 \mu\text{m}$), el rango de potencias de +6,00 D hasta +30,00 D (en pasos de 0,50 D) (Figura 33).

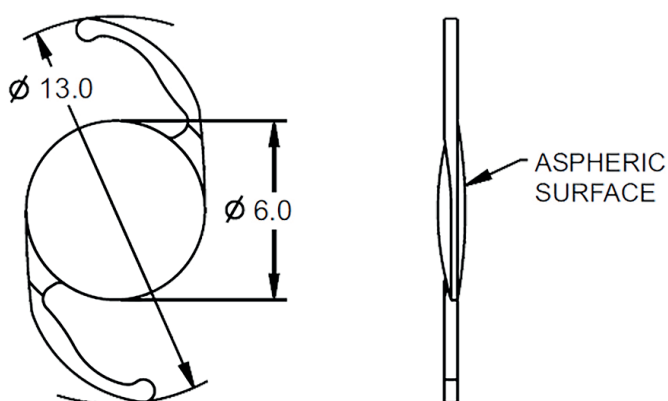


Figura 33: LIQ Acrysof® IQ SN60WF.

Modelo SN6AT4 / SN6AT5 (Alcon Laboratories)

Las características son similares a la LIO anteriormente descrita. La diferencia está en la configuración de la óptica, que es tórica biconvexa, y en la asfericidad, que está en la superficie anterior. El rango de potencias en este caso es más amplio, va desde +6,00 D hasta +34,00 D. La potencia del cilindro de la lente depende del modelo, desde 1,50 D hasta 6,00 D (Figura 34).

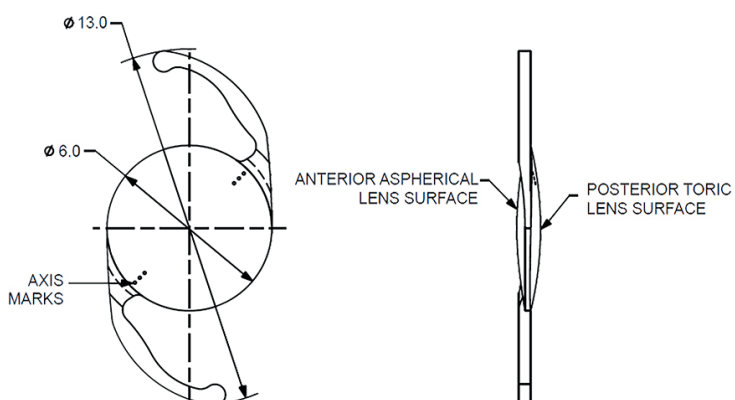


Figura 34: LIO Acrysof® IQ Toric SN6AT4-T5.

En la tabla 4 se resumen las características de las LIO del estudio.

MODELO	TIPO FILTRO	PLATAFORMA	MATERIAL	CONFIGURACIÓN ÓPTICA	ABERRACIÓN ESFÉRICA	RANGO POTENCIA
MA30BA	uv	3 piezas	Óptica: copolímero de metacrilato/acrilato Hápticos: PMMA	Biconvexa no equiconvexa	Positiva	+10.00D +20.00D
SA60TA	uv	Monobloque	Copolímero de metacrilato	Biconvexa anterior asimétrica	Positiva	+6.00D + 40.00D
SN60AT	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Biconvexa anterior asimétrica	Positiva	+6.00D + 40.00D
MN60AC	uv + luz azul	3 piezas	Óptica: copolímero de metacrilato/acrilato Hápticos: PMMA	Biconvexa anterior asimétrica	Positiva	+6.00D + 30.00D
SN60T4	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Tórica biconvexa asimétrica	Positiva	+6.00D + 40.00D
SN60WF	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Biconvexa anterior asimétrica	Negativa	+6.00D + 30.00D
SN6AT5	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Tórica biconvexa asimétrica	Negativa	+6.00D + 34.00D
SN6AT4	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Tórica biconvexa asimétrica	Negativa	+6.00D + 34.00D

Tabla 4: Características de las LIO intraoculares del estudio

3.7. Diseño de la base de datos

Se creó una base de datos con Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Para cada uno de los ojos a estudio se recogieron las siguientes variables, distribuidas en cuatro bloques:

Primer bloque:

datos demográficos y de exploración oftalmológica (pre y postoperatoria).

Segundo bloque:

datos de la cirugía de catarata y de la lente intraocular.

Tercer bloque:

datos de las pruebas diagnósticas funcionales (pre y postoperatorias).

Cuarto bloque:

datos de las pruebas diagnósticas estructurales (pre y postoperatorias).

3.7.1. Primer bloque: demografía y exploración oftalmológica

Fecha de nacimiento, sexo, ojo derecho u ojo izquierdo y número de historia clínica.

Fecha de diagnóstico de glaucoma y edad en ese momento.

Enfermedades sistémicas asociadas (hipertensión arterial, hipotensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, patología respiratoria, etc.).

Tratamiento sistémico.

Antecedentes familiares de glaucoma.

Tratamiento tópico utilizado: nombre y número de colirios.

Tratamientos adicionales para el glaucoma (láser, cirugía, etc.) previos a la cirugía de la catarata o a lo largo del periodo de seguimiento estudiado (incluyendo fechas para dichos eventos).

Exploración oftalmológica preoperatoria:

Refracción: esfera (D), cilindro (D), eje (°)

AVsc (logMAR)

AVcc (logMAR)

PIO (mmHg)

Paquimetría (μm)

Exploración oftalmológica postoperatoria:

Refracción: esfera (D), cilindro (D), eje (°)

AVsc (logMAR)

AVcc (logMAR)

Índice de eficacia = AVsc postoperatoria / AVcc preoperatoria (escala decimal)

Índice de seguridad = AVcc postoperatoria / AVcc preoperatoria (escala decimal)

PIO (mmHg)

3.7.2. Segundo bloque: cirugía de catarata y lente intraocular

Fecha y edad del sujeto en el momento de la intervención

Técnica quirúrgica.

Óptica de la LIO (esférica / esférica y tórica / no tórica).

Filtros que incorpora la LIO.

Modelo.

Potencia (D).

Lugar de implantación.

3.7.3. Tercer bloque: pruebas funcionales (perimetría)

Fecha de exploración.

Tipo de estrategia y mapa perimétrico.

Valor de DM (dB) en el momento del diagnóstico de GPAA, antes de la cirugía de catarata y en el momento del análisis postoperatorio.

Valor de VFI (%) en el momento del diagnóstico de GPAA, antes de la cirugía de catarata y en el momento del análisis postoperatorio.

Tasa de progresión calculada de acuerdo a la siguiente fórmula: (valor del parámetro perimétrico postoperatorio - valor del parámetro perimétrico preoperatorio) / tiempo de seguimiento

3.7.4. Cuarto bloque: pruebas estructurales (retinografía y OCT)

Parámetros del disco óptico: cociente Excavación / Papila (E/P).

Parámetros de CFNR: espesor medio global en μm .

3.8. Estadística

El análisis se realizó utilizando el software del programa estadístico InStat® (GraphPad, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) Versión 3.10 para Windows.

3.8.1. Estadística descriptiva

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se utilizaron la media (M), la desviación estándar (DE) y el rango.

3.8.2. Estadística analítica

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov a cada variable estudiada, de la muestra global y de cada subgrupo analizado, para identificar si se ajustaba a una distribución de tipo normal.

Posteriormente, se llevó a cabo la comparación de medias utilizando el test estadístico correspondiente, atendiendo a la naturaleza de los datos estudiados: normal/no normal, datos pareados/no pareados, variables cuantitativas/cualitativas, etc.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Muestra

Se incluyeron 78 ojos de 59 pacientes: 37 hombres (62,7%) y 22 mujeres (37,3%). Las características clínicas de la muestra global en el momento del diagnóstico de glaucoma, (o en caso de desconocimiento, la primera vez que fueron evaluados en el IOFV, tanto en la muestra global como por subgrupos clasificados en función del tipo de filtro incorporado en la LIO se muestran en la tabla 5.

Parámetro	Total (N ojos: 78) (N pacientes: 59)	LIO con filtro UV+azul (N ojos: 52; 67%) (N pacientes: 41; 72%)	LIO con filtro UV (N ojos: 26; 33%) (N pacientes: 18; 32%)
Edad (años)	63,5 ± 8,6 (35,7-77,9)	63,7 ± 8,7 (35,7-77,9)	62,1 ± 8,2 (48,9-69,3)
DM (dB)	-6,6 ± 6,4 (-1,3; -25,9)	-6,0 ± 5,6 (-1,3; -25,9)	-9,8 ± 9,7 (-1,9; -23,7)
VFI (%)	86,3 ± 21,0 (27-100)	88,9 ± 17,0 (27-100)	73,7 ± 34,0 (27-99)

* Datos presentados como media ± desviación estándar (rango).
En caso de desconocimiento exacto del momento de diagnóstico, se incluyeron los datos correspondientes a la primera visita en IOFV.

Tabla 5: Características clínicas de los pacientes/ojos en el momento del diagnóstico de glaucoma, tanto en la muestra global como por subgrupos clasificados en función del tipo de LIO

4.2. Datos preoperatorios

4.2.1. Visita inicial (momento del diagnóstico de glaucoma / primera visita en el IOFV)

En el momento en el que se identificó la enfermedad GPAA, 48 ojos (61,5%) disponían de CV: en 41 de ellos (85,4%) se había realizado el análisis perimétrico Humphrey SITA Standard 30-2, y en los 7 restantes (14,6%) el estudio Humphrey SITA Standard 24-2.

4.2.2. Visita inmediatamente previa a la cirugía

Entre la visita inicial y la cirugía de la catarata transcurrió un tiempo medio de seguimiento de 7,1 ± 5,8 años (0,0 - 26,5). Los 78 ojos incluidos (100%) tenían CV fiables: 34 (43,6%) Humphrey SITA Standard 30-2 y 44 (56,4%) Humphrey SITA Standard 24-2. En 29 ojos (37,2%) se disponía de análisis de la CFNR mediante OCT, siendo la más realizada Stratus: 17 casos (59,1%). Antes de la cirugía de catarata, 1 ojo (1,3%) había sido operado de glaucoma, mediante cirugía filtrante (trabeculectomía). Las características clínicas de los pacientes/ojos en este momento del análisis, tanto en la muestra global como en los dos subgrupos clasificados en función del tipo de filtro de la LIO, se muestran en la tabla 6.

Parámetro	Total (N ojos: 78) (N pacientes: 59)	LIO con filtro UV+azul (N ojos: 52; 67%) (N pacientes: 41; 72%)	LIO con filtro UV (N ojos: 26; 33%) (N pacientes: 18; 32%)	p
Edad (años)	70,6 ± 6,4 (50,0-79,0)	71,0 ± 6,2 (50,0-79,0)	67,7 ± 7,3 (52,0-76,0)	0,17 [†]
Sexo pacientes (V/M)	37/22 (62,7%/37,3%)	27/14 (65,9%/34,1%)	10/8 (55,6%/44,4%)	0,65 [†]
Ojo (D/I)	31/47 (39,7%/60,3%)	23/29 (44,2%/55,8%)	8/18 (30,8%/69,2%)	0,95 [†]
Tiempo de seguimiento desde diagnóstico hasta cirugía de catarata (años)	7,1 ± 5,8 (0,0-26,5)	7,4 ± 5,9 (0,0-27,0)	9,3 ± 8,6 (0,0-26,0)	0,50 [†]
PIO (mmHg)	14,8 ± 3,0 (10,0-26,0)	14,6 ± 2,8 (10,0-20,0)	15,9 ± 4,7 (12,0-26,0)	0,65 [†]
Nº fármacos hipotensores tópicos	1,7 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,6 ± 0,7 (1,0-3,0)	2,2 ± 0,8 (1,0-3,0)	0,34 [†]
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	78 (100)	52 (100)	26 (100)	0,12 [†]
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
1	33 (42,3)	29 (55,8)	4 (15,4)	0,05 [†]
2	28 (35,9)	15 (28,8)	13 (50,0)	0,66 [†]
3	17 (21,8)	8 (15,4)	9 (34,6)	0,34 [†]
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Nº casos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Nº ojos con tratamiento láser de glaucoma previo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Nº ojos con cirugía de glaucoma previa	1 (1,3)*	0 (0)	1 (3,8)*	0,12 [†]
Paquimetría (µm)	529 ± 38 (455-605)	529 ± 38 (455-605)	-	-

Datos presentados como media ± desviación estándar (rango), o bien número (porcentaje).
 -: datos no disponibles.
 * Trabeculectomía.
 p: comparación grupo LIO con filtro UV+azul frente a grupo LIO con filtro UV.
 † U de Mann Whitney; † χ^2 (Chi cuadrado).

Tabla 6: Características clínicas y demográficas de la muestra total y de los dos subgrupos de LIO analizados, en la visita previa a la cirugía de catarata

Tras la comparación de edades medias entre los subgrupos de LIO del estudio se determinó que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su distribución ($p=0,17$). Mediante la aplicación del test de Chi cuadrado (χ^2), se comprobó que la distribución por sexos en esos dos mismos grupos era homogénea ($p=0,65$). Igualmente, los grupos también resultaron comparables en cuanto a otras variables clínicas, tales como PIO, número de fármacos hipotensores tópicos utilizados y número de ojos con tratamiento hipotensor ($p=0,65$, $p=0,34$, $p=0,12$, respectivamente).

Las características clínicas y demográficas de los subgrupos clasificados en base a la gravedad del glaucoma se recogen en la tabla 7. Atendiendo a esta clasificación, los grupos resultaron homogéneos en cuanto a edad ($p=0,66$) y sexo ($p=0,12$), así como otras variables clínicamente relevantes tales como PIO y paquimetría ($p=0,91$). La única variable que era significativamente diferente entre grupos fue el número de colirios hipotensores ($p=0,04$), siendo 0,8 fármacos superior en el grupo de glaucomas avanzados con respecto a los iniciales ($p<0,05$).

Parámetro	G. incipiente (N ojos: 50; 64,4%) (N pacientes: 38)	G. moderado (N ojos: 18; 23,1%) (N pacientes: 14)	G. avanzado (N ojos: 10; 12,5%) (N pacientes: 7)	p	p1	p2	p3
N ojos (%)	50 (64,4%)	18 (23,1%)	10 (12,5%)				
Edad (años)	70,6 ± 6,4 (50,0-79,0)	71,7 ± 5,3 (55,0-78,0)	70,9 ± 3,2 (68,0-78,0)	0,66 [†]	-	-	-
Sexo pacientes (V/M)	24/14 (62,0%/38,0%)	9/5 (66,7%/33,3%)	4/3 (60,0%/40,0%)	0,12 [†]	0,98 [†]	0,98 [†]	0,98 [†]
Ojo (D/I)	24/26 (48,0%/52,0%)	5/13 (28,6%/71,4%)	6/4 (57,1%/42,9%)	0,37 [†]	0,34 [†]	0,70 [†]	0,35 [†]
Tiempo de seguimiento desde diagnóstico hasta cirugía de catarata (años)	6,8 ± 6,0 (0,0-26,5)	6,5 ± 4,1 (0,0-14,0)	8,1 ± 6,9 (0,0-26,0)	0,86 [†]	-	-	-
PIO (mmHg)	15,0 ± 3,2 (10,0-26,0)	13,8 ± 2,0 (10,0-17,0)	15,4 ± 4,1 (11,0-20,0)	-	0,29 [†]	0,91 [†]	0,63 [†]
Nº fármacos hipotensores tópicos	1,5 ± 0,7 (1,0-3,0)	1,7 ± 0,7 (1,0-3,0)	2,3 ± 0,8 (1,0-3,0)	0,04[†]	>0,05 [†]	<0,05[†]	>0,05 [†]
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	50 (100)	18 (100)	10 (100)	0,76 [†]	0,98 [†]	0,98 [†]	-
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,76 [†]	0,98 [†]	0,99 [†]	-
1	31 (62,2)	8 (43,5)	2 (20,0)	0,06 [†]	0,35 [†]	0,04[†]	0,34 [†]
2	12 (24,3)	8 (43,5)	4 (40,0)	0,31 [†]	0,19 [†]	0,36 [†]	0,96 [†]
3	7 (13,5)	2 (13)	4 (40,0)	0,15 [†]	0,97 [†]	0,09 [†]	0,28 [†]
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Nº casos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Nº ojos con tratamiento láser de glaucoma previo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Nº ojos con cirugía de glaucoma previa	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0,76 [†]	1 [†]	1 [†]	-
Paquimetría (µm)	532 ± 31 (471-603)	525 ± 45 (455-605)	531 ± 59 (467-604)	0,91 [*]	0,67 [‡]	0,93 [‡]	0,80 [‡]

-: Dato no disponible.
 Marcados en amarillo se muestran los datos con $p<0,05$.
 p: comparación simultánea entre los tres grupos.
 p1: G. incipiente vs G. moderado.
 p2: G. incipiente vs G. avanzado.
 p3: G. moderado vs G. avanzado.
 † U de Mann Whitney; † χ^2 (Chi cuadrado); * ANOVA; ‡ T Student.

Tabla 7: Características clínicas y demográficas de los subgrupos de glaucoma analizados, en la visita previa a la cirugía de catarata

4.3. Datos intraoperatorios

La tabla 8 muestra los resultados de los parámetros intraoperatorios analizados, así como los datos relacionados con las LIO implantadas, en los subgrupos de LIO y en la muestra total. De forma análoga, los resultados de dichos parámetros atendiendo a la clasificación por subgrupos de gravedad de glaucoma se incluyeron en la tabla 9.

Parámetro	Total (N ojos: 78) (N pacientes: 59)	LIO con filtro UV+azul (N: 52; 67%) (N pacientes: 41; 72%)	LIO con filtro UV (N: 26; 33%) (N pacientes: 18; 32%)	P
Técnica quirúrgica: Facoemulsificación	78 (100)	52 (100)	26 (100)	0,32 [†]
Potencia LIO (D)	20,8 ± 3,7 (11,5-31,0)	20,3 ± 3,4 (11,5-27,0)	25,1 ± 3,3 (21,5-31,0)	<0,001[†]
Nº LIO tóricas	5 (6,4%)	5 (9,6%)	0 (0)	0,98 [†]

Marcados en azul se muestran los datos con $p < 0,01$.
 p: comparación grupo LIO con filtro UV+azul frente a grupo LIO con filtro UV.
[†] U de Mann Whitney; [†] χ^2 (Chi cuadrado).

Tabla 8: Datos intraoperatorios de la muestra total y de los dos subgrupos de LIO analizados

Parámetro	G. incipiente (N ojos: 50; 64,4%) (N pacientes: 38)	G. moderado (N: 18; 23,1%) (N pacientes: 14)	G. avanzado (N: 10; 12,5%) (N pacientes: 7)	p	p1	p2	p3
Técnica quirúrgica: Facoemulsificación	50 (100)	18 (100)	10 (100)	<0,001[†]	0,98 [†]	0,06 [†]	0,10 [†]
Potencia LIO (D)	20,4 ± 3,0 (11,5-24,0)	21,4 ± 4,9 (13,0-31,0)	22,6 ± 3,6 (18,0-27,0)	0,48*	0,73 [†]	0,22 [†]	0,50 [†]
Nº LIO tóricas	5 (10,0%)	0 (0)	0 (0)	0,64 [†]	0,96 [†]	0,96 [†]	0,96 [†]

Marcados en azul se muestran los datos con $p < 0,01$.
 p: comparación simultánea entre los tres grupos.
 p1: G. incipiente vs G. moderado.
 p2: G. incipiente vs G. avanzado.
 p3: G. moderado vs G. avanzado.
 * Kruskal- Wallis; [†] U de Mann Whitney; [†] χ^2 Chi cuadrado.

Tabla 9: Datos intraoperatorios de los subgrupos de gravedad de glaucoma analizados

4.3.1. Datos de la cirugía

Todas las cirugías de catarata se llevaron a cabo en el IOFV entre los años 2001 y 2014, mediante la técnica de facoemulsificación con implante de LIO. No se registró ninguna complicación intraoperatoria que pudiera haber influido en el resultado del análisis. El 100% de las LIO fueron implantadas en el

saco capsular. Las cirugías fueron realizadas por un total de 2 cirujanos: LFBV (42; 53,8%) y PPR (36; 46,2%).

4.3.2. Datos de las lentes intraoculares

Se implantaron 20 (25,6%) LIO monofocales esféricas y 58 (74,4%) monofocales esféricas, de las cuales 44 tenían filtro UV+azul y 14 filtro UV. La totalidad de las LIO sin filtro azul eran esféricas. Todas las LIO tóricas disponían de filtro UV+azul.

En la figura 35 se representa la distribución de los diferentes modelos de LIO implantadas. La más empleada, con más de la mitad de los casos (53%), fue el modelo SN60WF (LIO con filtro UV+azul, Acrysof IQ). Los siguientes modelos más frecuentes correspondieron a las LIO MA30BA (19%) y la SA60AT (14%), ambas LIO con filtro UV

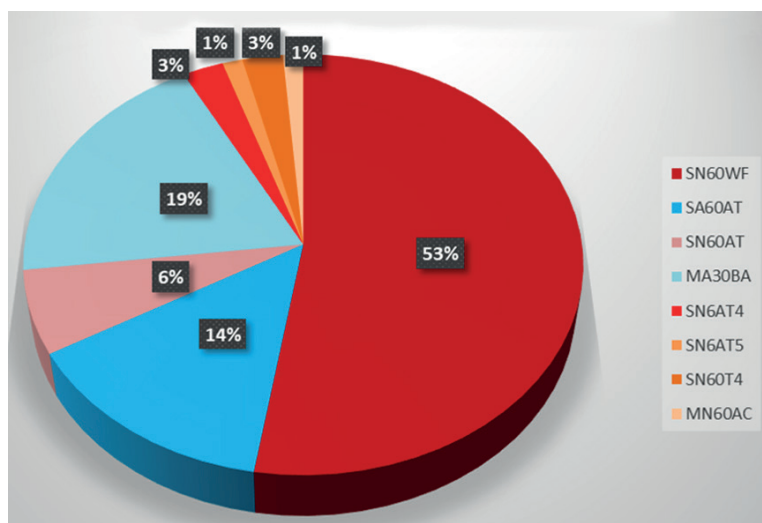


Figura 35: Distribución de las LIO implantadas en el estudio.

Únicamente se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la potencia de la LIO, siendo significativamente más elevada (prácticamente 5 D más) en el subgrupo de LIO con filtro UV ($p < 0,001$). En el subanálisis por subgrupos de gravedad de glaucoma no se evidenciaron estas diferencias.

4.4. Datos postoperatorios

El tiempo medio de seguimiento desde la cirugía hasta el análisis fue de $70,8 \pm 7,2$ meses (60-91), esto es, $5,9 \pm 0,6$ años (5,0-7,6). No se registró ninguna complicación postoperatoria que pudiera influir en el resultado del análisis.

Durante ese tiempo, 9 casos (11,5%) precisaron la realización de capsulotomía posterior con láser Nd:YAG.

Los 78 ojos estudiados (100%) tenían CV: 16 (20,5%) Humphrey SITA Standard 30-2 y 62 (79,5%) Humphrey SITA Standard 24-2. En el 76,3% de casos, el tipo de CV antes y después de la cirugía resultó ser el mismo. En 61 ojos (78,2%) se disponía de análisis mediante OCT del espesor de la CFNR, siendo la más realizada Cirrus: 27 casos (34,6%).

Parámetro	Total (N ojos: 78) (N pacientes: 59)		LIO con filtro UV+azul (N: 52; 67%) (N pacientes: 41; 72%)		LIO con filtro UV (N: 26; 33%) (N pacientes: 18; 32%)		p1	p2	p3	p4	p5
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.					
Nº fármacos hipotensores tópicos	1,7 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,4 ± 1,0 (0,0-3,0)	1,6 ± 0,7 (1,0-3,0)	1,4 ± 1,0 (0,0-3,0)	1,9 ± 1,1 (0,0-3,0)	1,9 ± 0,9 (1,0-3,0)	0,26 [†]	0,26 [†]	0,95 [†]	0,34 [†]	0,25 [†]
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	78 (100)	69 (88,5)	52 (100)	43 (82,7)	26 (100)	26 (100)	0,01[†]	<0,01[†]	0,93 [†]	0,12 [†]	0,58 [†]
0	0 (0)	9 (11,5)	0 (0)	9 (17,3)	0 (0)	0 (0)	0,01[†]	<0,01[†]	0,93 [†]	0,12 [†]	0,58 [†]
1	33 (42,3)	34 (43,6)	29 (55,8)	22 (42,3)	4 (15,4)	12 (46,2)	0,36 [†]	0,24 [†]	0,56 [†]	0,05 [†]	0,95 [†]
2	28 (35,9)	19 (24,4)	15 (28,8)	12 (23,1)	13 (50,0)	7 (26,9)	0,54 [†]	0,66 [†]	0,95 [†]	0,66 [†]	0,67 [†]
3	17 (21,8)	16 (20,5)	8 (15,4)	9 (17,3)	9 (34,6)	7 (26,9)	0,97 [†]	0,96 [†]	0,94 [†]	0,34 [†]	0,60 [†]
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	-
Nº casos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	-
Esfera (D)	-0,6 ± 2,3 (-5,0; 5,3)	-0,2 ± 0,4 (-1,3; 1,0)	-0,7 ± 2,3 (-5,0; 5,3)	-0,1 ± 0,4 (-1,3; 1,0)	0,2 ± 1,8 (-2,0; 3,5)	-0,5 ± 0,5 (-1,3; 0,0)	0,18*	0,09 [†]	0,47 [†]	0,53 [†]	0,04[†]
Cilindro (D)	-0,8 ± 0,5 (-2,5; 0,0)	-0,8 ± 0,5 (-2,0; 0,0)	-0,8 ± 0,6 (-2,5; 0,0)	-0,8 ± 0,5 (-2,0; 0,0)	-0,8 ± 0,4 (-1,3; -0,3)	-1,0 ± 0,6 (-2,0; -0,3)	0,48 [†]	0,77 [†]	0,16 [†]	0,99 [†]	0,42 [†]
AVsc (logMAR)	0,6 ± 0,4 (0,1-1,3)	0,2 ± 0,2 (0,1-0,7)	0,6 ± 0,4 (0,1-1,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,6 ± 0,4 (0,3-1,3)	0,2 ± 0,1 (0,1-0,5)	<0,001[†]	<0,001[†]	0,03[†]	0,93 [†]	0,26 [†]
AVcc (logMAR)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,7)	0,05 ± 0,07 (0,0-0,3)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,7)	0,05 ± 0,07 (0,0-0,3)	0,2 ± 0,1 (0,1-0,5)	0,08 ± 0,06 (0,0-0,2)	<0,001[†]	<0,001[†]	0,04[†]	0,99 [†]	0,19 [†]
PIO (mmHg)	14,8 ± 3,0 (10,0-26,0)	14,0 ± 2,1 (9,0-18,0)	14,6 ± 2,8 (10,0-20,0)	13,7 ± 2,0 (9,0-17,0)	15,9 ± 4,7 (12,0-26,0)	16,0 ± 1,5 (14,0-18,0)	0,03[†]	<0,01[†]	0,38 [†]	0,65 [†]	<0,01[†]
Estudio estructural											
Relación E/P	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,8 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,7 ± 0,1 (0,6-0,8)	0,8 ± 0,1 (0,7-0,9)	0,15 [†]	0,57 [†]	-	-	-
Espesor de la CFNR con OCT (µm)	70,0 ± 16,1 (40,6-110,3)	69,3 ± 11,8 (50,8-98,0)	70,0 ± 16,1 (40,6-110,3)	70,6 ± 11,7 (50,8-98,0)	-	57,6 ± 5,9 (53,6-64,3)	0,28 [†]	0,28 [†]	-	-	0,06 [†]
Parámetros campimétricos											
DM (dB)	-6,7 ± 5,2 (-1,5; -24,2)	-7,0 ± 5,1 (-1,6; -25,5)	-6,7 ± 5,1 (-2,2; -24,2)	-7,2 ± 5,4 (-1,6; -25,5)	-7,2 ± 6,2 (-1,5; -20,4)	-5,7 ± 3,1 (-2,1; -11,1)	0,15 [†]	0,07 [†]	0,69 [†]	0,75 [†]	0,61 [†]
VFI (%)	86,5 ± 17,5 (32,0-100,0)	83,8 ± 18,1 (23,0-100,0)	86,8 ± 16,6 (32,0-100,0)	83,2 ± 18,7 (23,0-100,0)	84,2 ± 25,6 (33,0-98,0)	89,3 ± 11,0 (69,0-99,0)	<0,01[†]	<0,001[†]	0,69 [†]	0,70 [†]	0,52 [†]
-: Dato no disponible. Marcados en amarillo se muestran los datos con p<0,05. Marcados en azul se muestran los datos con p< 0,01. p1: Total preop. vs Total postop. p2: LIO con filtro UV+azul preop. vs LIO con filtro UV+azul postop. p3: LIO con filtro UV preop. vs LIO con filtro UV postop. p4: LIO con filtro UV+azul preop. vs LIO con filtro UV preop. p5: LIO con filtro UV+azul postop. vs LIO con filtro UV postop. [†] U de Mann Whitney; † χ ² (Chi cuadrado); * Wilcoxon.											

Tabla 10: Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos grupos de LIO estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.)

Con relación a la cirugía de glaucoma, ningún caso precisó de la realización de un procedimiento filtrante o de ningún otro tipo durante el periodo de seguimiento.

La comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio en los distintos subgrupos de LIO y de gravedad de glaucoma estudiados, con respecto al preoperatorio, se muestran de forma pormenorizada en las tablas 10 y 11, respectivamente.

Parámetro	G. incipiente (N ojos: 50, 64,4%) (N pacientes: 38)		G. moderado (N: 18; 23,1%) (N pacientes: 14)		G. avanzado (N: 10; 12,5%) (N pacientes: 7)		p1	p2	p3
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.			
Nº fármacos hipotensores tópicos	1,5 ± 0,7 (1,0-3,0)	1,3 ± 9,9 (0,0-3,0)	1,7 ± 0,7 (1,0-3,0)	1,7 ± 1,2 (0,0-3,0)	2,3 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,7 ± 1,0 (0,0-3,0)	0,44 [†]	0,98 [†]	0,38 [†]
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	50 (100)	42 (84,0)	18 (100)	14 (77,8)	10 (100)	9 (90,0)	0,11 [†]	0,22 [†]	0,98 [†]
0	0 (0)	8 (15,8)	0 (0)	4 (22,2)	0 (0)	1 (10)	0,11 [†]	0,22 [†]	0,98 [†]
1	31 (62,2)	26 (52,6)	8 (43,5)	4 (22,2)	2 (20,0)	1 (10)	0,64 [†]	0,42 [†]	0,94 [†]
2	12 (24,3)	9 (18,4)	8 (43,5)	4 (22,2)	4 (40,0)	7 (70)	0,78 [†]	0,42 [†]	0,95 [†]
3	7 (13,5)	7 (13,2)	2 (13)	6 (33,3)	4 (40,0)	1 (10)	0,97 [†]	0,39 [†]	0,55 [†]
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Nº casos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Esfera (D)	-0,9 ± 2,1 (-4,5; 2,0)	-0,2 ± 0,4 (-1,0; 0,8)	-0,4 ± 2,0 (-4,5; 3,5)	-0,1 ± 0,6 (-1,3; 1,0)	1,4 ± 2,6 (-1,3; 5,3)	-0,3 ± 0,5 (-1,0; 0,0)	0,04[†]	0,58 [†]	0,11 [†]
Cilindro (D)	-0,9 ± 0,5 (-2,5; 0,0)	-0,8 ± 0,5 (-2,0; 0,0)	-0,7 ± 0,4 (-1,5; 0,0)	-0,8 ± 0,6 (-2,0; 0,0)	-0,3 ± 0,4 (-1,0; -0,0)	-0,6 ± 0,5 (-1,5; -0,0)	0,50 [†]	0,30 [†]	0,12 [†]
AVsc (logMAR)	0,7 ± 0,3 (0,2-1,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,4 ± 0,4 (0,1-1,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,5)	0,8 ± 0,4 (0,3-1,3)	0,2 ± 0,1 (0,1-0,3)	<0,001	0,03	0,02
AVcc (logMAR)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,5)	0,06 ± 0,07 (0,0-0,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,01 ± 0,04 (0,0-0,1)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,4)	0,08 ± 0,09 (0,0-0,2)	<0,001	<0,001	0,125
PIO (mmHg)	15,0 ± 3,2 (10,0-26,0)	14,4 ± 1,7 (11,0-17,0)	13,8 ± 2,0 (10,0-17,0)	13,0 ± 2,8 (9,0-18,0)	15,4 ± 4,1 (11,0-20,0)	13,9 ± 1,9 (11,0-16,0)	0,18 [†]	0,31 [†]	0,22 [†]
Estudio estructural									
Relación E/P	0,7 ± 0,1 (0,3-0,8)	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,5 ± 0,1 (0,3-0,6)	0,8 ± 0,1 (0,6-0,9)	0,9 ± 0,0 (0,8-0,9)	0,9 ± 0,0 (0,8-0,9)	0,30 [†]	-	-
Espesor de la CFNR con OCT (µm)	75,4 ± 17,8 (40,6-110,3)	73,5 ± 12,0 (53,6-98,0)	60,4 ± 4,3 (55,9-64,9)	60,2 ± 6,4 (51,0-70,0)	56,3 ± 2,9 (50,3-59,6)	64,0 ± 9,9 (50,8-73,9)	0,30 [†]	0,50 [†]	-
Parámetros campimétricos									
DM (dB)	-3,9 ± 1,2 (-1,5; -5,8)	-4,7 ± 2,5 (-13,1; -1,6)	-8,8 ± 1,6 (-6,4; -10,9)	-8,6 ± 2,8 (-3,8; -12,9)	-18,4 ± 4,9 (-12,3; -24,2)	-16,4 ± 7,5 (-7,0; -25,5)	0,02[†]	0,86 [†]	0,47 [†]
VFI (%)	95,1 ± 3,7 (84,0-100,0)	92,2 ± 9,0 (54,0-100,0)	81,6 ± 10,0 (63,0-96,0)	76,2 ± 11,5 (57,0-88,0)	47,6 ± 17,2 (32,0-75,0)	52,7 ± 25,5 (23,0-90,0)	0,01[†]	0,02[†]	0,94 [†]
-: Dato no disponible. Marcados en amarillo se muestran los datos con p<0,05. Marcados en azul se muestran los datos con p<0,01. p1: G. incipiente preop. vs G. incipiente postop. p2: G. moderado preop. vs G. moderado postop. p3: G. avanzado preop. vs G. avanzado postop. * ANOVA; † WILCOXON; ‡ χ ² (Chi cuadrado).									

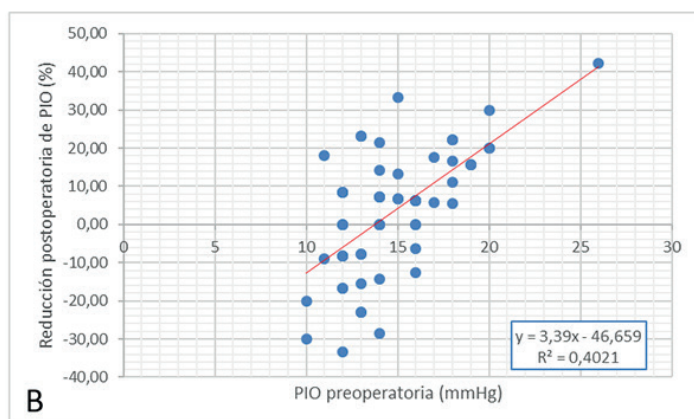
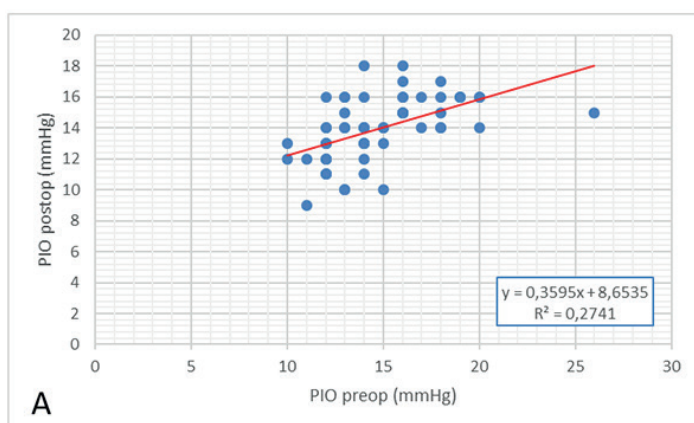
Tabla 11: Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos subgrupos de glaucoma estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.)

4.4.1. Presión intraocular

Presión intraocular por grupos de lente intraocular

Los valores numéricos de PIO en el preoperatorio se encontraban entre 14,6 mmHg (LIO filtro UV+azul) y 15,9 mmHg (LIO filtro UV). Las cifras en el postoperatorio fueron muy similares a las obtenidas antes de la cirugía de catarata, tanto en la muestra global como en los dos subgrupos de LIO. Sin embargo, sí se apreciaron reducciones significativas de 0,8 mmHg ($p=0,03$) y de 0,9 mmHg ($p<0,01$) en la muestra total y en el subgrupo de LIO con filtro UV+azul, respectivamente. Las diferencias no fueron significativas en el subgrupo de LIO con filtro UV, en el que la PIO experimentó un incremento de 0,1 mmHg ($p=0,38$).

En general, se encontró una asociación lineal entre las medidas de PIO preoperatoria y postoperatoria (Figura 36A), siguiendo una correlación suave ($R^2=0,27$). A mayor PIO preoperatoria, le correspondía también una mayor PIO postoperatoria, siendo esta cifra menor y manteniendo los mismos rangos de reducción. En algún caso aislado se vio elevación de PIO a los 5 años tras la cirugía. La reducción porcentual se refleja de forma más específica en la figura 36B, la cual muestra la reducción porcentual de PIO en el postopera-



Figuras 36A y 36B: Variación de la PIO postoperatoria en función a la PIO intraoperatoria. 36A, en mm Hg y 36B en porcentaje.

torio, con una correlación moderada ($R^2=0,40$), de tal manera que a mayor PIO preoperatoria, mayor porcentaje de reducción en dicha cifra. Numéricamente, el descenso proporcional de PIO calculado fue del 6% en LIO con filtro UV+azul, mientras que en el caso de LIO con filtro UV se incrementó un 0,6%.

Presión intraocular por grupos de gravedad de glaucoma

Los valores numéricos de PIO en el preoperatorio se encontraban entre 13,8 mmHg (glaucomas moderados) y 15,4 mmHg (glaucomas avanzados).

Las cifras de PIO en el postoperatorio fueron muy similares a las obtenidas antes de la cirugía de catarata en los tres subgrupos analizados. Se observaron reducciones no significativas de 0,6 mmHg ($p=0,18$), 0,8 mmHg ($p<0,31$), y 1,5 mmHg ($p<0,22$) en glaucomas iniciales, moderados y avanzados, respectivamente. Porcentualmente, el descenso de PIO calculado fue del 4% en glaucomas incipientes, del 5,3% en glaucomas moderados, y del 10% en glaucomas avanzados.

4.4.2. Tratamiento hipotensor

Tratamiento hipotensor por grupos de lente intraocular

En la mencionada tabla 10 también se muestran de forma muy detallada los casos que estaban bajo tratamiento hipotensor tópico, así como la distribución de los mismos por número de principios activos empleados para controlar la PIO. En general, se aprecia una reducción en todos los apartados y subgrupos, salvo en el de LIO con filtro UV donde estas variables permanecieron estables.

Preoperatoriamente, los sujetos de la muestra estaban tratados con entre 1 y 3 principios activos, no encontrándose ningún caso libre de terapia ni tampoco en tratamiento máximo. Tras la cirugía de catarata, se identificaron reducciones no significativas de 0,3 ($p=0,26$) y de 0,2 fármacos ($p=0,26$) en la muestra total y en el subgrupo de LIO con filtro UV+azul, respectivamente. Además, en estos dos mismos grupos se redujo significativamente el total de casos que necesitaban tratamiento (11,5% menos en la muestra global, $p=0,01$; 17,3% menos en el subgrupo de LIO con filtro UV+azul, $p<0,01$), a expensas de un incremento igualmente significativo en el número de casos que quedaron libres de terapia hipotensora (11,5% más en la muestra global, $p=0,01$; 17,3% más en el subgrupo de LIO con filtro UV+azul, $p<0,01$).

En la muestra total, un 25% de ojos mantuvo el mismo tratamiento, un 48% de ojos redujeron el número de principios activos empleados (32% uno menos, 14% dos menos y 2% tres menos), y un 27% requirió más terapia para controlar su PIO (19% un fármaco adicional y 8% dos más). Ningún caso requirió tratamiento con acetazolamida vía oral en todo el periodo de seguimiento.

Tratamiento hipotensor por grupos de gravedad de glaucoma

En el análisis pormenorizado de los fármacos atendiendo a los subgrupos de gravedad de glaucoma se apreció en general una reducción en todos los apartados y subgrupos, salvo en el de LIO con filtro UV donde estas variables permanecieron estables (Tabla 11).

Preoperatoriamente, los sujetos de los tres subgrupos estaban tratados con entre 1 y 3 principios activos, no encontrándose ningún caso libre de terapia ni tampoco en tratamiento máximo. Tras la cirugía de catarata, se identificaron reducciones no significativas de 0,2 ($p=0,4$) y de 0,6 fármacos ($p=0,38$) en glaucomas incipientes y en avanzados, respectivamente. Los glaucomas moderados se mantuvieron estables (1,7 fármacos, $p=0,98$). Además, en los tres subgrupos se redujo (no significativamente) el total de casos que necesitaban tratamiento (16% menos en glaucomas iniciales, $p=0,11$; 22,2% menos en moderados, $p=0,22$; y 10% menos en avanzados, $p=0,98$), a expensas de un incremento igualmente no significativo en el número de casos que quedaron libres de terapia hipotensora (15,8% más en glaucomas iniciales, $p=0,11$; 22,2% más en moderados, $p=0,22$; y 10% más en avanzados, $p=0,98$). Ningún caso requirió tratamiento con acetazolamida vía oral en todo el periodo de seguimiento.

4.4.3. Pruebas funcionales

Desviación media

Valores

No se identificaron diferencias preoperatorias significativas en esta variable entre los dos grupos de LIO implantados: -6,7 dB en LIO con filtro UV+azul y -7,2 dB en LIO con filtro UV ($p=0,75$).

Esta variable se negativizó más en el postoperatorio de la muestra total (-7,0 dB) y del subgrupo de LIO con filtro UV+azul (-7,2 dB), pero se incrementó

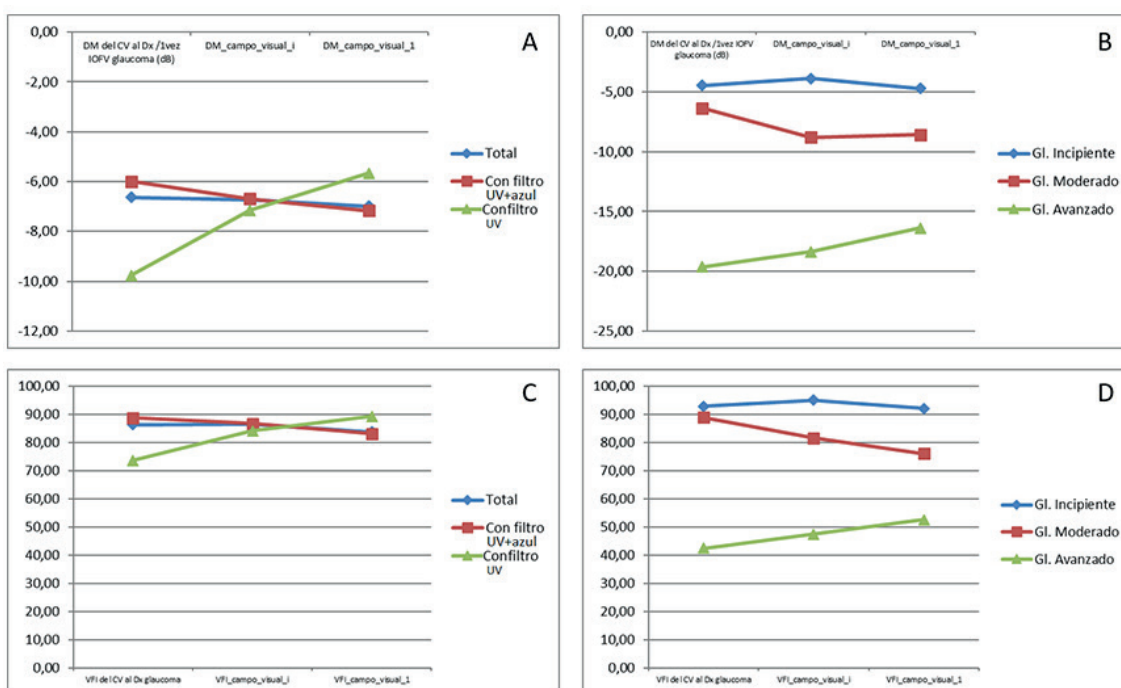
en el caso de las LIO con filtro UV (-5,7 dB) (Figura 37A), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con los valores preoperatorios ($p=0,15$; $p=0,07$; $p=0,69$, respectivamente).

En el subestudio basado en los grupos de gravedad de glaucoma, se obtuvieron los siguientes valores preoperatorios para este parámetro: -3,9 dB en glaucomas leves, -8,8 dB en glaucomas moderados, y -18,4 dB en glaucomas avanzados. Esta variable se negativizó más en el postoperatorio de los glaucomas leves (-4,7 dB), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). Por el contrario, en los otros dos subgrupos la DM se incrementó de manera no significativa: -8,6 dB en glaucomas moderados ($p=0,86$), y -16,4 dB en glaucomas avanzados ($p=0,47$) (Figura 37B).

Progresión

La tasa de progresión campimétrica en la muestra total tras la cirugía de catarata fue $-0,3 \pm 2,7$ dB en 5 años, esto es, una reducción de DM de 0,06 dB/año. (Tabla 12)

En el subgrupo LIO con filtro UV+azul, dicha tasa fue $-0,5 \pm 2,4$ dB en 5 años, es decir, una reducción de DM de 0,1 dB/año. En el subgrupo LIO con filtro UV, la tasa de progresión de DM resultó positiva: $+1,5 \pm 4,0$ dB en 5 años, lo que implica una mejora de 0,3 dB/año.



Figuras 37A, 37B, 37C y 37D: Variación de la DM del CV. 37A en función al tipo de LIO, 37B en función a la gravedad del glaucoma. Variación del VFI del CV 37C en función al tipo de LIO, 37D en función a la gravedad del glaucoma.

Grupo de estudio	Tasa de progresión entre primera visita y cirugía de catarata (dB/año)	Tasa de progresión entre cirugía de catarata y final del seguimiento (dB/año)
Muestra total	-0,4	-0,1
LIO con filtro UV+azul	-0,4	-0,1
LIO con filtro UV	+0,1	+0,3
Glaucoma incipiente	-0,2	-0,2
Glaucoma moderado	-0,7	+0,04
Glaucoma avanzado	-0,9	+0,4

Tabla 12: Tasas de progresión de DM entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio

Atendiendo al análisis por subgrupos de gravedad del glaucoma, se hallaron las siguientes tasas de progresión: -0,2 dB/año en glaucomas leves, +0,04 dB/año en glaucomas moderados, y +0,4 dB/año en glaucomas avanzados.

La figura 37A incorpora los valores de DM obtenidos en la primera visita, con el objeto de disponer de una visión global de la evolución a largo plazo de esta variable. De esta forma, se puede apreciar cómo los resultados en la muestra total, las LIO con filtro UV+azul, los glaucomas leves y los glaucomas moderados siguieron un curso paralelo y prácticamente estable. Por el contrario, los grupos LIO con filtro UV y glaucoma avanzado mostraron una tendencia ascendente en este parámetro con el tiempo (menos negativo, menor gravedad del daño).

En esta misma línea, la figura 37B muestra las tasas de progresión entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio. El subgrupo que presentó menores diferencias entre valores fue el glaucoma incipiente y el de mayores fue el glaucoma avanzado, que mostró un evidente cambio de tendencia.

VFI

Valores

No se identificaron diferencias preoperatorias significativas en esta variable entre los dos grupos de LIO implantados: 86,8% en LIO con filtro UV+azul y 84,2% en LIO con filtro UV ($p=0,70$). Los valores de esta variable se redujeron significativamente en el postoperatorio de la muestra total (83,8%; $p<0,01$) y del subgrupo de LIO con filtro UV+azul (83,2%; $p<0,001$). Sin embargo, se incrementó en el caso de las LIO con filtro UV (89,3%; $p=0,69$) (Figura 37C).

En el estudio pormenorizado basado en los grupos de gravedad de glaucoma, se obtuvieron los siguientes valores preoperatorios para este parámetro: 95,1% en glaucomas leves, 81,6% en glaucomas moderados, y 47,6% en glaucomas avanzados. Estos valores se redujeron significativamente en el postoperatorio de los glaucomas incipientes (92,2%; $p=0,01$) y de los glaucomas moderados (76,2%; $p=0,02$). Sin embargo, se incrementó, de forma no significativa, en el caso de los glaucomas avanzados (52,7%; $p=0,94$) (Figura 37D).

Progresión

De forma similar al cálculo de progresión llevado a cabo con DM, se efectuó un análisis para VFI (Tabla 13). La tasa de progresión en la muestra total tras la cirugía de catarata fue -0,24%/año. En el subgrupo LIO con filtro UV+azul, dicha tasa fue -0,4%/año. Finalmente, en el subgrupo LIO con filtro UV la tasa de progresión de VFI resultó positiva: +0,84%/año.

Grupo de estudio	Tasa de progresión entre primera visita y cirugía de catarata (%/año)	Tasa de progresión entre cirugía de catarata y final del seguimiento (%/año)
Muestra total	+4,3	-0,2
LIO con filtro UV+azul	+4,6	-0,4
LIO con filtro UV	+1,0	+0,8
Glaucoma incipiente	+5,5	-0,6
Glaucoma moderado	+2,0	+0,2
Glaucoma avanzado	+2,9	+1,0

Tabla 13: Tasas de progresión de VFI entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio

Atendiendo al análisis por subgrupos de gravedad del glaucoma, se hallaron las siguientes tasas de progresión: -0,6%/año en glaucomas leves, +0,2%/año en glaucomas moderados, y +1,0%/año en glaucomas avanzados.

Las figuras 37C y 37D incorporan los valores de VFI obtenidos en la primera visita, con el objeto de disponer de una visión global de la evolución a largo plazo de esta variable. De esta forma, se puede apreciar cómo los resultados en la muestra total, y en los glaucomas leves siguieron un curso paralelo y prácticamente estable. Los casos con implante de LIO con filtro UV+azul, y los glaucomas moderados tendieron a una reducción de VFI. Por el contrario, los grupos LIO con filtro UV y glaucoma avanzado mostraron una tendencia ascendente en este parámetro con el tiempo (mayor porcentaje, menor gravedad del daño).

En una aproximación similar, se muestran las tasas de progresión de VFI entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio. El subgrupo que presentó menores diferencias entre valores fue LIO con filtro UV y el de mayores fue el glaucoma incipiente, en el que se observó una clara modificación de tendencia. Los grupos LIO con filtro UV+azul y glaucoma incipiente mostraron valores negativos en la diferencia de VFI en el periodo de tiempo desde la cirugía, indicando posible aumento en la gravedad del daño campimétrico. El fenómeno contrario se apreció en los casos con LIO de filtro UV y los glaucomas avanzados.

4.4.4. Pruebas estructurales

Análisis del espesor de la CFNR mediante OCT

Valores

El espesor global de la CFNR preoperatoria en la muestra global osciló entre 40 y 110 μm , con una media de 70 μm . Dentro de los subgrupos de LIO, el valor medio más reducido se obtuvo en el postoperatorio de la LIO con filtro UV (57,6 μm).

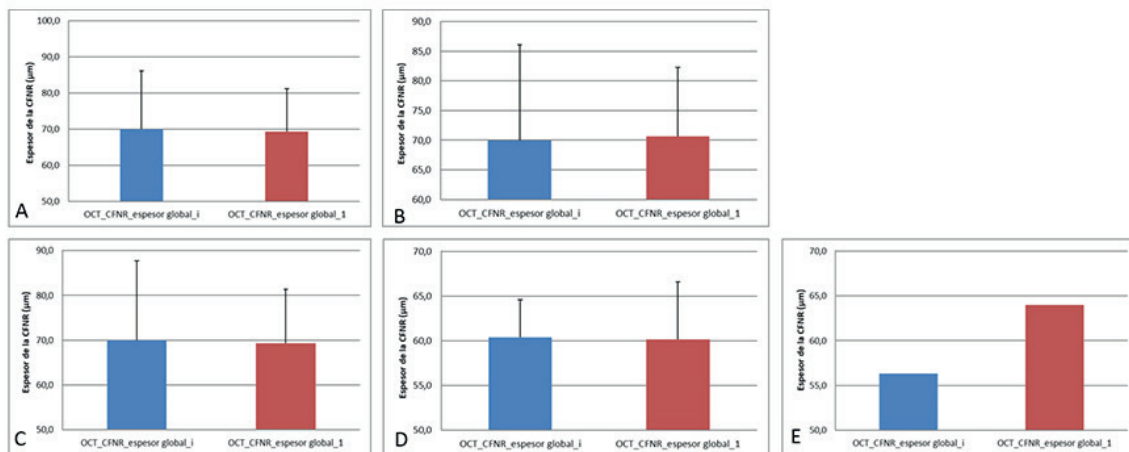
En el análisis por gravedad de glaucoma, el valor más reducido se halló en el preoperatorio de glaucomas avanzados (50,3 μm), siendo 75 μm en glaucomas leves y 60 μm en moderados.

Progresión

La ausencia de este dato en alguno de los subgrupos de LIO analizados no permitió llevar a cabo la comparación estadística de medias entre el preoperatorio y el postoperatorio. Un fenómeno similar ocurrió también en la clasificación por estadios de gravedad de glaucoma. En los que sí se pudo comparar, por ejemplo, en la muestra global (Figura 38A), la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,28$).

El subgrupo de LIO con filtro UV+azul (Figura 38B) se mantuvo estable ($p=0,28$), y en el subgrupo de LIO con filtro UV no fue posible la comparación.

Todos los grupos de gravedad glaucoma experimentaron una muy leve reducción de espesor de CFNR, 1,9 μm en glaucomas leves ($p=0,30$) y 0,2 μm ($p=0,50$) en glaucomas moderados, pero se elevó 7,7 μm en los glaucomas avanzados (p no disponible). (Figura 38C-E)



Figuras 38A, 38B, 38C, 38D y 38E: Variación de la CFNR en función de tipo de LIO y gravedad de glaucoma, 38A en la muestra total, 38B en el grupo de LIO filtro UV+azul, 38C en el grupo leves, 38D en el grupo de glaucomas moderados, 38E en el grupo de glaucomas avanzados.

Análisis de la excavación papilar

Preoperatoriamente, un 42,4% de casos no tenían retinografía. Los resultados de la revisión retrospectiva de historias clínicas en búsqueda de esta variable se muestran en la tabla 14. Cuando se identificó un valor numérico de relación E/P los valores oscilaron entre 0,3 y 0,9 en la muestra global y en los subgrupos de glaucoma: 0,7 en glaucomas leves, 0,5 en glaucomas moderados, y 0,9 en glaucomas avanzados. La ausencia de este dato en alguno de los subgrupos de LIO analizados no permitió llevar a cabo la comparación estadística de medias. Un fenómeno similar ocurrió también en la clasificación por estadios de gravedad de glaucoma.

Resultado	Preoperatorio	Postoperatorio
Valor numérico disponible	25 (32,2%)	33 (42,4%)
Descripción cualitativa (“aumentada de tamaño”)	17 (22,0%)	12 (15,3%)
Resto: no existía valor ni descripción	36 (45,8)	33 (42,4)

Tabla 14: Resultados de la revisión retrospectiva de historias clínicas para identificar el valor de la relación diámetro excavación/diámetro papila óptica (E/P)

En el postoperatorio, el porcentaje de casos sin retinografía se redujo casi a la mitad (23,7%) y aumentó la proporción de casos en los que sí se disponía de valor numérico (incremento del 10,2%).

4.4.5. Agudeza visual y refracción

Agudeza Visual

Preoperatoriamente, no se hallaron diferencias en los subgrupos estudiados en cuanto a AV. La AVsc mejoró significativamente tras la cirugía, pasando de 0,6 a 0,2 logMAR en la muestra global, en las LIO con filtro UV+azul y en las LIO con filtro UV ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,03$; respectivamente). La AVcc también experimentó mejoría, pasando de 0,2 a aproximadamente 0,05 logMAR en la muestra global, en las LIO con filtro UV+azul y en las LIO con filtro UV ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,04$; respectivamente). El índice de eficacia en la muestra total fue 1,17 y el índice de seguridad 1,50.

Refracción

Preoperatoriamente, no se hallaron diferencias en los subgrupos de LIO estudiados en cuanto a defecto refractivo esférico o cilíndrico. Existía una mayor tendencia a la miopía en el grupo de LIO con filtro UV+azul, sin ser este hecho significativo ($p = 0,53$). Solo se vio una diferencia postoperatoria significativa a este nivel entre los dos tipos de LIO estudiados: se encontró mayor graduación residual (defecto esférico) en el grupo de LIO con filtro UV ($p = 0,04$).

Los subgrupos de glaucoma también resultaron homogéneos en cuanto a los defectos refractivos esférico y cilíndrico preoperatorios. Postoperatoriamente, la única comparación significativa fue la graduación esférica dentro del subgrupo de glaucomas incipientes, que pasó de -0,90 D a -0,20 D ($p = 0,04$).

5. DISCUSIÓN

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, dotado de un protocolo de estudio diseñado de forma sistemática. A pesar de los sesgos que se atribuyen a este tipo de estudios, los autores consideran que el presente trabajo es riguroso y consigue analizar de forma fiable lo que se pretendía.

5.2. Características de la muestra

No se llevó a cabo ningún cálculo previo de tamaño muestral. Se decidió incorporar rigurosamente de forma sucesiva aquellos casos encontrados que cumplieran los criterios de inclusión.

Tras una minuciosa búsqueda bibliográfica no se han hallado trabajos similares al presente. Incluso la literatura disponible acerca de las LIO monofocales en glaucoma es limitada. Existe un estudio de Farid et al. que compara dos tipos de LIO en 37 sujetos con glaucoma²⁷². Sobre gravedad de los pacientes con glaucoma, hay un trabajo interesante de Kamath que incluía 51 sujetos sospechosos de glaucoma y 66 pacientes diagnosticados²¹¹. Por lo tanto, el tamaño muestral del presente estudio (con 78 ojos) era similar, o incluso superior, al de los trabajos mencionados.

En el presente estudio solo fueron incluidos pacientes con GPAA, para así obtener unos datos menos influenciados por el comportamiento de otros tipos de glaucoma en cuanto a la progresión. Se descartaron los pacientes con cierre angular o sospecha de cualquier forma de glaucoma secundario dado que en esos tipos de pacientes la evolución de la enfermedad puede seguir un curso diferente.

La edad media en el mencionado estudio de Kamath fue 74 años (rango: 48-87), es decir, bastante similar a la presente (70,6 años). En las investigaciones de Rodrigues y Poley, se habla de que los pacientes con glaucoma se operaron de cataratas entre 68 y 78 años aproximadamente²¹¹.

Estas edades no distan mucho de las edades publicadas para la cirugía de catarata en individuos sin glaucoma: entre 60 y 90 años, según Chang et al.²⁷³, y entre 66 y 75 años de acuerdo a un metanálisis que revisó 889 pacientes con cataratas seniles no refractivas¹⁷⁴.

Muchos trabajos sobre neuroprotección en particular^{147,274} podrían requerir periodos de seguimiento prolongados hasta que se pudieran identificar cambios significativos. Se trata de nuevas vías de abordaje, de mecanismos fisiopatológicos lentos que tardan bastante tiempo en manifestar cambios, o bien tratamientos que actúan a través de rutas que muestran variaciones más despacio. Por este motivo se estableció el punto de análisis para este estudio en un mínimo de 5 años tras el implante de la LIO.

La mayoría de estudios prospectivos de glaucoma que emplean variables campimétricas como sus parámetros finales para extraer conclusiones presentan seguimientos de entre 2 y 3 años^{275,276}. Por un lado, algunos estudios

derivados de ensayos clínicos relevantes en glaucoma, como el “Advanced Glaucoma Intervention Study”, llegan a 7 años de seguimiento²⁷⁷.

La progresión campimétrica en el “Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study” se evaluó a los 8 años²⁷⁸. Sin embargo, en el “Treatment of Advanced Glaucoma Study” se decidió marcar el examen post-intervención tan solo a los 2 años²⁷⁹, y un reciente estudio de análisis de CV en estrategias farmacológicas de neuroprotección²⁸⁰ harán el corte a los tres años de seguimiento (aún en fase de reclutamiento). Por consiguiente, el periodo de seguimiento escogido se encuentra en un punto intermedio bastante razonable.

Otro argumento a favor del tiempo de seguimiento escogido al diseñar el estudio fue que no se perdiera tamaño muestral, ya que un posible aumento del número de años tras la cirugía con determinadas LIO podría haber supuesto un criterio de inclusión más restrictivo, perdiendo sujetos/ojos de la muestra.

Se analizó el período temporal descrito (2001-2014) debido a la secuencia en la evolución del diseño de las LIO. Todas las LIO con filtro UV fueron implantadas con anterioridad al año 2005, ya que en ese mismo año aparecieron en el mercado las LIO de Alcon esféricas con filtro UV+azul, y se empezaron a implantar en el IOFV en julio de 2005. Las LIO asféricas (tienen todas filtro UV+azul) aparecieron en enero del 2007. Por lo tanto, entre 2005 y 2014 todas las LIO analizadas tenían filtro UV+azul, ya que eran las que sistemáticamente se decidió implantar en estos pacientes por considerar que podrían disponer de una protección adicional.

En cuanto a la diferenciación por subgrupos de gravedad del glaucoma, se siguieron los criterios de Hodapp referentes al defecto en la sensibilidad campimétrica⁵⁸. Esta clasificación se encuentra ampliamente avalada por la literatura científica²⁸¹. Como se desarrollará a continuación, los subgrupos resultaron comparables entre sí, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a género, edad ni lateralidad. Estos grupos tuvieron un tamaño muestral no demasiado elevado y mostraron una constitución algo asimétrica entre ellos: había el doble de glaucomas moderados que de avanzados, y casi el triple de leves que de moderados.

Se podría haber incluido un grupo control de pacientes sanos operados de catarata sin glaucoma y ver cómo evolucionaba el CV en el mismo periodo de seguimiento, para comparar cómo las diversas LIO filtran o no y su influencia en el CV sin patología. Habría sido útil en la comparación. Sin embargo, no era muy factible a efectos prácticos, ya que no se suelen hacer CV de rutina en la práctica clínica real diaria a sujetos sin patología específica que requiera

este estudio (retina, nervio óptico, neuro-oftalmología, etc.). Pretender buscar retrospectivamente pacientes sanos operados con CV preoperatorio y 5 años postoperatorio no era tarea fácil, y menos sencillo conseguir un tamaño muestral de grupo comparable al de glaucoma. Podría ser interesante para un teórico estudio prospectivo.

Entre los criterios de inclusión cabe destacar que el defecto de refracción debía ser menor a $-6,00$ D esféricas, ya que la miopía elevada se asocia a un aumento de la longitud axial la cual genera un cambio de amplificación. De tal forma que un cambio de la longitud axial de ± 1 mm supone una amplificación de 5%, significando esto que en pacientes con una longitud axial mayor los puntos del CV están más separados unos de otros, pudiéndose producir alteraciones entre los diferentes puntos del CV y la parte del nervio óptico que se relaciona con cada punto²⁸². También se sabe que alteraciones retinianas crónicas asociadas a la miopía elevada pueden simular defectos campimétricos no necesariamente debidos a daño glaucomatoso^{283,284}. De hecho, se cree que hasta un 16% de los defectos campimétricos en miopes magños jóvenes podrían simular escotomas glaucomatosos clásicos²⁸⁵.

Resumen:

Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a las variables analizadas.

El tamaño muestral fue similar al de estudios parecidos previos.

5.3. Pruebas diagnósticas

5.3.1. Pruebas funcionales: Campimetría

El procedimiento más generalizado para la estimación del daño funcional glaucomatoso es el estudio del CV con fondo y estímulo blancos (blanco-blanco), que se viene realizando por procedimientos automáticos desde hace más de un cuarto de siglo. Por ello se estableció como “gold standard”^{286,287}.

La elevada capacidad diagnóstica de la perimetría, su correlación con la fisiopatología de la enfermedad, su disponibilidad en el centro de estudio y la posibilidad de medida de progresión conllevaron que esta prueba complementaria fuera escogida como de referencia para el análisis funcional del daño glaucomatoso en este trabajo, y se le concedió la categoría de criterio de inclusión imprescindible del mismo.

El campímetro Humphrey es el más empleado en todo el mundo^{288,289} y es el que ha estado disponible en el IOFV en todos los momentos de análisis del presente estudio.

Los parámetros perimétricos escogidos en este trabajo fueron DM y VFI. La DM es el indicador campimétrico más empleado, aporta información directa de la gravedad del daño glaucomatoso y permitió la clasificación de la muestra en subgrupos de forma sencilla⁵⁸. El VFI cuantifica de forma muy establecida el CV que presenta un paciente. Además, los resultados de VFI están en general menos interferidos por la presencia de catarata que los de DM por lo que se pensó que podía aportar un importante valor en el seguimiento de los pacientes de la muestra.

Un aspecto siempre importante en los estudios de investigación que incluyen CV es el apartado de la fiabilidad campimétrica. Durante el diseño del presente trabajo, esta faceta se tuvo muy en cuenta, especialmente al tratarse de un estudio retrospectivo donde interesaba reducir al máximo la introducción de sesgos adicionales de selección.

Para ello, se siguieron dos estrategias. Por un lado, seleccionar aquellos casos que presentaban alteraciones campimétricas glaucomatosas reproducibles en al menos dos CV consecutivos, reduciendo la variabilidad inicial y la influencia del llamado “efecto aprendizaje”²⁹⁰. De esta manera, se aumentaba la seguridad de que los pacientes seleccionados estaban afectados de la patología. En segundo lugar, se escogieron criterios de fiabilidad restrictivos (máximo de 15% para falsos positivos y negativos), tratando de incrementar el rigor en la selección de casos y aportar robustez a los análisis sucesivos. Se ha establecido que los porcentajes máximos de los valores de fiabilidad para poder considerar un CV como fiable son del 20% para las pérdidas de fijación y del 33% para los falsos positivos y los falsos negativos²⁹¹. La información aportada por el propio manual de usuario del campímetro Humphrey, así como en diversos trabajos de publicación hablan de un 10-15%, lo cual concuerda con las pautas escogidas en este diseño²⁹².

Durante la década de 2010 y de ahí en adelante el predominio en la realización de CV 24-2 fue patente, y se convirtió en la prueba de primera elección en los pacientes con glaucoma en el IOFV. Esto se vio reflejado en la distribución del tipo de CV realizado en el momento del análisis postoperatorio (seguimiento): el 79,5% eran 24-2 y tan solo un 20,5% eran 30-2.

En un 23,7% de casos el tipo de CV realizado tras la cirugía fue diferente al realizado antes de la misma, predominando el 24-2 en el análisis postope-

ratorio (79,5%). Esta observación no representó un obstáculo para el análisis de progresión, ya que los parámetros perimétricos empleados (DM y VFI) son los mismos e intercambiables, independientemente de los grados explorados. De hecho, algunos “softwares” de progresión, como el análisis GPA™ (“Guided Progression Analysis”) de Humphrey, incluye ambos tipos de CV en su proceso de cálculo. La única diferencia entre las pruebas 30-2 y 24-2 de Humphrey es la mayor extensión en grados en el 30-2 hacia los sectores superior, temporal e inferior, concretamente 6º más.

Cada vez con más frecuencia salen a la luz interesantes trabajos en los que se propone la prueba 10-2 como herramienta para el diagnóstico precoz de glaucoma²⁹³. Sin embargo, las pruebas 30-2 y 24-2 siguen siendo las más ampliamente empleadas para la detección y estudio del seguimiento del glaucoma⁵³, por lo que fueron las seleccionadas en el presente trabajo.

5.3.2. Pruebas estructurales

Análisis del espesor de la CFNR mediante OCT

La elevada sensibilidad y especificidad de esta tecnología para detectar y hacer el seguimiento del glaucoma justificaron su elección como prueba complementaria para determinar la progresión estructural en el presente trabajo. El hecho de que se descartaran los análisis que no cumplían los requisitos mínimos de calidad de señal mejoró la fiabilidad de la selección.

El aumento del uso de OCT Cirrus en detrimento de Stratus podría explicarse por la evolución de los equipos de OCT, desde los modelos iniciales de dominio temporal a los actuales de dominio espectral. Además, la utilización de OCT como herramienta diagnóstica para glaucoma está más establecida en la actualidad, siendo criterio diagnóstico reconocido ya por las guías internacionales²³. Es entendible, por tanto, que antes de 2001 existieran pocos casos de OCT en pacientes con glaucoma.

No obstante, Stratus se adquirió en el IOFV en el año 2003, y las LIO con filtro UV+azul se empezaron a implantar en el año 2005. Por lo tanto, hubo un periodo de dos años durante los cuales los pacientes que se operaban de cataratas únicamente podían haberse implantado una LIO con filtro UV, pudiendo haber sido evaluados preoperatoriamente mediante el dispositivo Stratus. Sin embargo, según la base de datos, ningún caso del grupo de LIO con filtro UV tenía OCT de CFNR preoperatoria disponible. Posibles explicacio-

nes de este hecho podrían ser la reducida implantación en aquellos años del análisis de CFNR mediante OCT en el estudio del glaucoma, o bien el escaso acceso al dispositivo (elevado volumen de pacientes y un solo aparato de exploración).

En cualquier caso, al no ser considerada la existencia de análisis mediante OCT un criterio de inclusión fijado previamente en el reclutamiento de historias clínicas, la ausencia de disponibilidad en algunos casos no constituye un sesgo de selección del estudio.

La decisión de escoger el espesor global de CFNR como parámetro principal del estudio estructural fue que es el más fácilmente comparable a lo largo del tiempo, teniendo siempre en cuenta que los resultados de diferentes dispositivos no son superponibles²⁹⁴⁻²⁹⁶. Un estudio por sectores de espesor de CFNR podría haber supuesto mayor limitación ya que la distribución de dichos sectores es muy diferente entre dispositivos (por ejemplo, Cirrus tiene 12 sectores horarios, mientras que Optovue presenta 8), dificultando las comparaciones preoperatorias y postoperatorias.

No se incluyó el estudio del espesor de la capa/complejo de células ganglionares a nivel macular²⁹⁷ (que informa de daño glaucomatoso precoz) ya que en las fechas en las que se llevaron a cabo muchas de las cirugías no se había desarrollado aún esta modalidad de análisis.

Análisis de la excavación papilar

La determinación de la relación E/P es uno de los parámetros más empleados dentro del análisis morfológico del nervio óptico^{298,299}. Dicha determinación se llevó a cabo mediante exploración clínica (y registro en la historia clínica) y el apoyo complementario de la retinografía. Se decidió no añadir el estudio mediante OCT a este nivel ya que no todos los dispositivos de OCT empleados permitían obtener medidas estructurales del disco óptico.

Metodológicamente, se podría haber aumentado el número de casos (en concreto 12 ojos más) con valor numérico válido de la E/P, analizando de forma retrospectiva las retinografías por parte de un experto en glaucoma. Sin embargo, para no añadir un sesgo adicional, se prefirió incluir únicamente los valores que se midieron realmente en la lámpara de hendidura en el paciente real vistos por el oftalmólogo en aquel momento.

Una apreciación importante es que no existía disponibilidad de retinógrafo no midriático en el IOFV antes de 2003. Esto podría explicar por qué el número de casos con retinografía postoperatoria aumentó con el paso de los

años, ya que con la mayor disponibilidad de retinógrafos se hacían más fotos, y se protocolizó la práctica de este método de análisis. También aumentó el número de casos con valor numérico de E/P.

De todas las exploraciones reclutadas, puede que ésta sea la más subjetiva, ya que existe una gran variabilidad en la determinación de la relación E/P incluso entre glaucomatólogos expertos, y también con respecto a los sistemas de imagen³⁰⁰.

Resumen:

La metodología de las pruebas diagnósticas empleadas se ajustó al protocolo establecido y se encuentra avalada por la bibliografía.

Los parámetros empleados aportaron precisión y los criterios de fiabilidad establecidos estuvieron encaminados a reducir la presencia de sesgos.

Se puede considerar que las observaciones obtenidas reflejan la práctica clínica real, influenciada por la evolución y mejora de los dispositivos diagnósticos, y el avance en los conocimientos fisiopatológicos y terapéuticos de la enfermedad.

5.4. Resultados de las lentes intraoculares

5.4.1. Preoperatorio / Descriptivo / Grupos de lentes intraoculares

En primer lugar, se apreció que los dos grupos de LIO diferentes eran un poco asimétricos en cuanto a tamaño muestral: prácticamente el doble de LIO con filtro UV+azul que LIO con filtro UV. Esto podría tener cierto sentido debido a que los periodos de reclutamiento fueron diferentes: más extenso (y también casi el doble) para las LIO con filtro UV+azul (9 años) que en el otro caso (5 años).

El hecho de que el modelo más implantado fuera la LIO SN60WF (LIO con filtro UV+azul, AcrySof IQ) refleja la actividad clínica real, ya que ha sido la LIO más comúnmente implantada en global dentro del IOFV (de entre todos los tipos y modelos disponibles) a lo largo de las últimas décadas.

Se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la potencia de la LIO, siendo significativamente más elevada (prácticamente 5 D más) en el subgrupo de LIO con filtro UV ($p < 0,001$). En general, se ha establecido que cuanto

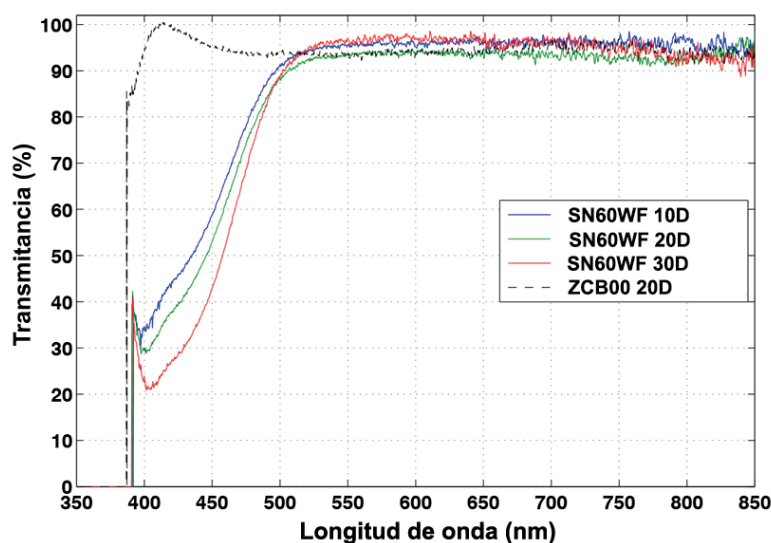


Figura 39: Medida experimental de la transmittancia espectral para 3 LIO con filtro UV+azul de diferente potencia (SN60WF) y una LIO sin filtro (ZCB00)³⁰¹.

mayor es la potencia de una LIO, mayor es la cantidad de material que tiene dicha LIO. Consecuentemente, al menos de forma teórica, si la cantidad de material es mayor, la cantidad de capacidad filtrante también aumentaría, ya que el filtro va asociado al material³⁰¹ (Figura 39).

Esto podría explicar que los CV progresaran menos en el grupo de LIO con filtro UV: tenían mayor potencia, más material, mayor capacidad de filtro y consecuentemente menor daño glaucomatoso. No obstante, esta hipótesis es muy complicada de cuantificar.

5.4.2. Intraoperatorio / Cirugía / Cirujano

No se ha considerado que la influencia del factor cirujano haya tenido repercusión en los resultados obtenidos, al tratarse de una técnica quirúrgica protocolarizada.

En vista de los resultados, posiblemente en el momento de la indicación de la cirugía no se siguió ningún criterio concreto para la elección de la LIO, ni atendiendo a la gravedad del glaucoma ni al tipo de filtro. No influyeron en esta decisión por tanto ni el grado de opacidad cristaliniiana, ni la gravedad del daño campimétrico preoperatorio, ni el número de fármacos hipotensores tópicos ni otros factores exploratorios del glaucoma como la PIO o el cociente E/P. El único criterio fue la disponibilidad de la LIO en cada momento histórico/temporal, de tal manera que cuando ya existían las LIO de filtro UV+azul se dejaron de implantar las de filtro UV.

5.4.3. Postoperatorio / Evolución

La posible OCP en los casos en los que no se realizó capsulotomía posterior podría haber influido en una supuesta menor incidencia de la luz sobre la retina, si bien es cierto que en el IOFV, por protocolo, en cuanto se detecta una OCP leve se suele indicar dicho procedimiento. Como no se evidenció una pérdida de seguimiento durante esos años, se podría deducir que no presentaban una OCP significativa, que pudiera haber influido en los resultados.

Resumen:

Las LIO se implantaron según criterios de disponibilidad en el momento histórico-temporal.

No se apreciaron factores intraoperatorios que influyeran en los resultados del estudio.

5.5. Resultados de presión intraocular y tratamiento hipotensor

5.5.1. Preoperatorio

Los valores preoperatorios en la muestra global y en todos los grupos analizados se situaban en torno a 15 mmHg aproximadamente, con una media de 1,7 fármacos hipotensores tópicos por ojo, lo cual habla de un adecuado control tensional teórico. El hecho de que no hubiera ningún paciente con tratamiento tópico máximo (≥ 4 fármacos) ni con acetazolamida vía oral también refrenda que el manejo tensional era adecuado en el momento de llegar a la cirugía.

El hecho de que los glaucomas avanzados tuvieran más tratamiento que los iniciales tiene cierta lógica ya que se trata de casos en diferente estadio de gravedad y en los que la PIO objetivo es distinta, requiriendo por tanto una intensidad de tratamiento individualizada.

5.5.2. Postoperatorio

La PIO se redujo tras la cirugía de catarata, y ningún paciente requirió tratamiento hipotensor sistémico ni cirugía de glaucoma en los 5 años sucesivos,

por lo que el control de PIO parece que fue correcto. Las LIO con filtro UV fueron las únicas en las que no se registró descenso de PIO en el postoperatorio, sin embargo, el aumento fue solo de una décima, lo cual probablemente no sea clínicamente significativo.

Todo esto concuerda con la bibliografía, ya que se sabe que la facoemulsificación reduce la PIO tanto en sujetos sanos como en casos con glaucoma^{254,257} (de 2 a 4 mmHg durante 1-2 años)^{255,256}. Las cifras presentadas son ligeramente menores que las publicadas, aunque hay que tener en cuenta que se trata de un análisis a mayor largo plazo (5 años de media, con casos que llegan a casi 8 años), en el que el efecto hipotensor se podría haber ido reduciendo levemente con el paso del tiempo. El efecto hipotensor de la cirugía de catarata es limitado en el tiempo, y tiende a desaparecer, como ya se ha comentado³⁰². Por eso, el CV podría resultar un mejor indicador a largo plazo del control del glaucoma. Consecuentemente, se eligió en el diseño de este estudio como variable más relevante.

Una posible explicación a que la PIO no se redujera en el grupo de LIO con filtro UV podría ser la evolución de los tratamientos farmacológicos. En la época de las LIO con filtro UV, los tratamientos hipotensores no estaban tan desarrollados como en años sucesivos: sí existían los análogos de las prostaglandinas³⁰³, pero aún no estaba tan extendido el uso de las combinaciones fijas.

Resumen:

Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a la PIO preoperatoria.

Tras la cirugía de catarata, se observó un descenso en la muestra global en cuanto al número de fármacos hipotensores, el número de ojos en tratamiento y la PIO.

Ningún caso requirió cirugía de glaucoma durante el seguimiento.

5.6. Resultados de las pruebas funcionales: Campimetría

5.6.1. Preoperatorio

Una de las grandes fortalezas del estudio es que los dos grupos principales estudiados eran homogéneos en relación a la gravedad del glaucoma, en el momento en el que fueron operados de catarata. Esto implicaría dos conclusiones: en primer lugar, que los resultados tras la evolución no serían achaca-

bles al supuesto peor estado campimétrico de alguno de los dos grupos, por lo que la progresión habría sido teóricamente independiente; y en segundo lugar, que las LIO fueron implantadas de forma independiente a la gravedad del glaucoma, sin tener en cuenta en principio el tipo de filtro.

Tampoco se pudo evidenciar que ningún grupo de gravedad de glaucoma presentara una AV preoperatoria peor que los otros, por lo que la mejoría postoperatoria en DM y la sensibilidad general del CV cabría esperar que fuera parecida en todos los grupos (no atribuible a la densidad del cristalino).

5.6.2. Postoperatorio

El único grupo en el que DM mejoró fue el de LIO con filtro UV. Una posible explicación podría ser que la retirada de la opacidad que supone la catarata mejorara la sensibilidad campimétrica en ese grupo. Aunque no se graduó la dureza del cristalino, todas las cataratas de la muestra total eran clínicamente significativas y se encontraban en rango quirúrgico, y además las AV no eran clínicamente diferentes entre grupos de LIO, por lo que se podría asumir que el grado de catarata era similar en los dos grupos. La otra posible explicación podría ser un verdadero comportamiento diferente del glaucoma en cada uno de los dos grupos de LIO tras el implante de la misma.

El hecho de que la otra variable principal estudiada (VFI) se redujera significativamente en el postoperatorio de la muestra total y del subgrupo de LIO con filtro UV+azul, y no en el grupo de LIO con filtro UV, podría apoyar más la hipótesis de que el glaucoma empeoró ligeramente durante el seguimiento en el grupo de LIO con filtro UV+azul, lo cual es coherente con la propia historia natural de la enfermedad.

La tasa de progresión perimétrica en la muestra total fue $-0,06$ dB/año, casi igual que la tasa fisiológica ($-0,1$ dB/año)⁵³. En el caso de las LIO con filtro UV+azul fue de $-0,1$ dB/año, igual que la tasa fisiológica. Contrariamente a lo que cabría esperar, en el grupo de LIO con filtro UV la tasa de progresión resultó positiva ($+0,3$ dB/año), es decir, en promedio los CV de esos ojos no solo no empeoraron, sino que mejoraron, en valor absoluto y además en comparación con los otros modelos de LIO implantadas. Por lo tanto, esta observación parece que no confirma la hipótesis inicial planteada en este capítulo, ya que la ausencia de filtro especial para la luz azul en la LIO no influyó de forma negativa sobre la evolución del CV.

Una LIO dotada de un filtro teóricamente mejor, supuestamente supondría un menor empeoramiento campimétrico tras cinco años de la cirugía, pero esto no se apreció. Los autores consideran que estos resultados podrían responder a varias posibles explicaciones teóricas:

1. No se encontraron diferencias en el seguimiento porque realmente no las había. La LIO no afectó a la progresión del glaucoma en la muestra estudiada independientemente del tipo de filtro utilizado o de la gravedad del glaucoma en el momento de la cirugía. Ni la cirugía en sí, ni la retirada del cristalino (con sus implicaciones fisiopatológicas), ni las características técnicas de la LIO (filtro, diseño, etc.), ni la PIO perioperatoria, etc. supusieron factores reales que afectarían a la evolución de la fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa.

2. Sí puede que efectivamente el filtro de la LIO juegue un papel, pero no se pudo identificar en el tiempo de seguimiento estipulado. Al ser el glaucoma una patología en general lentamente progresiva, existiría la posibilidad de que no hubiera transcurrido el tiempo suficiente para ver los cambios originados por la LIO (o su tipo de filtro) sobre el nervio óptico o las CFNR. Tal vez, si se alargara el periodo de seguimiento a 10-15 años, se podrían encontrar diferencias entre los grupos analizados. Los autores opinan que esto es solo una teoría. A pesar de la argumentación planteada anteriormente (y también en la discusión metodológica sobre el periodo de seguimiento y el tamaño muestral), se podría plantear un tiempo de seguimiento mayor en estudios futuros, con el objeto de observar posibles cambios a más largo plazo.

3. Existieron diferencias pero no se pudieron identificar en el CV. Tal vez, otras variables o pruebas funcionales, como la sensibilidad al contraste (SC) sí se hubieran visto afectadas. La SC está íntimamente relacionada con los medios ópticos del ojo, y se deteriora en presencia de glaucoma³⁰³. Se podría haber incorporado esta prueba y ver su influencia en función del tipo de filtro de LIO implantado, así como de la gravedad del daño campimétrico. Sin embargo, no se trata de una exploración complementaria rutinaria en la consulta habitual de glaucoma. Podría plantearse una futura línea de investigación incorporando las pruebas de SC en el protocolo de un potencial estudio prospectivo, antes y después de la cirugía de catarata en pacientes con glaucoma.

4. No se encontraron diferencias comparando los tipos de filtro, pero se desconoce si algún otro factor asociado a las LIO, como por ejemplo los diferentes materiales empleados en la elaboración de las mismas, pudieran guar-

dar relación con la luz que llega a la retina y nervio óptico y su influencia en la fisiopatología y evolución del glaucoma.

En un análisis similar atendiendo a la gravedad del glaucoma, los glaucomas avanzados fueron los únicos que claramente mejoraron, obteniendo una tasa de progresión cuatro veces mejor que la fisiológica (+0,4 dB/año). Una posible explicación a este hecho podría ser que en los ojos con glaucoma inicial un empeoramiento puede identificarse mejor, ya que tienen mucha sensibilidad que perder. En cambio, los ojos con daño avanzado, en los que el CV ya se encuentra muy deteriorado, tienen menos sensibilidad que perder y es más difícil valorar el empeoramiento. Todos estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el tamaño muestral de los grupos no es excesivamente elevado y además las diferencias halladas no resultaron grandes ni significativas.

Resumen:

Todos los grupos estudiados resultaron preoperatoriamente homogéneos en cuanto a las variables perimétricas estudiadas.

Tras la cirugía de catarata, los valores de DM no empeoraron de forma estadísticamente significativa en ningún grupo; VFI se redujo significativamente en el postoperatorio de la muestra total y del grupo de LIO con filtro UV+azul.

Las LIO con filtro UV+azul empeoraron ligeramente en el seguimiento, mientras que las LIO con filtro UV mejoraron.

Los glaucomas iniciales empeoraron más que los avanzados durante el período de seguimiento estudiado.

5.7. Resultados de las pruebas estructurales

5.7.1. Preoperatorio / CFNR

Los resultados obtenidos fueron consistentes con la fisiopatología de la enfermedad, ya que se apreció un adelgazamiento progresivo de la CFNR a medida que avanzaba la gravedad del glaucoma. Cabe destacar que no existen hasta la fecha valores de corte de espesor de CFNR que permitan clasificar la gravedad del daño glaucomatoso³⁰⁵.

Se conoce la importancia de la OCT para el diagnóstico y seguimiento de los estadios iniciales de la enfermedad, y su pérdida de utilidad cuando el

daño estructural es muy avanzado (“efecto suelo”), pero donde la perimetría puede seguir jugando un papel importante^{281,306}.

Ningún caso del grupo de LIO con filtro UV tenía OCT de CFNR preoperatoria disponible, posiblemente debido a que se trataba de LIO más antiguas y menor disponibilidad de dispositivos de OCT. Este hecho impide comparar el espesor preoperatorio de CFNR entre los dos grupos de LIO analizados, por lo que podría suponer una cierta limitación del estudio estructural.

5.7.2. Postoperatorio / CFNR

El hecho de que se redujera el espesor de CFNR en todos los grupos de glaucoma va acorde con la historia natural de la enfermedad, ya que se pierden fibras con el paso de los años³⁰⁷. No resulta muy concordante con esta observación que este valor se incrementara en los glaucomas avanzados, pero posibles explicaciones podrían ser el ya mencionado “efecto suelo” (limita el estudio estructural)³⁰⁵ o bien limitaciones metodológicas (disponibilidad de datos, reducido tamaño muestral, diferentes dispositivos de medida, etc.). Otra posible explicación para la reducción postoperatoria de CFNR podría ser la reducción fisiológica, que es de 0,52 $\mu\text{m}/\text{año}$ de espesor total³⁰⁶. Si se siguiera esta tasa rigurosamente, en el periodo de 5 años de seguimiento estipulado la pérdida fisiológica teórica sería de 2,6 μm , lo cual no se cumple en ningún grupo. En esencia, se podría decir que estructuralmente los casos analizados se mantuvieron muy estables tras la cirugía de catarata, sin hallarse influencia significativa por ningún factor estudiado. Estas reflexiones son aproximaciones y deberían interpretarse con precaución, ante las posibles limitaciones comentadas en este bloque del trabajo.

5.7.3. Preoperatorio / Excavación papilar

Los datos obtenidos de la E/P en los diferentes grupos estudiados fueron concordantes, aunque el grupo de glaucomas moderados presentaba un valor que teóricamente debería ser superior al de los glaucomas más leves. Posibles explicaciones a esta observación podrían ser el escaso tamaño muestral disponible, y la subjetividad de la determinación de esta variable. En glauco-

mas avanzados el valor es consistente con un daño grave, pues presentaron una E/P muy elevada.

5.7.4. Postoperatorio / Excavación papilar

La baja disponibilidad en el número de casos fiables recogidos limitó el análisis estadístico comparativo. Se concluye, por tanto, que este subanálisis no tuvo mucha repercusión, fue poco valorable y no orientó mucho acerca de la progresión glaucomatosa en la muestra analizada.

En el momento presente, se están llevando a cabo muchos trabajos de investigación en relación con las nuevas tecnologías de “big data” e inteligencia artificial³⁰⁸. Una de sus aplicaciones más extendidas dentro del área de glaucoma es el análisis estandarizado de elevados números de discos ópticos, y su posterior clasificación como sanos o patológicos³⁰⁹. El desarrollo e instauración de estas tecnologías podría ayudar al diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, incluso de forma telemática.

Resumen:

No se encontraron diferencias en el análisis estructural del nervio óptico ni de la CFNR, tanto entre tipo de LIO ni por gravedad de glaucoma entre el preoperatorio y a los 5 años del implante de LIO.

Se encontraron ciertas dificultades técnicas en el reclutamiento y posterior análisis de este apartado, por lo que el estudio estructural debe ser interpretado con precaución.

En esencia, se podría decir que estructuralmente los casos analizados se mantuvieron muy estables tras la cirugía de catarata, sin hallarse influencia significativa por ningún factor estudiado.

5.8. Resultados de Agudeza Visual y Refracción

Una gran fortaleza del estudio es que preoperatoriamente no se hallaron diferencias en los subgrupos de LIO estudiados en cuanto a defecto refractivo o la AV. Por ello, pueden ser comparados en este sentido y se reduce la influencia de otras posibles variables, tales como el grado de catarata, diferentes errores refractivos relevantes, etc., que pudieran haber afectado a los análisis sucesivos como factores de confusión.

5.8.1. Agudeza visual

Como era de esperar, prácticamente en todos los supuestos analizados la AV postoperatoria mejoraba significativamente con respecto a la preoperatoria. Esto arroja dos conclusiones: en primer lugar, que la retirada de la catarata mejora la AV en estos pacientes, y en segundo lugar, que esa mejoría se mantenía más o menos constante al final del tiempo de seguimiento de este trabajo.

El grado de gravedad del glaucoma no supuso un obstáculo para mejorar la AV tras la cirugía, obteniendo cifras muy satisfactorias incluso en el caso de los glaucomas avanzados.

5.8.2. Refracción

No se ha encontrado una explicación consistente a que se hallara una mayor graduación residual postoperatoria (defecto esférico) en el grupo de LIO con filtro UV con respecto a las LIO con filtro UV+azul. Una posibilidad podría ser que al ser esas LIO las primeras en implantarse las fórmulas biométricas y los dispositivos de medida podrían ser menos predecibles que los empleados más adelante en el tiempo.

Resumen:

Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a AV y refracción en el preoperatorio.

En todos los grupos se encontró una mejoría de AV tras la cirugía de catarata.

La cirugía de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO fue eficaz y segura en pacientes con GPAA.

5.9. Limitaciones del estudio

Clásicamente se sabe que los estudios retrospectivos están en general más asociados a sesgos de diferente naturaleza. Así mismo, se trata de estudios observacionales y las conclusiones que de ellos se pueden extraer no siempre son muy potentes. Del mismo modo, el tamaño muestral podría considerarse reducido en el caso de los subgrupos.

Se podrían haber considerado otras pruebas funcionales, tales como la SC, para disponer de mayor información en la progresión del glaucoma. Sin embargo, no se trata de una prueba llevada a cabo de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. Se podría considerar para un posible estudio prospectivo futuro.

Dentro del estudio estructural también se ha mencionado ya que los resultados de diversas plataformas no son intercambiables, lo cual podría suponer un sesgo del trabajo.

Se podría haber elaborado un estudio multivariante para determinar el peso específico del factor filtro de la LIO en los resultados. Este tipo de estudios estadísticos avanzados podrían también ayudar a hacer subanálisis en función por ejemplo de la edad, sobre todo en patologías como el glaucoma, que son crónicas y empeoran con el envejecimiento.

6. CONCLUSIONES

El tipo de filtro incorporado en las LIO monofocales estudiadas no mostró influencia en la evolución del GPAA en la muestra evaluada. La LIO que con más frecuencia se implantó en dichos pacientes durante el período de estudio fue ha sido la LIO esférica con filtro para luz UV+azul (Acrysof IQ). En segundo y tercer lugar estuvieron las LIO esféricas con filtro UV y las LIO esféricas con filtro UV+azul, respectivamente.

Se demostró seguridad en cuanto a control tensional (PIO) y fármacos hipotensores a medio plazo, con independencia del tipo de filtro de la LIO implantada.

La muestra se mantuvo estable tras la cirugía, sin identificarse diferencias en la progresión campimétrica ni estructural en relación con el filtro de la LIO implantada.

Atendiendo al grado de gravedad del GPAA, no se encontraron patrones de progresión estructural específicos. A nivel funcional, los casos de glaucoma avanzado progresaron menos que los incipientes y moderados.

Igualmente, la cirugía de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO demostró ser eficaz y segura en términos de AV y refracción.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



10

CAPÍTULO 3

INFLUENCIA DE LA ÓPTICA DIFRACTIVA DE LAS LENTES
INTRAOCULARES, EN LA EVOLUCIÓN Y DIAGNÓSTICO
DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

10. CAPÍTULO 3

INFLUENCIA DE LA ÓPTICA DIFRACTIVA DE LAS LENTES INTRAOCULARES, EN LA EVOLUCIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Índice

Introducción, justificación e hipótesis

Objetivos

Pacientes, Material y Método

Resultados

Discusión

Conclusiones

1. INTRODUCCIÓN

El presente estudio se centra en resolver las dudas que plantea el implante de una LIO difractiva en pacientes con GPAA; hasta qué punto su evolución y su control evolutivo pueden verse afectados por el implante de una LIO de estas características.

La cirugía de cataratas ha experimentado una evolución considerable en las últimas décadas. Además de realizarse incisiones cada vez más pequeñas o utilizarse tecnología cada vez más desarrollada, las exigencias y/o expectativas de los pacientes con respecto a la independencia de las gafas cada vez son mayores. En la actualidad, los pacientes con glaucoma, al igual que gran parte de la población, tienen gran anhelo en cuanto a realizar una vida sin gafas en mayor o menor medida tras la cirugía de cataratas. Para esto, se utilizan las LIO multifocales que pueden conseguir buenas visiones a diferentes distancias. De todos modos, estas LIO no están exentas de posibles desventajas, pues a cambio de dicha visión, los pacientes pueden presentar visión de halos, deslumbramientos o disminución de la SC en algunos casos.

Según diversos estudios^{310,311}, el uso de LIO multifocales mejora la visión de cerca sin producir alteraciones en la visión lejana, por lo que la probabilidad de alcanzar la independencia de las gafas es mucho mayor que con las LIO monofocales. Muchos estudios concluyen que, aunque probablemente no sea adecuado el implante de LIO multifocales en pacientes con un glaucoma rápidamente progresivo, sí se podría considerar su indicación en aquellos pacientes motivados, con una HTO o glaucoma controlado estable, sin afectación central y que desee no utilizar gafas.

Uno de los pocos trabajos que existen sobre LIO multifocales en pacientes ya diagnosticados de glaucoma o con HTO es el de Kamath et al.²¹¹ En dicho estudio, se implantaron LIO monofocales a unos pacientes con GPAA y LIO multifocales a otros, y la única diferencia que se vio fue que los pacientes con LIO multifocal tenían mejor visión cercana. No obstante, la muestra era muy pequeña y además este tipo de estudios sería idóneo llevarlos a cabo con pacientes que tuvieran un glaucoma ya instaurado, más que una HTO. Aun así, en dicho estudio se apreció que los supuestos problemas visuales que podrían ser esperables, no fueron referidos por los sujetos de la muestra analizada.

En general, los estudios hablan de que los candidatos ideales a LIO multifocales entre los pacientes con glaucoma serían²¹⁴:

1. Pacientes sospechosos de glaucoma o con HTO sin alteraciones del disco óptico ni del CV y que lleven tiempo estables.
2. Pacientes afectados de glaucoma con daño inicial o leve en el CV que está controlado y estable.
3. Pacientes con un nivel de glaucoma en el ojo adelfo similar, sin ser grave ni progresivo.

De todos modos, debido a la falta de literatura sobre este tema, la decisión del implante de LIO multifocal en pacientes con glaucoma debe ser individualizada, basada en la motivación del paciente y el grado de progresión del glaucoma²⁰⁰.

A pesar de que la mayor parte de los trabajos publicados hablan de una menor SC con las LIO multifocales que con las monofocales, a la hora de analizar los cuestionarios de satisfacción de los pacientes tras la cirugía de cataratas, no se expresan esas quejas o al menos se ven compensadas por la mejor AV en distancia intermedia y cercana³¹². Si bien es cierto que en general, los pacientes que son seleccionados para el implante de LIO multifocales suelen estar cuidadosamente elegidos. Un estudio comparó dos grupos de 70 pacientes, a uno de ellos se le había implantado una LIO monofocal y al otro una LIO multifocal difractiva³¹³, la SC estática fotópica no resultó diferente entre los dos grupos y sí que lo resultó en la dinámica, siendo inferior en el grupo de multifocales. En dicho estudio se vio que las medidas de la SC eran comparables con las de la literatura y confirmaban que el hecho de que la LIO multifocal sea difractiva³¹⁴, reduce la pérdida de la SC, aunque sigue habiendo una disminución mayor que con las LIO monofocales.

Se ha estudiado ampliamente la relación entre la SC y los artefactos que se pudieran ocasionar en el CV³⁰⁴. Así todo, debe tenerse en cuenta que la SC se estudia principalmente en la región perimacular de la retina y que los pacientes diagnosticados de glaucoma suelen presentar clásicamente una pérdida en el CV más periférica.

Como se ha comentado, la SC puede estar más afectada que la AV en los pacientes con glaucoma. Por ello, multitud de estudios se han centrado en evaluar si se puede diagnosticar de glaucoma antes de que exista un daño en el CV, mediante test de SC. Así todo, estos estudios no demostraron ni alta sensibilidad ni especificidad de dichos test como para poder ser usados en la detección precoz de la enfermedad.

Hay un estudio¹⁹⁹ que ha mostrado buena correlación entre daños en el CV y disminución en la SC en más de 250 ojos con visiones mejores que 20/40.

Además, vieron que esta correlación era superior en pacientes diagnosticados de GPAA que en aquellos con HTO o sospechosos de padecer glaucoma, posiblemente debido a que estos últimos, no presentan daño en las CGR y por ello, podrían no tener cambios aún en la SC.

Los pacientes con glaucoma a pesar de que puedan tener una buena AV, suelen referir quejas sobre su mala calidad visual, debido a la disminución de la SC, medida que no suele cuantificarse en la práctica clínica habitual. La evidencia ha demostrado que la disminución de la SC está relacionada con la pérdida de CV en los pacientes con glaucoma y que se ve mucho más afectada que la AV, afectando por tanto a la calidad de vida³¹⁵. La SC va disminuyendo con el paso de los años debido a las aberraciones esféricas que van apareciendo en el cristalino y se ve aún más afectada en pacientes con glaucoma²¹⁰. También se puede ver reducida por las LIO multifocales, aunque gracias al diseño esférico que en muchos casos presentan, al disminuir por sí mismas la aberración esférica, contrarrestan en cierta manera esa pérdida. De hecho, los pocos estudios que hay al respecto comentan que, aunque la SC se ve afectada por las LIO multifocales en determinadas condiciones lumínicas, el impacto en la actividad diaria de los pacientes parece ser mínimo³¹⁶.

Los pacientes que presentan catarata y que además presentan glaucoma no pueden tenerse en cuenta únicamente como pacientes con cambios evolutivos en el cristalino y cambios morfológicos o funcionales en el nervio óptico y el CV. Pueden presentar también diferencias anatómicas, estructurales y funcionales que pueden afectar a las pruebas diagnósticas preoperatorias, a la intervención quirúrgica o al seguimiento postquirúrgico una vez que han sido intervenidos de cataratas. Todos esos aspectos deben ser valorados a la hora de escoger el tipo de implante intraocular.

En cuanto a la elección del tipo de LIO multifocal en pacientes con glaucoma o con riesgo/sospecha de padecerlo, una vez tomada la decisión, habría que considerar los tipos de LIO para ver cuál sería la más adecuada. En estos casos, debe tenerse en cuenta la gravedad de la enfermedad. Así mismo, sabiendo las posibles alteraciones en la respuesta pupilar de los pacientes con glaucoma y que hay LIO multifocales que son dependientes de la pupila, parece lo más razonable escoger LIO difractivas independientes del tamaño pupilar^{213,317}. Del mismo modo, las LIO esféricas, en contraposición a las esféricas, compensan las aberraciones esféricas positivas de la córnea y han demostrado mejorar la SC tanto mesópica como fotópica, disminuyendo los fenómenos

disfotópicos indeseados tras cirugía de cataratas. Esta disminución en la SC es también mayor con las LIO refractivas que con las difractivas¹¹. Por tanto, si se decide implantar una LIO multifocal, hay que escoger la más adecuada para cada paciente entre la multitud de LIO de estas características que existen en el mercado.

En cuanto a la plataforma y el material de la LIO hay que tener en cuenta que las LIO multifocales son muy sensibles a la OCP y a la capsulofimosis, aunque no siempre sean clínicamente relevantes. Por ello, es importante el correcto pulido intraoperatorio de las cápsulas o la elección de un material acrílico hidrófobo con borde cuadrado. También sería aconsejable el implante de un anillo de tensión capsular, ya no solo para dar estabilidad al saco capsular y a la LIO, si no pensando en un posible intercambio de LIO futuro en caso de empeoramiento del glaucoma con su consecuente disminución en la SC³¹⁹.

Así mismo, las LIO multifocales también pueden afectar a la monitorización de los pacientes. Un estudio reciente demostró la existencia de posibles artefactos en las imágenes de OCT retinianas²¹². El implante de estas LIO ha demostrado, debido a su diseño óptico, una reducción inespecífica significativa de la DM en el CV Humphrey, la cual no mejora con el tiempo ni con la neuroadaptación, si bien es cierto que en dicho estudio esas características no se traducían en quejas visuales ni insatisfacción de los pacientes. La reducción en la SC puede alterar los valores basales, la escala de grises y los valores de la DM de los CV²⁷². Además, un deslumbramiento aumentado puede reducir la sensibilidad perimétrica³²⁰. Por ello, a estos pacientes, una vez operados de cataratas se les deberían realizar nuevamente las pruebas funcionales y estructurales para poder establecer unos nuevos parámetros basales y hacer así un correcto seguimiento en el futuro. La cirugía de catarata en pacientes con glaucoma en muchos casos mejora la cantidad de visión de los pacientes, aunque en alguno de ellos se pueda ver comprometida la calidad visual y, en general, los defectos en el CV parece que permanecen inalterados.

Como se ve revisando la bibliografía, el problema que se planteaba al principio está parcialmente resuelto, por lo que parece justificado seguir en esta línea de investigación.

Se puede hipotetizar que el implante de una LIO multifocal difractiva en un paciente con GPAA, no debería influir negativamente en las pruebas estructurales, pero sí en la evaluación y evolución de las pruebas funcionales.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Estudiar la influencia de las LIO difractivas en la evolución del GPAA.

2.2. Específicos

1. Identificar las LIO difractivas implantadas en pacientes intervenidos de catarata y diagnosticados de GPAA en el IOFV.
2. Estudiar las diferencias funcionales (campimetría) en la evolución del GPAA, en función de la LIO implantada.
3. Estudiar las diferencias estructurales en la evolución del GPAA (papila del nervio óptico y CFNR), en función de la LIO implantada, monofocal o difractiva.
4. Determinar si existen variaciones específicas funcionales y/o estructurales, en función del grado de gravedad inicial del GPAA.
5. Determinar eficacia y seguridad de la cirugía de la catarata con LIO difractiva en pacientes con GPAA.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y comparativo, realizado en el IOFV, Departamento de Glaucoma. Se analizó la evolución del GPAA después de la cirugía de catarata, en función de la LIO implantada, monofocal o multifocal difractiva.

3.2. Pacientes

Se incluyeron aquellos ojos que estaban diagnosticados de GPAA en el momento de la cirugía de LIO. Todos los ojos fueron operados de catarata con implante de LIO monofocal o multifocal difractiva entre los años 2007 y 2014. El seguimiento postoperatorio mínimo fue de 5 años.

Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki y el estudio fue aprobado por la comisión de investigación del IOFV y de la FIO. Todos los sujetos incluidos en el estudio habían firmado previamente el consentimiento informado de la cirugía de cataratas. Los datos estaban anonimizados y el análisis se realizó siguiendo las regulaciones de protección de datos de carácter personal.

3.2.1. Criterios de inclusión

Antecedentes personales y demográficos

1. Pacientes ≥ 50 años en el momento de la cirugía de catarata.
2. Raza caucásica.

Antecedentes personales oftalmológicos

3. Pacientes diagnosticados de GPAA (ángulo grado \geq III según la escala de Schaffer, valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann), siendo definido como una excavación y aspecto de nervio óptico patológicos + alteraciones campimétricas reproducibles en al menos dos campos visuales consecutivos (DM < -2 dB; perimetría Humphrey) +/- daño en CFNR en el momento de la cirugía de catarata con LIO en el IOFV con un seguimiento de al menos 5 años.

4. Catarata senil clínicamente significativa.
5. Cirugía de la catarata realizada con implante de LIO monofocal o multifocal, pero ambas con óptica esférica, filtro para luz UV y filtro para luz azul.

3.2.2. Criterios de exclusión

Antecedentes personales y demográficos

1. Pacientes mayores de 80 años.
2. Pacientes con enfermedad asociada que pueda alterar las pruebas del estudio.

Antecedentes personales oftalmológicos

3. Defectos de refracción superiores a $-6,00$ D esféricas.
4. AVsc post-cirugía de catarata $< 1,0$ LogMAR.

3. Presencia de cualquier tipo de patología glaucomatosa que no se corresponda con GPAA.
4. Glaucomas secundarios.
5. Contacto iridotrabecular $\geq 180^\circ$ en la exploración gonioscópica.
6. Presencia de sinequias anteriores periféricas en la exploración gonioscópica.
7. Complicación grave intraoperatoria o postoperatoria que pudiera acelerar por sí misma la progresión del glaucoma o cambios en la PIO.
8. Presencia de cualquier patología del nervio óptico, mácula o retina que puedan afectar al análisis de los resultados del estudio.
9. Campimetrías que presenten un porcentaje de falsos positivos o negativos que indiquen que no hay fiabilidad en dichas pruebas (15%).

Tratamiento de glaucoma asociado

El haber recibido tratamiento láser previo para el glaucoma, cirugía previa de glaucoma o tener tratamiento vía oral para el control de la PIO no se consideraron criterios de exclusión.

3.2.3. Grupos de estudio

1. Pacientes con GPAA operados de catarata con LIO monofocal que incorpora filtro para luz UV+azul.
2. Pacientes con GPAA operados de catarata con LIO multifocal difractiva que incorpora filtro para luz UV+azul.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en subgrupos en función de la severidad del glaucoma (según criterios de Hodapp).

3.3. Protocolo de exploración

Se llevó a cabo una revisión detallada de las historias clínicas de los pacientes reclutados. Se buscaron y recolectaron datos relacionados con las siguientes exploraciones oftalmológicas (para confirmar que cumplían los criterios de inclusión):

1. Historia clínica completa con los antecedentes personales y familiares, incluyendo la presencia de enfermedades generales y tratamientos sistémicos.

2. Antecedentes oftalmológicos.
3. Datos de AVcc y AVsc
4. Refracción manifiesta.
5. Tonometría de aplanación (tonómetro de Perkins MK2 Clement Clarke International, Essex, England)
6. Exploración biomicroscópica con lámpara de hendidura del segmento anterior y de fondo de ojo, previamente dilatado, con el oftalmoscopio indirecto.
7. Gonioscopia realizada con lente de 3 espejos de Volk Goldmann (Volk Optical, INC.Mentor, USA).

3.4. Pruebas diagnósticas complementarias

Dentro de la revisión retrospectiva de las historias clínicas se incluyeron, siempre que existieran, las siguientes pruebas diagnósticas complementarias:

1. Paquimetría mediante ultrasonidos (DGH Technology, Exton, USA)
2. OCT: Stratus y Cirrus (Carl Zeiss, Jena, Germany), Tritón y OCT 2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) y Rtvue (Optovue, Fremont, USA)
3. Perimetría automatizada convencional mediante campímetro de Humphrey (Carl Zeiss, Jena, Germany) mediante estrategia SITA Standard y protocolos 24-2 y 30-2 en función de cada caso (única prueba que se consideró como criterio de inclusión imprescindible)
4. Retinografía modelos TRCNW8F y TRCNW8S (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

3.5. Cirugía de la catarata

Todas las cirugías de cataratas fueron llevadas a cabo con anestesia peribulbar +/- sedación por cirujanos del IOFV, mediante facoemulsificación convencional (Infiniti Vision System, Alcon), utilizando una técnica protocolizada, por incisión corneal entre 2.2 y 3.2 mm e implante de LIO en saco capsular. Todas ellas sin complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias. El tratamiento postoperatorio constaba de Tobramicina + Dexametasona al 0,1% (Tobradex, Alcon Laboratirrie, Inc) colirio en combinación 4 veces al día la primera semana y 3 veces al día la segunda semana y Diclofenaco 0,1% (Voltaren, Thea Laboratorie) colirio 2 veces al día 1 mes. Las revisiones postoperatorias fueron realizadas

el día después, a la semana, al mes y a los 3 meses. El seguimiento fue determinado para cada paciente en función del estado de su patología de base.

3.6. Lentes intraoculares implantadas (Figura 40)

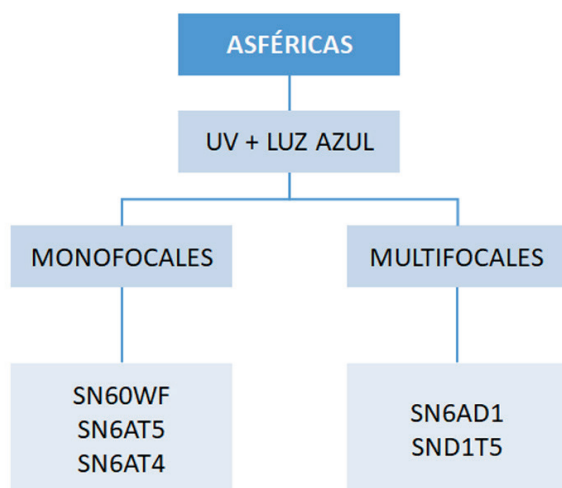


Figura 40: Modelos de LIO implantadas en el estudio clasificadas en función al diseño óptico de la LIO.

3.6.1. Lentes monofocales esféricas con filtro para luz UV y para luz azul

Modelo SN60WF (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)

Es una LIO monobloque, plegable, formado por un material que es un copolímero de metacrilato/acrilato, es decir acrílico blando, con un alto índice de refracción 1,55 y un porcentaje de agua <0,5%. La longitud total es de 13,00 mm y el tamaño de la óptica es de 6,00 mm. Los filtros que tiene, además del estándar de luz UV posee un filtro de luz azul que nos reduce la transmitancia de la longitud de onda de la luz azul desde el 62% a 400 nm al 23% a 475 nm. La configuración de la óptica es biconvexa asimétrica anterior, la configuración de los hápticos Stableforce en C modificada sin angulación, la cara posterior está diseñada para producir aberración esférica negativa (-0,20 μm), el rango de potencias de +6,00 D hasta +30,00 D (en pasos de 0,50 D).

Modelo SN6AT4 / SN6AT5 (Alcon Laboratories)

Las características son similares a la LIO anteriormente descrita. La diferencia está en la configuración de la óptica, que es tórica biconvexa, y en la asfericidad, que está en la superficie anterior. El rango de potencias en este caso es más amplio, va desde +6,00 D hasta +34,00 D. La potencia del cilindro de la lente depende del modelo, desde 1,50 D hasta 6,00 D.

3.6.2. Lentes multifocales difractivas esféricas con filtro para luz UV y para luz azul

Modelo SN6AD1 (Alcon Laboratories)

Es una LIO multifocal esférica, difractiva y apodizada. El término de apodizada se define como la reducción gradual de los escalones difractivos tanto en altura como anchura, del centro a la periferia lo que permite que la transición de la luz sea suave entre los distintos puntos focales, este diseño permite mejorar la calidad de la imagen. La adición en cerca en plano lente es de +3.00D, que corresponde en plano gafa a +2.50D. Es una LIO monobloque, plegable, formado por un material que es un copolímero de metacrilato/acrilato, es decir acrílico blando, con un alto índice de refracción 1,55, el porcentaje de agua <0,5%. La longitud total es de 13,00 mm y el tamaño de la óptica es de 6,00 mm. Los filtros que tiene además del estándar de luz UV posee un filtro de luz azul. La óptica es biconvexa simétrica, y la superficie anterior es esférica (-0,20 μ m), difractiva, el rango de dioptrías va desde +6,00 D a +34,00 D. La configuración de los hápticos Stableforce en C modificada y sin angulación (Figura 41).

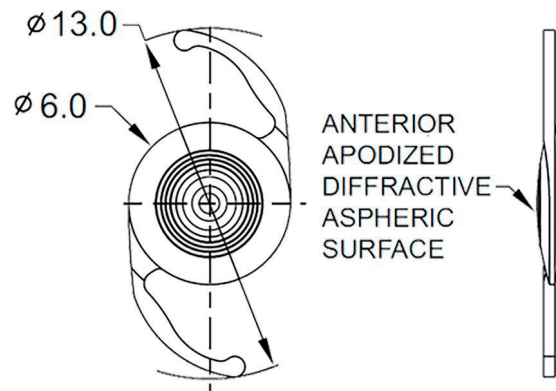
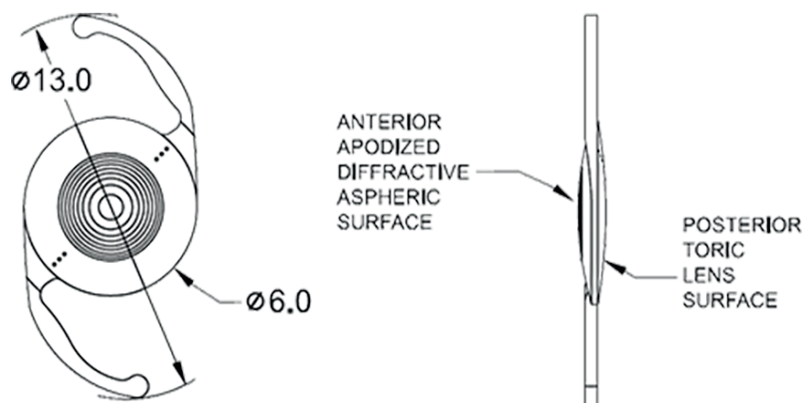


Figura 41: LIO Acrysof® IQ SN6AD1.

Modelo SND1T5 (Alcon Laboratories)

Se diferencia de la anterior LIO descrita en que la superficie posterior de la óptica es tórica y el rango de potencias es algo menor, de +6,00 D a +30,00 D (Figura 42).

Figura 42: LIO Acrysof® IQ SND1T5.



En la tabla 15 se resumen las características de las LIO del estudio.

MODELO	TIPO FILTRO	PLATAFORMA	MATERIAL	CONFIGURACIÓN ÓPTICA	ABERRACIÓN ESFÉRICA	RANGO POTENCIA
SN60WF	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Biconvexa anterior asimétrica	Negativa	+6.00D + 30.00D
SN6AT5	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Tórica biconvexa asimétrica	Negativa	+6.00D + 34.00D
SN6AT4	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Tórica biconvexa asimétrica	Negativa	+6.00D + 34.00D
SN6AD1	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Difractiva apodizada	Negativa	+6.00D + 34.00D
SNDIT5	uv + luz azul	Monobloque	Copolímero de metacrilato/acrilato	Difractiva apodizada tórica	Negativa	+6.00D + 30.00D

Tabla 15: Características de las LIO implantadas en el estudio

3.7. Diseño de la base de datos

Se creó una base de datos con Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Para cada uno de los ojos a estudio se recogieron las siguientes variables, distribuidas en cuatro bloques:

Primer bloque:

datos demográficos y de exploración oftalmológica (pre y postoperatoria).

Segundo bloque:

datos de la cirugía de catarata y de la lente intraocular.

Tercer bloque:

datos de las pruebas diagnósticas funcionales (pre y postoperatorias).

Cuarto bloque:

datos de las pruebas diagnósticas estructurales (pre y postoperatorias).

3.7.1. Primer bloque: demografía y exploración oftalmológica

Fecha de nacimiento, sexo, ojo derecho u ojo izquierdo y número de historia clínica.

Fecha de diagnóstico de glaucoma y edad en ese momento.

Enfermedades sistémicas asociadas (hipertensión arterial, hipotensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, patología respiratoria, etc.).

Tratamiento sistémico.

Antecedentes familiares de glaucoma.

Tratamiento tópico utilizado: nombre y número de colirios.

Tratamientos adicionales para el glaucoma (láser, cirugía, etc.) previos a la cirugía de la catarata o a lo largo del periodo de seguimiento estudiado (incluyendo fechas de dichos eventos).

Exploración oftalmológica preoperatoria:

AVsc (logMAR)

AVcc (logMAR)

Refracción: esfera (D), cilindro (D), eje

PIO (mmHg)

Paquimetría (μm)

Exploración oftalmológica postoperatoria:

AVsc (logMAR)

AVcc (logMAR)

Refracción: esfera (D), cilindro (D), eje

PIO (mmHg)

3.7.2. Segundo bloque: cirugía de catarata y lente intraocular

Fecha y edad del sujeto en el momento de la intervención.

Técnica quirúrgica.

Optica de la LIO (monofocal / multifocal y tórica / no tórica).

Modelo.

Potencia (D).

Lugar de implantación.

3.7.3. Tercer bloque: pruebas funcionales (perimetría)

Fecha de exploración.

Tipo de estrategia y mapa perimétrico.

Valor de DM (dB) en el momento del diagnóstico de GPAA, antes de la cirugía de catarata y en el momento del análisis postoperatorio.

Valor de VFI (%) en el momento del diagnóstico de GPAA, antes de la cirugía de catarata y en el momento del análisis postoperatorio.

3.7.4. Cuarto bloque: pruebas estructurales (retinografía y OCT)

Parámetros del disco óptico: cociente Excavación / Papila

Parámetros de CFNR: espesor medio global en μm

3.8. Estadística

El análisis se realizó utilizando el software del programa estadístico InStat® (GraphPad, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) Versión 3.10 para Windows.

3.8.1. Estadística descriptiva

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se utilizaron la M, DE y el rango.

3.8.2. Estadística analítica

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov a cada variable estudiada, de la muestra global y de cada subgrupo analizado, para identificar si se ajustaba a una distribución de tipo normal.

Posteriormente, se llevó a cabo la comparación de medias utilizando el test estadístico correspondiente, atendiendo a la naturaleza de los datos estudiados: normal/no normal, datos pareados/no pareados, variables cuantitativas/cualitativas, etc.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Muestra

Se incluyeron 69 ojos de 52 pacientes: 30 hombres (57,7%), 22 mujeres (42,3%). Las características clínicas de la muestra global en el momento del diagnóstico de glaucoma, (o en caso de desconocimiento, la primera vez que fueron evaluados en el IOFV), tanto en la muestra global como por subgrupos clasificados en función del tipo de diseño óptico de la LIO se muestran en la tabla 16.

Parámetro	Total (N ojos: 69) (N pacientes: 52)	LIO monofocal con filtro UV+azul (N ojos: 44; 64%) (N pacientes: 35; 67%)	LIO difractiva con filtro UV+azul (N ojos: 25; 36%) (N pacientes: 17; 33%)
Edad (años)	63,2 ± 8,6 (35,7-77,9)	63,9 ± 9,1 (35,7-77,9)	61,9 ± 7,6 (48,2-71,4)
DM (dB)	-5,3 ± 4,9 (-1,3; -25,9)	-6,1 ± 6,2 (-1,3; -25,9)	-4,1 ± 1,3 (-2,4; -6,3)
VFI (%)	91,2 ± 14,9 (27-100)	88,5 ± 18,6 (27-100)	95,2 ± 4,3 (88-100)

Datos presentados como media ± desviación estándar (rango).

En caso de desconocimiento exacto del momento de diagnóstico, se incluyeron los datos correspondientes a la primera visita en el IOFV.

Tabla 16: Características clínicas de los pacientes/ojos en el momento del diagnóstico de glaucoma, tanto en la muestra global como por subgrupos clasificados en función del tipo de LIO#

4.2. Datos preoperatorios

4.2.1. Visita inicial (momento del diagnóstico de glaucoma / primera visita en el IOFV)

En el momento en el que se identificó la enfermedad (GPAA), 40 ojos (58,0%) disponían de CV: en 33 de ellos (82,5%) se había realizado el análisis perimétrico Humphrey SITA Standard 30-2, y en los 7 restantes (17,5%) el estudio Humphrey SITA Standard 24-2. Del grupo de LIO monofocales, 24 casos (54,5%) tenían CV, y del grupo de LIO difractivas 16 ojos (64,0%) tenían CV.

4.2.2. Visita inmediatamente previa a la cirugía

Entre la visita inicial y la cirugía de la catarata transcurrió un tiempo medio de seguimiento de 7,1 ± 5,5 años (0,0 - 26,5).

Los 69 ojos incluidos (100%) tenían CV fiables: 28 (40,6%) Humphrey SITA Standard 30-2, y 41 (59,4%) Humphrey SITA Standard 24-2. En 35 ojos (50,7%) se disponía de análisis de la CFNR mediante OCT, siendo las más realizadas Stratus (Zeiss) y OCT 2000 (Topcon): 13 casos (37,1% de los que tenían OCT), cada uno.

Antes de la cirugía de catarata ningún ojo había sido intervenido quirúrgicamente de glaucoma.

Las características clínicas de los pacientes/ojos en el momento del análisis preoperatorio, tanto en la muestra global como en los dos subgrupos clasificados en función del tipo de diseño óptico de la LIO se muestran en la tabla 17.

Parámetro	Total (N ojos: 69) (N pacientes: 52)	LIO Monofocal (N ojos: 44; 64%) (N pacientes: 35; 67%)	LIO Difractiva N ojos: 25; 36% (N pacientes: 17; 33%)	p
Edad (años)	69,9 ± 6,6 (50,0-79,0)	70,9 ± 6,7 (50,0-79,0)	68,0 ± 6,0 (52,0-76,0)	0,02[†]
Sexo pacientes (V/M)	30/22 (57,7% / 42,3%)	22/13 (62,9% / 37,1%)	8/9 (47,1% / 52,9%)	0,32 [†]
Ojo (D/I)	26/43 (37,7%/62,3%)	16/28 (36,4%/63,6%)	10/ 15 (40,0%/60,0%)	0,80 [†]
PIO (mmHg)	15,4 ± 2,8 (10,0-22,0)	14,7 ± 2,7 (10,0-20,0)	16,5 ± 2,5 (12,0-22,0)	0,02[†]
Nº fármacos hipotensores tópicos	1,7 ± 0,8 (0,0-3,0)	1,6 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,6 ± 0,6 (0,0-3,0)	0,88 [†]
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	68 (98,6)	44 (100)	24 (96,0)	0,37 [†]
0	1 (1,4)	0 (0)	1 (4,0)	0,36 [†]
1	35 (50,7)	25 (56,8)	10 (40,0)	
2	24 (34,8)	11 (25,0)	13 (52,0)	0,22 [†]
3	9 (13,0)	8 (18,2)	1 (4,0)	0,04[†]
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,14 [†]
Nº ojos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Nº ojos con tratamiento láser de glaucoma previo	4 (5,8)	0 (0)	4 (16,0)	0,02[†]
Nº ojos con cirugía de glaucoma previa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,97 [†]
Paquimetría (µm)	535,9 ± 38,1 (455-613)	528,5 ± 36,7 (455-605)	548,8 ± 37,4 (488-613)	0,03[‡]
-: Dato no disponible. Marcados en amarillo se muestran los datos con p<0,05. p: comparación grupo LIO monofocales frente a grupo LIO difractivas. [†] U de Mann Whitney; [†] χ^2 (Chi cuadrado); [‡] T Studet.				

Tabla 17: Características clínicas y demográficas de la muestra total y de los dos grupos de LIO analizados, en la visita previa a la cirugía de catarata

La edad media de la muestra global fue $69,9 \pm 6,6$ años. Tras la comparación de edades medias entre los grupos de LIO del estudio se determinó que los casos con LIO difractiva era significativamente más jóvenes que los casos con LIO monofocal ($p=0,02$).

Mediante la aplicación del test de Chi cuadrado (χ^2), se comprobó que la distribución por sexos en esos dos mismos grupos era homogénea ($p=0,32$).

Igualmente, los grupos también resultaron comparables en cuanto a otras variables clínicas, tales como número de fármacos hipotensores tópicos utilizados y número de ojos con tratamiento hipotensor tópico ($p=0,88$ y $p=0,36$, respectivamente).

Se encontraron diferencias en PIO, paquimetría y número de ojos con tratamiento láser de glaucoma previo ($p=0,02$; $p=0,03$; $p=0,02$; respectivamente).

Las características clínicas y demográficas de los subgrupos clasificados en base a la gravedad del glaucoma se recogen en la tabla 18. Dentro de los casos catalogados como glaucoma avanzado no se hallaron ojos en los que se hubieran implantado LIO difractivas.

El grupo de mayor edad fue el de LIO monofocal en glaucomas moderados (73,5 años) y el más joven fue el de LIO difractivas en glaucomas moderados (63,8 años). Atendiendo a esta clasificación, los grupos resultaron mayoritariamente homogéneos en cuanto a edad y sexo. Únicamente resultaron significativas las comparaciones en edad entre casos con glaucoma moderado y LIO monofocal frente a los casos con glaucoma moderado y LIO difractiva ($p<0,04$), y los casos con glaucoma incipiente y LIO difractiva frente a los glaucomas moderados con LIO monofocal ($p<0,01$).

Igualmente, los grupos resultaron mayoritariamente homogéneos en relación a las demás variables clínicas estudiadas. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en:

PIO: entre glaucomas incipientes con LIO monofocal y glaucomas moderados con LIO difractiva ($p=0,04$), entre glaucomas incipientes con LIO difractiva y glaucomas moderados con LIO monofocal ($p<0,001$), y entre glaucomas moderados con LIO monofocal y glaucomas moderados con LIO difractiva ($p=0,01$).

Número de fármacos hipotensores tópicos: entre glaucomas incipientes con LIO monofocal y glaucomas avanzados con LIO monofocal ($p=0,01$), y en-

Parámetro	G. incipiente (N ojos: 50; 72,5%)		G. moderado (N ojos: 16; 23,2%)	
	LIO Monofocal (N ojos: 31; 62,0%)	LIO Difractiva (N ojos: 19; 38,0%)	LIO Monofocal (N ojos: 10; 62,5%)	LIO Difractiva (N ojos: 6; 37,5 %)
Edad (años)	70,0 ± 7,7 (48,0-79,0)	69,3 ± 4,2 (61,0-76,0)	73,5 ± 2,01 (71,0-78,0)	63,8 ± 8,9 (52,0-76,0)
Sexo (V/M)	20/11 (64,5%/35,5%)	8/ 11 (42,1%/57,9%)	7/3 (70,0%/30,0%)	4/2 (66,7%/33,3%)
Ojo (D/I)	13/18 (41,9%/58,1%)	7/ 12 (36,8%/63,2%)	1/9 (10,0%/90,0%)	3/ 3 (50,0%/ 50,0%)
Tiempo de seguimiento desde diagnóstico hasta cirugía de catarata (años)	7,8 ± 6,7 (0,4-27,3)	6,5 ± 3,6 (0,8-13,2)	6,9 ± 4,0 (0,6-14,6)	7,0 ± 6,9 (0,3-18,0)
PIO (mmHg)	15,0 ± 2,7 (10,0-20,0)	16,2 ± 2,4 (12,0-22,0)	13,3 ± 1,9 (10,0-16,0)	17,5 ± 2,4 (12,0-22,0)
Nº fármacos hipotensores	1,4 ± 0,7 (1,0-3,0)	1,5 ± 0,7 (0,0-3,0)	1,8 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,8 ± 0,4 (1,0-2,0)
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	31 (100)	18 (94,7)	10 (100)	6 (100)
0	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)
1	21 (67,7)	9 (47,4)	4 (40,0)	1 (16,7)
2	6 (19,4)	8 (42,1)	4 (40,0)	5 (83,3)
3	4 (12,9)	1 (5,3)	2 (20,0)	0 (0)
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nº ojos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nº ojos con tratamiento láser de glaucoma previo	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	2 (33,3)
Nº ojos con cirugía de glaucoma previa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)
Paquimetría (µm)	530,3 ± 33,9 (460-603)	540,7 ± 32,2 (488-613)	529,8 ± 47,7 (455-605)	574,2 ± 45,6 (509-613)

-: Dato no disponible.
 Marcados en amarillo se muestran los datos con p<0,05. Marcados en azul se muestran los datos con p<0,01.
 † U de Mann Whitney; † χ² (Chi cuadrado); ‡ T. Studet; * Wilcoxon.
 p1: G. incipiente LIO monofocal vs G. incipiente LIO difractiva.
 p2: G. incipiente LIO monofocal vs G. moderado LIO monofocal.
 p3: G. incipiente LIO monofocal vs G. moderado LIO difractiva.
 p4: G. incipiente LIO monofocal vs G. avanzado LIO monofocal.

Tabla 18: Características clínicas y demográficas de los subgrupos

tre glaucomas incipientes con LIO difractiva y glaucomas avanzados con LIO monofocal (p=0,02).

Número de ojos con tratamiento láser de glaucoma previo: entre glaucomas incipientes con LIO monofocal y glaucomas moderados con LIO difractiva (p=0,04).

Paquimetría: entre glaucomas incipientes con LIO monofocal y glaucomas moderados con LIO difractiva (p<0,001).

	G. avanzado (N ojos: 3; 4,3%)	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10
	LIO Monofocal (N ojos: 3, 100%)										
	72,7 ± 4,6 (70,0-78,0)	0,30 [†]	0,50 [†]	0,10 [†]	0,67 [†]	<0,01 [‡]	0,21 [‡]	0,29 [†]	0,04 [‡]	0,40 [†]	0,24 [†]
	0/3 (0,0%/100,0%)	0,84 [†]	0,95 [†]	0,95 [†]	0,06 [†]	0,25 [†]	0,38 [†]	0,27 [†]	0,95 [†]	0,07 [†]	0,17 [†]
	2/1 (66,7%/33,3%)	0,77 [†]	0,12 [†]	0,94 [†]	0,57 [†]	0,20 [†]	0,65 [†]	0,54 [†]	0,12 [†]	0,11 [†]	0,96 [†]
	6,3 ± 4,5 (1,1-8,9)	0,94 [†]	0,96 [‡]	0,89 [†]	0,59 [†]	0,82 [†]	0,82 [‡]	0,87 [‡]	0,86 [†]	0,81 [†]	0,91 [†]
	17,0 ± 4,4 (12,0-20,0)	0,16 [†]	0,11 [†]	0,04 [†]	0,28 [†]	<0,001 [†]	0,16 [†]	0,50 [†]	0,01 [†]	0,23 [†]	0,90 [†]
	2,7 ± 0,6 (2,0-3,0)	0,64 [†]	0,16 [†]	0,08 [†]	0,01 [†]	0,33 [†]	0,20 [†]	0,02 [†]	0,86 [†]	0,13 [†]	0,06 [†]
	3 (100)	0,38 [†]	-	-	-	0,96 [†]	0,95 [†]	0,94 [†]	-	-	-
	0 (0)	0,38 [†]	-	-	-	0,96 [†]	0,95 [†]	0,94 [†]	-	-	-
	0 (0)	0,24 [†]	0,15 [†]	0,03 [†]	0,05 [†]	0,98 [†]	0,35 [†]	0,24 [†]	0,59 [†]	0,50 [†]	0,95 [†]
	0 (0)	0,11 [†]	0,22 [†]	<0,01 [†]	0,51 [†]	0,95 [†]	0,16 [†]	0,92 [†]	0,15 [†]	0,97 [†]	0,23 [†]
	3 (100)	0,64 [†]	0,62 [†]	0,98 [†]	0,07 [†]	0,27 [†]	0,98 [†]	0,04 [†]	0,50 [†]	0,20 [†]	0,50 [†]
	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0 (0)	0,14 [†]	-	0,04 [†]	-	0,53 [†]	0,56 [†]	0,95 [†]	0,18 [†]	-	0,53 [†]
	0 (0)	-	-	0,18 [†]	-	-	0,24 [†]	-	0,41 [†]	-	0,95 [†]
	505,7 ± 26,3 (490-536)	0,30 [‡]	0,97 [‡]	<0,001 [‡]	0,23 [‡]	0,47 [‡]	0,06 [‡]	0,09 [‡]	0,09 [‡]	0,43 [‡]	0,05 [‡]

p5: G. incipiente LIO difractiva vs G. moderado LIO monofocal.
p6: G. incipiente LIO difractiva vs G. moderado LIO difractiva.
p7: G. incipiente LIO difractiva vs G. avanzado LIO monofocal.
p8: G. moderado LIO monofocal vs G. moderado LIO difractiva.
p9: G. moderado LIO monofocal vs G. avanzado LIO monofocal.
p10: G. moderado LIO difractiva vs G. avanzado LIO monofocal.

de glaucoma analizados, en el momento de la cirugía de catarata

4.3. Datos intraoperatorios

La tabla 19 muestra los resultados de los parámetros intraoperatorios analizados, así como los datos relacionados con las LIO implantadas, en los dos grupos de LIO analizados.

De forma análoga, los resultados de dichos parámetros atendiendo a la clasificación por subgrupos de gravedad de glaucoma se incluyeron en la tabla 20.

Parámetro	LIO Monofocal (N ojos: 44; 64%) (N pacientes: 35; 67%)	LIO Difractiva (N ojos: 25; 36%) (N pacientes: 17; 33%)	p
Técnica quirúrgica: Facoemulsificación	44 (100)	25 (100)	-
Potencia LIO (D)	20,7 ± 3,4 (11,5-27,0)	21,6 ± 3,3 (15,5-28,0)	0,63 [†]
Nº LIO tóricas	3 (6,8%)	1 (4,0 %)	0,96 [†]
-: Dato no disponible. p: comparación grupo LIO monofocales frente a grupo LIO difractivas. [†] U de Mann Whitney; [†] χ^2 (Chi cuadrado).			

Tabla 19: Datos intraoperatorios de los dos grupos de LIO analizados

4.3.1. Datos de la cirugía

Todas las cirugías de catarata se llevaron a cabo en el IOFV entre los años 2007 y 2014, mediante la técnica de facoemulsificación con implante de LIO (Tabla 19). No se registró ninguna complicación intraoperatoria que pudiera haber influido en el resultado del análisis. El 100% de las LIO fueron implantadas en el saco capsular.

Las cirugías fueron realizadas por un total de 3 cirujanos: LFV (40; 58,0%), JFA (17; 24,6%) y PPR (12; 17,4%).

4.3.2. Datos de las lentes intraoculares

Se implantaron 44 (63,8%) LIO monofocales esféricas con filtro UV+azul, y 25 LIO (36,2%) difractivas esféricas con filtro UV+azul. La totalidad de las LIO

Parámetro	G. incipiente (N ojos: 50; 72,5%)		G. moderado (N ojos: 16; 23,2%)		
	LIO Monofocal (N ojos: 31; 62,0%)	LIO Difractiva (N ojos: 19; 38,0%)	LIO Monofocal (N ojos: 10; 62,5%)	LIO Difractiva (N ojos: 6; 37,5 %)	
Técnica quirúrgica: Facoemulsificación	31 (100,0)	23 (100,0)	10 (100,0)	8 (100,0)	
Potencia LIO (D)	20,2 ± 3,0 (11,5-24,0)	21,6 ± 2,7 (16,0-28,0)	20,6 ± 3,8 (13,0-26,0)	21,8 ± 4,9 (15,5-27,5)	
Nº LIO tóricas	3 (9,7)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	
-: Dato no disponible. [†] U de Mann Whitney; [†] χ^2 (Chi cuadrado). Marcados en amarillo se muestran los datos con p<0,05. p1: G. incipiente LIO monofocal vs G. incipiente LIO difractiva. p2: G. moderado LIO monofocal vs G. moderado LIO difractiva. p3: G. incipiente LIO monofocal vs G. moderado LIO monofocal. p4: G. incipiente LIO monofocal vs G. moderado LIO difractiva.					

Tabla 20: Datos intraoperatorios de los

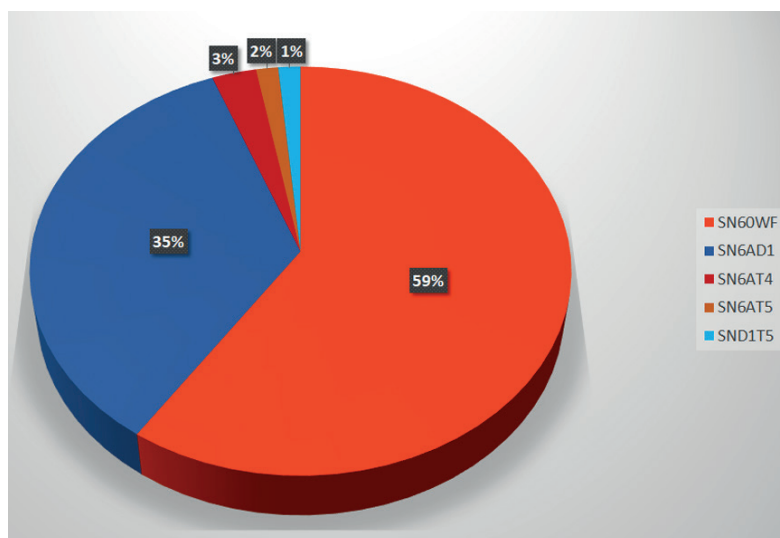


Figura 43: Distribución de las LIO implantadas en el estudio.

disponían de filtro UV+azul. Se implantaron 4 LIO tóricas (5,8%), 3 en el grupo de LIO monofocales y 1 en el grupo de LIO difractivas (todos ellos casos con glaucoma incipiente).

En la figura 43 se representa la distribución de los diferentes modelos de LIO implantadas. La más empleada, con más de la mitad de los casos (59%), fue el modelo SN60WF (LIO monofocal con filtro UV+azul, AcrySof IQ). Los siguientes modelos más frecuentes correspondieron a las LIO SN6AD1 (35%) y la SN6AT4 (3%).

Únicamente se encontraron diferencias entre los casos con glaucoma incipiente con LIO monofocal y los glaucomas avanzados con LIO monofocal en cuanto a la potencia de la LIO, siendo significativamente más elevada (prácticamente 5 D más) en el subgrupo de glaucomas avanzados ($p=0,01$).

	G. avanzado (N ojos: 3; 4,3%)	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10
	LIO Monofocal (N ojos: 3, 100%)										
	3 (100,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25,5 ± 2,6 (22,5-27,0)	0,41†	0,74†	0,81†	0,58†	0,01†	0,91†	0,95†	0,08†	0,51†	0,36†
	0 (0)	0,96†	-	0,57†	0,95†	0,94†	0,91†	0,93†	0,92†	-	-

p5: G. incipiente LIO monofocal vs G. avanzado LIO monofocal.
 p6: G. incipiente LIO difractiva vs G. moderado LIO monofocal.
 p7: G. incipiente LIO difractiva vs G. moderado LIO difractiva.
 p8: G. incipiente LIO difractiva vs G. avanzado LIO monofocal.
 p9: G. moderado LIO monofocal vs G. avanzado LIO monofocal.
 p10: G. moderado LIO difractiva vs G. avanzado LIO monofocal.

grupos de gravedad de glaucoma analizados

4.4. Datos postoperatorios

El tiempo medio de seguimiento desde la cirugía hasta el análisis fue de $69,6 \pm 7,2$ meses (60-95), esto es, $5,8 \pm 0,8$ años (5,1-7,9). No se registró ninguna complicación postoperatoria que pudiera influir en el resultado del análisis.

Durante ese tiempo, 25 casos (36,2%) precisaron la realización de capsulotomía posterior con láser Nd:YAG: 7 (15,9%) del grupo de LIO monofocales y 18 (72,0%) del grupo de LIO difractivas.

Los 69 ojos estudiados (100%) tenían CV: 6 (8,7%) Humphrey SITA Standard 30-2 y 63 (91,3%) Humphrey SITA Standard 24-2. En el 79,7% de casos, el tipo de CV antes y después de la cirugía resultó ser el mismo. En 55 ojos (79,7%) se disponía de análisis mediante OCT del espesor de la CFNR (32 (72,7%) en las LIO monofocales, y 23 (92,0%) en las difractivas), siendo la más realizada Cirrus: 28 casos (40,6%).

Con relación a la cirugía de glaucoma, ningún caso precisó de la realización de un procedimiento filtrante o de ningún otro tipo durante el periodo de seguimiento.

Las comparaciones de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio en los distintos grupos de LIO y de gravedad de glaucoma estudiados, con respecto al preoperatorio, se muestran de forma pormenorizada en las tablas 21 y 22, respectivamente.

4.4.1. Presión intraocular

Presión intraocular por grupos de lentes intraoculares

Tal y como se muestra en la tabla 2, los valores numéricos de PIO en el preoperatorio se encontraban entre 14,7 mmHg (LIO monofocales) y 16,5 mmHg (LIO difractivas) ($p=0,02$).

Las cifras en el postoperatorio fueron algo más bajas, aunque similares a las obtenidas antes de la cirugía de catarata en los dos subgrupos de LIO. Sin embargo, dichas reducciones de 1,0 mmHg ($p<0,001$) y de 1,8 mmHg ($p=0,04$) en el grupo de LIO monofocales y en el de LIO difractivas, respectivamente, fueron significativas. Las diferencias no fueron significativas comparando los descensos postoperatorios de ambos grupos entre sí ($p=0,16$).

Parámetro	LIO Monofocal (N ojos: 44; 64%) (N pacientes: 35; 67%)		LIO Difractiva (N ojos: 25; 36%) (N pacientes: 17; 33%)		p1	p2	p3	p4
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.				
Nº fármacos hipotensores	1,6 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,4 ± 1,0 (0,0-3,0)	1,6 ± 0,6 (0,0-3,0)	1,4 ± 1,0 (0,0-4,0)	0,18*	0,30*	0,90†	0,71†
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	44 (100)	37 (84,1)	24 (96,0)	21 (84,0)	0,01†	0,35†	0,36†	0,92†
0	0 (0)	7 (15,9)	1 (4,0)	4 (16,0)	0,02†	0,36†	0,34†	0,95†
1	25 (56,8)	20 (45,5)	10 (40,0)	13 (52,0)	0,40†	0,57†	0,22†	0,63†
2	11 (25,0)	8 (18,2)	13 (52,0)	4 (16,0)	0,61†	0,02†	0,04†	0,98†
3	8 (18,2)	9 (20,4)	1 (4,0)	3 (12,0)	0,96†	0,61†	0,14†	0,52†
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,0)	-	0,91	-	0,36†
Nº casos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Esfera (D)	-0,7 ± 2,5 (-5,0; 5,3)	-0,1 ± 0,4 (-1,3; 0,7)	-0,4 ± 2,5 (-4,5; 3,7)	-0,07 ± 0,4 (-1,0; 0,7)	0,17*	0,57*	0,63†	0,78†
Cilindro (D)	-0,8 ± 0,5 (-1,7; 0,0)	-0,8 ± 0,5 (-2,0; 0,0)	-1,0 ± 1,0 (-4,5; -0,0)	-0,5 ± 0,5 (-1,5; -0,0)	0,93*	0,01*	0,43†	0,12†
AVsc (logMAR)	0,7 ± 0,4 (0,1-1,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,7 ± 0,3 (0,0-1,0)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,7)	<0,001*	<0,001*	0,55†	0,96†
AVcc (logMAR)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,5)	0,05 ± 0,07 (0,0-0,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,08 ± 0,07 (0,0-0,2)	<0,001*	<0,001*	0,71†	0,05†
ACD (µm)	2,8 ± 0,4 (2,1-3,5)	4,1 ± 0,0 (4,1-4,1)	2,5 ± 0,4 (1,6-3,3)	3,7 ± 0,5 (2,6-4,2)	-	<0,01†	0,02†	-
PIO (mmHg)	14,7 ± 2,7 (10,0-20,0)	13,7 ± 2,0 (9,0-17,0)	16,5 ± 2,5 (12,0-22,0)	14,7 ± 2,6 (9,0-20,0)	<0,001*	0,04*	0,02†	0,16†
Estudio estructural								
Relación E/P	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,6 ± 0,2 (0,4-0,8)	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,98*	0,50†	0,62†	0,28†
Espesor de la CFNR con OCT (µm)	71,5 ± 17,3 (40,6-110,3)	72,2 ± 11,5 (51,0-98,0)	80,0 ± 7,1 (69,0-90,0)	77,5 ± 15,5 (60,0-114,3)	0,15‡	0,88*	0,16†	0,53†
Parámetros campimétricos								
DM (dB)	-6,2 ± 5,1 (-24,2; -2,23)	-7,0 ± 5,7 (-25,4; -1,6)	-4,7 ± 5,7 (-10,8; -2,1)	-6,4 ± 3,7 (-16,7; -2,08)	0,02*	0,07*	0,48†	0,87†
VFI (%)	88,2 ± 16,4 (32,0-100,0)	83,7 ± 19,0 (23,0-100,0)	94,7 ± 4,9 (82,0-100,0)	88,8 ± 11,8 (56,0-100,0)	<0,001*	<0,001*	0,10†	0,36†
-: Dato no disponible. † U de Mann Whitney; † χ^2 (Chi cuadrado); ‡ T Student. * Wilcoxon. Marcados en amarillo se muestran los datos con p<0,05. Marcados en azul se muestran los datos con p<0,01. p1: LIO monofocal preop. vs LIO monofocal postop. p2: LIO difractiva preop. vs LIO difractiva postop. p3: LIO monofocal preop. vs LIO difractiva preop. p4: LIO monofocal postop. vs LIO difractiva postop.								

Tabla 21: Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos grupos de LIO estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.)

Parámetro	G. incipiente (N ojos: 50; 72,5%)				G. moderado (N ojos: 16; 23,2%)				
	LIO Monofocal (N ojos: 31; 62,0%)		LIO Difractiva (N ojos: 19; 38,0%)		LIO Monofocal (N ojos: 10; 62,5%)		LIO Difractiva (N ojos: 6; 37,5%)		
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	
PIO (mmHg)	15,0 ± 2,7 (10,0-20,0)	14,2 ± 1,8 (11,0-17,0)	16,2 ± 2,4 (12,0-22,0)	14,1 ± 2,5 (9,0-20,0)	13,3 ± 1,9 (10,0-16,0)	12,2 ± 2,0 (9,0-15,0)	17,5 ± 2,4 (13,0-20,0)	16,7 ± 2,1 (14,0-20,0)	
Nº fármacos hipotensores	1,4 ± 0,7 (1,0-3,0)	1,2 ± 0,9 (0,0-3,0)	1,5 ± 0,7 (0,0-3,0)	1,2 ± 1,0 (0,0-4,0)	1,8 ± 0,8 (1,0-3,0)	1,8 ± 1,1 (0,0-3,0)	1,8 ± 0,4 (1,0-2,0)	1,8 ± 1,0 (1,0-3,0)	
Nº ojos en tratamiento hipotensor tópico	31 (100)	26 (83,9)	18 (94,7)	15 (78,9)	10 (100)	8 (80)	6 (100)	6 (100)	
0	0 (0)	5 (16,1)	1 (5,3)	4 (21,1)	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	
1	21 (67,7)	19 (61,3)	9 (47,4)	10 (52,6)	4 (40,0)	1 (10,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	
2	6 (19,4)	3 (9,7)	8 (42,1)	3 (15,8)	4 (40,0)	4 (40,0)	5 (83,3)	5 (83,3)	
3	4 (12,9)	4 (12,9)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (20,0)	3 (30,0)	0 (0)	0 (0)	
≥4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Nº ojos en tratamiento hipotensor sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Esfera (D)	-1,0 ± 2,3 (-5,0; 2,0)	-0,1 ± 0,4 (-1,0; 0,7)	-0,3 ± 2,3 (-4,5; 3,7)	-0,01 ± 0,4 (-0,7; 0,7)	-0,8 ± 2,0 (-4,5; 2,0)	-0,1 ± 0,4 (-1,2; 0,5)	-0,9 ± 3,3 (-4,5; 3,5)	-0,2 ± 0,5 (-1,0; 0,5)	
Cilindro (D)	-0,9 ± 0,5 (-1,7; 0,0)	-0,8 ± 0,6 (-2,0; 0,0)	-1,1 ± 1,0 (-4,5; 0,0)	-0,6 ± 0,4 (-1,5; 0,0)	-0,7 ± 0,4 (-1,5; -0,0)	-0,7 ± 0,5 (-1,7; -0,0)	-0,7 ± 0,5 (-1,5; -0,0)	-0,5 ± 0,5 (-1,0; -0,0)	
AVsc (logMAR)	0,7 ± 0,3 (0,0-1,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,6 ± 0,3 (0,0-1,0)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,7)	0,4 ± 0,4 (0,1-1,3)	0,1 ± 0,1 (0,0-0,5)	1,0 ± 0,0 (1,0-1,0)	0,1 ± 0,1 (0,0-0,4)	
AVcc (logMAR)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,7)	0,07 ± 0,07 (0,0-0,3)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,7)	0,08 ± 0,07 (0,0-0,2)	0,15 ± 0,16 (0,0-0,5)	0,0 ± 0,0 (0,0-0,0)	0,2 ± 0,1 (0,0-0,3)	0,1 ± 0,1 (0,0-0,2)	
Estudio estructural									
Relación E/P	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,7 ± 0,2 (0,3-0,9)	0,6 ± 0,2 (0,4-0,8)	0,6 ± 0,2 (0,3-0,9)	-	0,9 ± 0,0 (0,9-0,9)	0,7 ± 0,2 (0,4-0,8)	0,7 ± 0,2 (0,6-0,9)	
Espesor de la CFNR con OCT (µm)	74,7 ± 18,2 (40,6-110,2)	77,2 ± 9,8 (60,6-98,0)	79,7 ± 7,8 (69,0-90,0)	82,0 ± 14,4 (62,0-114,3)	59,5 ± 4,7 (55,9-64,9)	58,4 ± 5,8 (51,0-67,0)	80,7 ± 0,0 (80,7-80,7)	64,1 ± 3,0 (60,3-67,0)	
Parámetros campimétricos									
DM (dB)	-3,8 ± 1,1 (-5,8; -2,3)	-4,7 ± 2,6 (-13,1; -1,6)	-3,8 ± 1,1 (-5,9; -2,1)	-5,2 ± 2,6 (-12,1; -2,1)	-8,8 ± 1,5 (-10,9; -6,4)	-9,2 ± 2,7 (-12,9; -4,2)	-7,6 ± 1,8 (-10,8; -6,1)	-10,2 ± 4,5 (-16,7; -5,6)	
VFI (%)	95,3 ± 3,4 (87,0-100,0)	91,6 ± 9,6 (54,0-100,0)	96,7 ± 3,4 (86,0-100,0)	92,6 ± 8,2 (70,0-100,0)	81,3 ± 7,9 (68,0-96,0)	75,9 ± 11,1 (57,0-88,0)	89,0 ± 4,7 (82,0-94,0)	76,7 ± 14,1 (56,0-90,0)	

-: Dato no disponible.

† U de Mann Whitney; † χ^2 (Chi cuadrado); ‡ T Studet. * Wilcoxon.

Marcados en amarillo se muestran los datos con $p < 0,05$. Marcados en azul se muestran los datos con $p < 0,01$.

p1: G. incipiente + LIO monofocal preop. vs G. incipiente + LIO monofocal postop.

p2: G. incipiente + LIO difractiva preop. vs G. incipiente + LIO difractiva postop.

p3: G. moderado + LIO monofocal preop. vs G. moderado + LIO monofocal postop.

Tabla 22: Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.)

Presión intraocular por grupos de gravedad de glaucoma

Antes de la cirugía (Tabla 18), el grupo con PIO más elevada fue el de glaucomas moderados con LIO difractiva (17,5 mmHg), y el grupo con PIO más baja fue el comprendido por dichos glaucomas moderados, pero con LIO monofocal (13,3 mmHg). Entre ambos colectivos existía una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$), al igual que entre glaucomas incipientes con LIO monofocal y glaucomas moderados con LIO difractiva ($p=0,04$), y entre glau-

G. avanzado (N ojos: 3; 4,3%)		p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	
LIO Monofocal (N ojos: 3, 100%)											
Preop.	Postop.										
17,0 ± 4,4 (12,0-20,0)	14,3 ± 2,9 (11,0-16,0)	0,05*	0,04*	0,16*	0,56*	0,25*	0,16†	0,78†	0,01†	<0,01†	
2,7 ± 0,6 (2,0-3,0)	2,7 ± 0,6 (2,0-3,0)	0,10*	0,23*	0,95*	0,96*	0,79*	0,64†	0,96†	0,86†	0,98†	
3 (100)	3 (100)	0,06†	0,34†	0,47†	-	-	0,38†	0,72†	-	-	
0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
0 (0)	0 (0)	0,05†	0,93†	0,30†	0,96†	-	0,24†	0,57†	0,59†	0,59†	
0 (0)	0 (0)	0,47†	0,15†	0,95†	0,98†	0,92†	0,11†	0,66†	0,15†	0,15†	
3 (100)	3 (100)	0,98†	0,97†	0,96†	-	0,98†	0,64†	0,64†	0,50†	0,50†	
0 (0)	0 (0)	-	0,95†	-	-	-	-	0,38†	-	-	
0 (0)	0 (0)										
3,6 ± 2,5 (0,7; 5,2)	-0,1 ± 0,2 (-0,2; 0,0)	0,06*	0,70*	0,32*	0,84*	0,25*	0,28†	0,49†	0,87†	0,46†	
-0,2 ± 0,3 (-0,5; -0,0)	-0,3 ± 0,3 (-0,5; -0,0)	0,75*	0,03*	0,84*	0,31*	0,96*	0,69†	0,12†	0,78†	0,44†	
1,2 ± 0,2 (1,0-1,3)	0,1 ± 0,0 (0,1-0,1)	<0,001*	<0,01*	0,08*	0,13*	0,25*	0,87†	0,64†	0,46†	0,60†	
0,1 ± 0,2 (0,0-0,4)	0,03 ± 0,1 (0,0-0,1)	<0,001*	<0,01*	0,03*	0,13*	0,98*	0,36†	0,50†	0,50†	0,02†	
-	0,9 ± 0,0 (0,9-0,9)	0,98*	0,97*	-	0,77*	-	0,42†	0,76†	-	0,41†	
-	68,4 ± 5,4 (63,0-73,8)	0,16*	0,88*	0,96*	-	-	0,42†	0,59†	-	0,07†	
-22,4 ± 3,0 (-24,2; -19,0)	-24,2 ± 1,4 (-25,4; -22,7)	0,04*	0,10*	0,63*	0,44*	0,25*	0,95†	0,36†	0,15†	0,96†	
35,3 ± 5,8 (32,0-42,0)	27,3 ± 3,8 (23,0-30,0)	0,01*	0,02*	0,11*	0,06*	0,25*	0,18†	0,60†	0,06†	0,79†	

p4: G. moderado + LIO difractiva preop. vs G. moderado + LIO difractiva postop.
p5: G. avanzado + LIO monofocal preop. vs G. avanzado + LIO monofocal postop.
p6: G. incipiente + LIO monofocal preop. vs G. incipiente + LIO difractiva preop.
p7: G. incipiente + LIO monofocal postop. vs G. incipiente + LIO difractiva postop.
p8: G. moderado + LIO monofocal preop. vs G. moderado + LIO difractiva preop.
p9: G. moderado + LIO monofocal postop. vs G. moderado + LIO difractiva postop.

en los distintos subgrupos de glaucoma estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.)

comas incipientes con LIO difractiva y glaucomas moderados con LIO monofocal ($p < 0,001$).

Las cifras de PIO en el postoperatorio fueron muy similares a las obtenidas antes de la cirugía de catarata en todos los grupos analizados. El único caso en el que se apreció una reducción significativa fue en los glaucomas incipientes con LIO difractiva ($p = 0,04$). En los glaucomas moderados, el descenso tensional postoperatorio fue mayor cuando se había implantado una LIO mo-

nofocal (-1,1 mmHg; -8,3%) que en caso de presencia de LIO difractiva (-0,8 mmHg; -4,6%) ($p < 0,01$).

4.4.2. Tratamiento hipotensor

Tratamiento hipotensor por grupos de lente intraocular

En la mencionada tabla 6 también se muestran de forma muy detallada los casos que estaban bajo tratamiento hipotensor tópico, así como la distribución de los mismos por número de principios activos empleados para controlar la PIO.

Preoperatoriamente (Tabla 17), los sujetos de la muestra estaban tratados con entre 1 y 3 principios activos, no encontrándose ningún caso en tratamiento máximo (≥ 4 fármacos), y hallando solo uno sin tratamiento (correspondiente al grupo de LIO difractivas).

Tras la cirugía de catarata, en general, se apreció una reducción en casi todos los apartados y subgrupos. Se identificó una reducción no significativa de 0,2 fármacos tanto en el grupo de LIO monofocales ($p = 0,18$) como en el grupo de LIO difractivas ($p = 0,30$). Además, en estos dos mismos grupos se redujo el total de casos que necesitaban tratamiento (16% menos en las LIO monofocales, $p = 0,01$; y 12% menos en las LIO difractivas, $p = 0,35$), a expensas de un incremento en el número de casos que quedaron libres de terapia hipotensora: 16% más en las LIO monofocales ($p = 0,02$), y 12% más en el grupo de LIO difractivas ($p = 0,36$).

En el grupo de LIO monofocales, un 57% de ojos mantuvo el mismo tratamiento, un 32% de ojos redujeron el número de principios activos empleados (30% uno menos y 2% dos menos), y un 11% requirió más terapia para controlar su PIO (6% un fármaco adicional y 5% dos más).

En el grupo de LIO difractivas, un 44% de ojos mantuvo el mismo tratamiento, un 40% de ojos redujo el número de principios activos empleados (todos ellos uno menos), y un 16% requirió más terapia para controlar su PIO (12% un fármaco adicional, incluyendo el caso que no tenía terapia previa, y 4% dos más) (Tabla 21).

Ningún caso requirió tratamiento con acetazolamida vía oral en todo el periodo de seguimiento.

Tratamiento hipotensor por grupos de gravedad de glaucoma

El análisis pormenorizado de los fármacos preoperatorios atendiendo a los subgrupos de gravedad de glaucoma se muestra en la tabla 22. Los sujetos

de los tres subgrupos estaban tratados con entre 1 y 3 principios activos, encontrándose únicamente un caso libre de terapia (glaucoma incipiente con LIO difractiva) y ningún ojo en tratamiento máximo (≥ 4 fármacos tópicos). Los glaucomas avanzados eran los que requerían más medicación (2,7 fármacos en promedio), y los glaucomas iniciales con ambos tipos de LIO los que menos (1,2 principios activos de media).

En general, se identificó una reducción postoperatoria en todos los apartados y subgrupos, salvo en los glaucomas moderados con LIO difractiva y los glaucomas avanzados, que permanecieron sin modificaciones.

Tras la cirugía de catarata, se identificaron reducciones no significativas de 0,2 ($p=0,10$) y de 0,3 fármacos ($p=0,23$) en glaucomas incipientes con LIO monofocal y LIO difractiva, respectivamente. Los glaucomas moderados con ambos tipos de LIO y los avanzados se mantuvieron igual ($p=0,95$, $p=0,95$, $p=0,79$, respectivamente). Además, en casi todos los subgrupos se redujo (no significativamente) el total de casos que necesitaban tratamiento: 16% menos en glaucomas iniciales con LIO monofocal ($p=0,06$); 16% menos en glaucomas iniciales con LIO difractiva ($p=0,34$); y 20% menos en glaucomas moderados con LIO monofocal ($p=0,47$). En los casos afectados de glaucoma moderado a los que se les había implantado una LIO difractiva, así como en los glaucomas avanzados no se redujo el porcentaje de ojos tratados (100% en ambos casos). Ningún caso requirió tratamiento con acetazolamida vía oral en todo el periodo de seguimiento.

4.4.3. Pruebas funcionales

Desviación media

Valores

No se identificaron diferencias preoperatorias significativas en esta variable entre los dos grupos de LIO implantados: -6,2 dB en LIO monofocales y -4,7 dB en difractivas ($p=0,10$). En promedio, se podría catalogar el grupo de LIO monofocales como glaucomas moderados, y el grupo de LIO difractivas como glaucomas iniciales.

Esta variable se negativizó más en el postoperatorio de los dos grupos (-7,0 dB y -6,4 dB, en LIO monofocal y LIO difractiva, respectivamente), siendo este suceso únicamente significativo en el caso de las LIO monofocales ($p=0,02$).

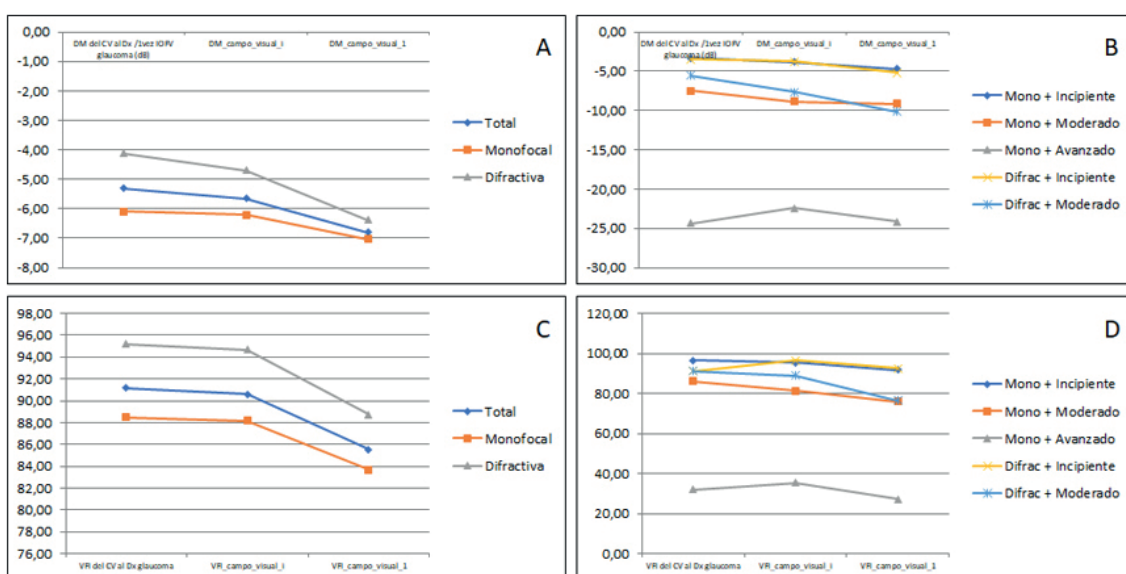
El descenso fue un poco mayor en las LIO difractivas, pero permanecieron por encima de las monofocales en todos los momentos de análisis del estudio (Figura 44A).

En el subanálisis basado en los grupos de gravedad de glaucoma se obtuvieron los siguientes valores preoperatorios para este parámetro: -3,8 dB en glaucomas leves con ambos tipos de LIO, -8,8 dB en glaucomas moderados con LIO monofocal y -7,6 con LIO difractiva, y -22,4 dB en glaucomas avanzados.

Esta variable se negativizó más en todos los grupos analizados en el postoperatorio, siendo la única diferencia estadísticamente significativa la hallada en el caso de los glaucomas leves con LIO monofocal ($p=0,04$). La mayor variación la experimentó el grupo de glaucomas moderados con LIO difractiva, que empeoró 2,6 dB a los cinco años de la operación, seguido del grupo de glaucomas avanzados, que empeoró 1,8 dB (Figura 44B).

Progresión

La tasa de progresión campimétrica en la muestra total tras la cirugía de catarata fue $-1,1 \pm 2,7$ dB en 5 años, esto es, una reducción de DM de 0,23 dB/año. El grupo de LIO monofocales progresó $-0,8 \pm 2,1$ dB en 5 años, es decir, $-0,17$ dB/año. Y en el grupo de LIO difractiva la tasa ascendió a $-1,7 \pm 3,4$ dB en 5 años, lo que supone una pérdida de 0,33 dB/año. Por tanto, los dos grupos de LIO obtuvieron tasas de progresión similares.



Figuras 44A, 44B, 44C y 44D: Variación de la DM del CV. 44A en función al tipo de LIO, 44B en función a la gravedad del glaucoma. Variación del VFI del CV. 44C en función al tipo de LIO, 44D en función a la gravedad del glaucoma.

Atendiendo al análisis por subgrupos de gravedad del glaucoma, todos los grupos estudiados progresaron, siendo la mayor tasa la de los glaucomas moderados con LIO difractiva (-0,7 dB/año) y la menor la de dichos glaucomas moderados, pero con LIO monofocal (-0,1 dB/año). El resumen de todos los datos se detalla en la tabla 23.

Grupo de estudio	Tasa de progresión entre primera visita y cirugía de catarata (dB/año)	Tasa de progresión entre cirugía de catarata y final del seguimiento (dB/año)
Total	-0,1	-0,2
LIO monofocal	0,0	-0,2
LIO difractiva	-0,1	-0,3
LIO monofocal + G. incipiente	-0,1	-0,2
LIO monofocal + G. moderado	-0,3	-0,1
LIO monofocal + G. avanzado	+0,4	-0,3
LIO difractiva + G. incipiente	-0,1	-0,2
LIO difractiva + G. moderado	-0,3	-0,7

Tabla 23: Tasas de progresión de DM entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los grupos analizados en el estudio

La figura 44A incorpora los valores de DM obtenidos en la primera visita, con el objeto de disponer de una visión global de la evolución a largo plazo de esta variable. De esta forma, se puede apreciar cómo el descenso fue un poco mayor en las LIO difractivas, pero permanecieron por encima de las LIO monofocales en todos los momentos de análisis del estudio. Los resultados de la muestra global se mantuvieron prácticamente paralelos a los grupos, pero en posiciones intermedias entre ellos.

En esta misma línea, la figura 44B muestra las tasas de progresión entre las diversas visitas de análisis en todos los subgrupos analizados en el estudio. El subgrupo que presentó menores diferencias entre valores fue el glaucoma incipiente (ambos tipos de LIO) y el de mayores fue el glaucoma avanzado, que mostró un evidente cambio de tendencia.

VFI

Valores

No se identificaron diferencias preoperatorias significativas en esta variable entre los dos grupos de LIO implantados, con valores de 88,2% en LIO monofocales y 94,7% en LIO difractivas ($p=0,10$).

Los valores de este parámetro se redujeron significativamente en el postoperatorio de los dos grupos: pasó a 83,7% en LIO monofocales ($p < 0,001$) y a 88,8% en el grupo de LIO difractivas ($p < 0,001$). La reducción porcentual fue muy similar entre ambos grupos: 4,5% y 5,9%, respectivamente.

En el estudio pormenorizado basado en los grupos de gravedad de glaucoma se obtuvieron valores preoperatorios para este parámetro en torno al 95% en glaucomas leves, 81%-89% en glaucomas moderados, y 35% en glaucomas avanzados. No se identificaron diferencias preoperatorias significativas en esta variable entre los grupos estudiados.

Estos valores se redujeron significativamente en el postoperatorio de los glaucomas incipientes con los dos tipos de LIO: bajó a 91,6% ($p = 0,01$) en LIO monofocales y a 96,2% en LIO difractivas ($p = 0,02$). En los otros tres grupos VFI también experimentó un descenso objetivable, aunque no de forma significativa (Figura 44D).

Progresión

De forma similar al cálculo de progresión llevado a cabo con DM, se efectuó un análisis para VFI. La tasa de progresión en la muestra total tras la cirugía de catarata fue -1,0%/año. En el grupo de LIO monofocales dicha tasa fue -0,9%/año. Finalmente, en el grupo de LIO difractivas la tasa de progresión de VFI resultó mayor: -1,2%/año.

Atendiendo al análisis por subgrupos de gravedad del glaucoma, la mayor tasa de progresión se obtuvo en los glaucomas moderados con LIO difractiva (-2,3%/año), y la menor en glaucomas iniciales con LIO monofocal (-0,7%/año).

Las figuras 44C y 44D incorporan los valores de VFI obtenidos en la primera visita, con el objeto de disponer de una visión global de la evolución a largo plazo de esta variable. De esta forma, se puede apreciar cómo los resultados en la muestra total, y en los dos tipos de LIO siguen un curso descendente paralelo, situándose los valores globales en posiciones intermedias entre los otros dos grupos.

En una aproximación similar, la tabla 24 muestra las tasas de progresión de VFI entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio. El subgrupo que presentó menores diferencias entre valores fue LIO monofocal en glaucomas moderados y el de mayores fue el glaucoma avanzado, en el que se observó una clara modificación de tendencia. Todos los grupos mostraron valores negativos en la diferencia de VFI en el periodo de tiempo desde la cirugía, indicando posible aumento en la gravedad del daño campimétrico.

Grupo de estudio	Tasa de progresión entre primera visita y cirugía de catarata (%/año)	Tasa de progresión entre cirugía de catarata y final del seguimiento (%/año)
Total	-0,1	-1,0
LIO monofocal	-0,1	-0,9
LIO difractiva	-0,1	-1,2
LIO monofocal + G. incipiente	-0,2	-0,7
LIO monofocal + G. moderado	-1,0	-1,1
LIO monofocal + G. avanzado	+0,7	-1,6
LIO difractiva + G. incipiente	+1,2	-0,8
LIO difractiva + G. moderado	-0,2	-2,3

Tabla 24: Tasas de progresión de VFI entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los grupos analizados en el estudio

4.4.4. Pruebas estructurales

Análisis del espesor de la CFNR mediante OCT

Valores

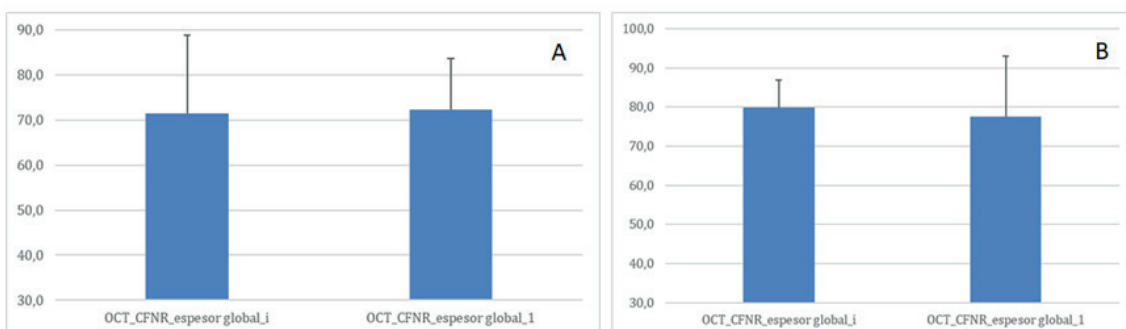
El espesor global de la CFNR preoperatorio en la muestra global osciló entre 40 y 114 μm , con una media de 74 μm : 72 μm en LIO monofocales y 80 μm en LIO difractivas, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,16$).

En el análisis por gravedad de glaucoma, el valor más reducido se halló en el preoperatorio de glaucomas moderados con LIO monofocal (59,5 μm), siendo 75-80 μm en glaucomas leves (LIO monofocal-LIO difractiva) y sin datos disponibles en glaucomas avanzados.

Progresión

El espesor de CNFR se redujo no significativamente en el grupo de LIO difractiva tras la cirugía (2,5 μm ; $p=0,88$), pero aumentó 0,7 μm en el caso de las LIO monofocales ($p=0,15$) (Fig. 3).

La ausencia de este dato (o el reducido tamaño muestral) en alguno de los subgrupos de glaucoma analizados no permitió llevar a cabo la comparación estadística de medias entre el preoperatorio y el postoperatorio. En los casos en que sí se pudo comparar, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El grupo de glaucoma moderado experimentó una muy leve reducción de espesor de CFNR en el caso de las LIO monofocales (1,1 μm ; $p=0,96$) y una reducción mayor en las LIO difractivas (16,6 μm ; p no disponible). Sin embargo,



Figuras 45A y 45B: Variación de la CFNR en función de tipo de LIO, 45A LIO monofocales, 45B LIO difractiva.

los glaucomas iniciales mostraron un aumento no significativo en esta variable: 2,5 μm más en LIO monofocales ($p=0,16$) y 2,3 μm más en LIO difractivas ($p=0,88$) (Figura 45).

Análisis de la excavación papilar

Preoperatoriamente, un 43,5% de casos no tenían retinografía. Los resultados de la revisión retrospectiva de historias clínicas en búsqueda de esta variable se muestran en la tabla 25.

Resultado	Preoperatorio	Postoperatorio
Valor numérico disponible	22 (31,9%)	32 (46,4%)
Descripción cualitativa ("aumentada de tamaño")	17 (24,6%)	13 (18,8%)
Resto: no existía valor ni descripción	30 (43,5%)	24 (34,8%)

Tabla 25: Resultados de la revisión retrospectiva de historias clínicas para identificar el valor de la relación diámetro excavación/diámetro papila óptica (E/P), en la muestra global

Cuando se identificó un valor numérico de relación E/P los valores oscilaron entre 0,3 y 0,9 en la muestra global y en los subgrupos de glaucoma: 0,7 en glaucomas leves con LIO monofocal y 0,6 con LIO difractiva, 0,7 en glaucomas moderados con LIO difractiva (no disponible en LIO monofocal), y no se encontraron valores para los casos más avanzados. Los grupos fueron homogéneos en relación a esta variable.

La ausencia de este dato en alguno de los subgrupos de glaucoma analizados no permitió llevar a cabo la comparación estadística de medias. En los casos en los que sí fue posible, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En el postoperatorio, el porcentaje de casos sin retinografía se redujo (34,8%) y aumentó la proporción de casos en los que sí se disponía de valor numérico (incremento del 14,5%).

4.4.5. Agudeza visual y refracción

Agudeza visual

Preoperatoriamente, no se hallaron diferencias entre los grupos de LIO y de glaucoma estudiados en cuanto a AV.

La AVsc mejoró significativamente tras la cirugía, pasando de 0,7 a 0,2 logMAR en los dos grupos de LIO ($p < 0,001$ en ambos casos). La AVcc también experimentó mejoría, pasando de 0,2 a aproximadamente 0,05 logMAR en las LIO monofocales y de 0,2 a 0,08 en las LIO difractivas ($p < 0,001$ en ambos casos). También mejoró en glaucomas incipientes con LIO monofocales ($p < 0,001$), glaucomas incipientes con LIO difractivas ($p < 0,01$) y en glaucomas moderados con LIO monofocales ($p = 0,03$). El índice de eficacia en la muestra total fue de 1,0 y el de seguridad de 1,29.

Refracción

Preoperatoriamente, no se hallaron diferencias en los grupos de LIO estudiados en cuanto a defecto refractivo esférico o cilíndrico. Existía una mayor tendencia a la miopía en el grupo de LIO monofocales, sin ser este hecho significativo ($p = 0,63$).

Solo se vio una diferencia postoperatoria significativa a este nivel en las LIO difractivas: se redujo el cilindro de -1,00 D a -0,50 D ($p = 0,01$).

Los subgrupos de glaucoma también resultaron homogéneos en cuanto a los defectos refractivos esférico y cilíndrico preoperatorios. Tras la cirugía, la única comparación significativa fue la graduación cilíndrica dentro del subgrupo de glaucomas incipientes con LIO difractiva, que pasó de -1,10 D a -0,60 D ($p = 0,03$).

5. DISCUSIÓN

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, dotado de un protocolo de estudio diseñado de forma sistemática. A pesar de los sesgos que se atribuyen a este tipo de estudios, los autores consideran que el presente trabajo es riguroso y consigue analizar de forma fiable lo que se pretendía.

5.2. Características de la muestra

No se llevó a cabo ningún cálculo previo de tamaño muestral. Se decidió incorporar rigurosamente aquellos casos encontrados que cumplieran los criterios de inclusión.

La literatura disponible acerca de LIO multifocales en glaucoma es muy limitada. Uno de los pocos trabajos disponibles en esta línea es el de Kamath et al., que incluía 51 sujetos sospechosos de glaucoma y 66 pacientes diagnosticados²¹¹. Por lo tanto, el tamaño muestral del presente estudio (con 69 ojos) era similar al de este trabajo.

En el presente estudio solo fueron incluidos pacientes con GPAA, por los motivos explicados en la “Discusión” del capítulo 2.

La edad media en el mencionado estudio de Kamath fue 74 años (rango: 48-87), es decir, bastante similar a la presente (69,9 años), así como en un metaanálisis de 3194 ojos comparando LIO monofocal con multifocal hablaba de edad media de cirugía de cataratas 69 años³²¹.

Se encontraron diferencias en edad entre los dos tipos de LIO analizados, de tal forma que el grupo de LIO difractivas era significativamente más joven (casi tres años) que el de LIO monofocales. Por subgrupos de gravedad de glaucoma, los glaucomas moderados con LIO monofocal resultaron prácticamente 10 años más mayores que los de glaucoma incipiente y LIO difractiva.

Esto concuerda con la realidad clínica ya que habitualmente los sujetos a los que se implanta una LIO multifocal pertenecen con más frecuencia a cirugías de cristalino transparente que se someten a cirugía facorrefractiva. Un metaanálisis que discernía entre LIO monofocales y LIO multifocales mostró edades muy similares en todos los estudios revisados: entre 53,5 y 75,6 años en monofocales, y entre 55,7 y 74,8 años para las multifocales³²². Otro trabajo acerca de cirugía de cataratas con un tamaño muestral de 206 sujetos, evidenció una edad media de 70 ± 8 años para LIO multifocales y 71 ± 8 para LIO monofocales³²³.

En cualquier caso, esta diferencia podría haber influido levemente en los resultados finales, suponiendo una limitación del estudio.

Se analizó el período temporal descrito (2007-2014) debido a la secuencia en la evolución del diseño de las LIO. Las LIO difractivas esféricas con filtro UV+azul aparecieron en el año 2007.

Los grupos resultaron comparables entre sí, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a género, edad ni late-

ralidad. Estos grupos tuvieron un tamaño muestral no demasiado elevado y mostraron una constitución algo asimétrica entre ellos: había más del doble de glaucomas incipientes que moderados, y únicamente 3 casos con glaucoma avanzado.

Se podría haber incluido un grupo control de pacientes sanos operados de catarata sin glaucoma y ver cómo evolucionaba el CV en el mismo periodo de seguimiento, para comparar cómo los diversos diseños ópticos de LIO influyen o no y su repercusión sobre el CV sin patología. Habría sido útil en la comparación. Sin embargo, no era muy factible a efectos prácticos, ya que no se suelen hacer CV de rutina en la práctica clínica real diaria a sujetos sin patología específica que requiera este estudio (retina, nervio óptico, neuro-oftalmología, etc.). Pretender buscar retrospectivamente pacientes sanos operados con CV preoperatorio y 5 años postoperatorio no era tarea fácil, y menos sencillo conseguir un tamaño muestral de grupo comparable al de glaucoma. Podría ser interesante para un teórico estudio prospectivo.

Resumen:

Los grupos estudiados resultaron homogéneos en cuanto a las variables demográficas analizadas, con la excepción de la edad.

El tamaño muestral fue similar al de estudios parecidos previos.

5.3. Pruebas diagnósticas

5.3.1. Pruebas funcionales: Campimetría

Para la discusión de los aspectos metodológicos relacionados con este apartado son aplicables las consideraciones hechas en la “Discusión” del capítulo 2. Se detallarán a continuación los resultados que sean específicos de este capítulo.

Durante la década de 2010 y de ahí en adelante el predominio en la realización de CV 24-2 fue patente, y se convirtió en la prueba de primera elección en los pacientes con glaucoma en el IOFV. Esto se vio reflejado en la distribución del tipo de CV realizado en el momento del análisis postoperatorio (seguimiento): el 91,3% eran 24-2 y tan solo un 8,7% eran 30-2.

Algunos estudios sugieren que los cambios en la difracción de la luz originados por algunas LIO multifocales podrían influir en las variables físicas de

los CV. Para poder seguir haciendo el seguimiento campimétrico, una posible estrategia propuesta es llevar a cabo un nuevo CV postoperatorio para establecer nuevos valores basales²⁷². Esto se podría haber llevado a cabo en este trabajo, mediante la selección del primer CV realizado tras el implante de LIO, para poder utilizarlo en las comparaciones con el estado preoperatorio y con los CV 5 años tras la cirugía.

5.3.2. Pruebas estructurales

Para la discusión de los aspectos metodológicos relacionados con este apartado son aplicables las consideraciones hechas en la “Discusión” del capítulo 2. Se detallarán a continuación los resultados que sean específicos de este capítulo.

Análisis del espesor de la CFNR mediante OCT

Tras la cirugía, el porcentaje de LIO monofocales que disponían de OCT era un 20% inferior al de las LIO difractivas. No se ha identificado ninguna explicación razonable para este hallazgo.

En cualquier caso, al no ser considerada la existencia de análisis mediante OCT un criterio de inclusión fijado previamente en el reclutamiento de historias clínicas, la ausencia de disponibilidad en algunos casos no constituye un sesgo de selección del estudio.

Análisis de la excavación papilar

Cabe recordar que el retinógrafo no midriático en el IOFV estuvo disponible desde el año 2003 (ver este apartado de la “Discusión” del capítulo 2). Dado que la inclusión de casos comenzó con las cirugías de 2007, no se ha encontrado explicación a la ausencia de fotografías del disco óptico antes de la cirugía de catarata. Por un lado, es entendible que existieran más fotos a lo largo del seguimiento, pero el número de retinografías preoperatorias podría haber sido algo más elevado.

Resumen:

La metodología de las pruebas diagnósticas se ajustó al protocolo establecido y se encuentra avalada por la bibliografía.

Los parámetros empleados aportaron precisión y los criterios de fiabilidad establecidos estuvieron encaminados a reducir la presencia de sesgos.

Se hallaron ciertas dificultades para encontrar algunos resultados, principalmente los relacionados con el análisis del disco óptico.

5.4. Resultados de las lentes intraoculares

5.4.1. Preoperatorio / Descriptivo / Grupos de lentes intraoculares

En primer lugar, se apreció que los dos grupos de LIO diferentes eran un poco asimétricos en cuanto a tamaño muestral: prácticamente el doble de LIO monofocales (44 ojos) que LIO difractivas (25 ojos). Esto podría tener cierto sentido debido a que la indicación de LIO multifocales en sujetos con glaucoma es más restrictiva.

El hecho de que el modelo más implantado fuera la LIO SN60WF (LIO con filtro UV+azul, AcrySof IQ) refleja la actividad clínica real, ya que ha sido la LIO más comúnmente implantada en global dentro del IOFV (de entre todos los tipos y modelos disponibles) a lo largo de las últimas décadas.

Se encontraron diferencias entre los casos con glaucoma incipiente con LIO monofocal y los glaucomas avanzados con LIO monofocal en cuanto a la potencia de la LIO, siendo significativamente más elevada (prácticamente 5 D más) en glaucomas avanzados. Los grupos de comparación son reducidos, por lo que estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Un aspecto controvertido podría ser la indicación de LIO multifocales en pacientes con glaucoma. Tal y como se ha comentado en la “Introducción” de este capítulo, a pesar de sus posibles limitaciones en calidad visual, estos implantes pueden valorarse en casos con daño campimétrico leve, PIO controlada y que demuestren estabilidad mantenida^{214,324}. En la muestra analizada, se cumplen estas premisas ya que las cifras de PIO estaban dentro de rangos teóricos de control con tratamiento médico, y no existían casos graves con cirugía de glaucoma y los CV apenas empeoraron desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la cirugía de cristalino. Además, no se identificó ningún caso de glaucoma avanzado con LIO multifocal. En cualquier caso, este punto sigue siendo discutido y no está totalmente aclarado por la literatura disponible en la actualidad. Podría ser objeto de futuras líneas de investigación.

5.4.2. Intraoperatorio / Cirugía / Cirujano

No se ha considerado que la influencia del factor cirujano haya tenido repercusión en los resultados obtenidos, al tratarse de una técnica quirúrgica protocolarizada.

En vista de los resultados, posiblemente en el momento de la indicación de la cirugía se fue relativamente restrictivo a la hora de indicar las LIO difractivas. Una prueba de ello es que a medida que empeoraba el estadio de gravedad del glaucoma se redujo el porcentaje de de LIO difractivas implantadas.

Otros criterios que pudieron influir fueron la opacidad cristaliniiana (dudoso), la disponibilidad de la LIO y el deseo refractivo del paciente.

5.4.3. Postoperatorio / Evolución

La posible OCP en los casos en los que no se realizó capsulotomía podría haber influido en una supuesta menor incidencia de la luz sobre la retina, si bien es cierto que en el IOFV, por protocolo, en cuanto se detecta una OCP leve se suele indicar dicho procedimiento, especialmente en el caso de LIO multifocales (muy sensibles a la OCP). Prueba de ello es que el porcentaje de capsulotomías en casos de LIO difractivas fue un 56% superior que en las LIO monofocales. Como no se evidenció una pérdida de seguimiento durante esos años, se podría deducir que no presentaban una OCP significativa que pudiera haber influido en los resultados.

Resumen:

Las LIO se implantaron según criterios de disponibilidad, de deseo refractivo del paciente, del estado del control tensional y de gravedad del glaucoma.

No se apreciaron factores intraoperatorios que influyeran en los resultados del estudio.

5.5. Resultados de presión intraocular y tratamiento hipotensor

5.5.1. Preoperatorio

Los valores preoperatorios en la muestra global y en todos los grupos analizados se situaban en torno a 15 mmHg aproximadamente, con una media de

1,7 fármacos hipotensores tópicos por ojo, lo cual habla de un adecuado control tensional teórico. El hecho de que no hubiera ningún paciente con tratamiento tópico máximo (≥ 4 fármacos) ni con acetazolamida vía oral también refrenda que el manejo tensional era adecuado en el momento de llegar a la cirugía. No se hallaron diferencias entre los dos tipos de LIO.

No se ha encontrado ninguna explicación a la mayor PIO en los casos con LIO difractiva frente a LIO monofocales en los distintos grupos de gravedad de glaucoma, ni a la mayor realización de terapia láser en ese mismo grupo de LIO multifocales. Estos casos podrían ser ojos catalogados de HTO en los que se realizó trabeculoplastia en su momento, y que años más tarde progresaran a NOG. No se han hallado publicaciones sobre trabeculoplastia láser y LIO multifocales.

Todo esto recalca que algunos subgrupos de LIO difractivas tenían PIO más elevadas que sus homónimos con LIO monofocal, lo cual se podría contraponer a lo esperado, ya que en general se asume que los ojos a los que se les implanta una LIO difractiva están en condiciones exploratorias favorables. No obstante, conviene matizar que las diferencias en magnitud no son muy elevadas (del orden de 2 mmHg aproximadamente) y que la inmensa mayoría de las comparaciones no fueron estadísticamente significativas.

Estas diferencias no se confirmaron en otras variables, tales como número de fármacos hipotensores tópicos y número de ojos en tratamiento hipotensor tópico, en las que los dos grupos de LIO fueron homogéneos.

Los glaucomas avanzados eran los que requerían más medicación, lo cual es congruente con el manejo de la enfermedad, ya que se trata de casos en diferente estadio de gravedad y en los que la PIO objetivo es distinta, requiriendo por tanto una intensidad de tratamiento individualizada.

5.5.2. Postoperatorio

La PIO se redujo levemente tras la cirugía de catarata. El número de principios activos no se redujo significativamente en ningún grupo de LIO. Una posible explicación podría ser que al no haber presentado PIO preoperatorias muy elevadas, la leve reducción de PIO con la facoemulsificación permitió a la mayoría de casos seguir manteniendo el mismo número de fármacos para garantizar el su adecuado control tensional. Ningún paciente requirió trata-

miento hipotensor sistémico ni cirugía de glaucoma en los 5 años tras la cirugía de catarata, por lo que el control de PIO parece que fue correcto.

Otra observación pertinente fue la profundización experimentada por la CA tras la cirugía de extracción del cristalino concordante con la literatura^{325,326}, especialmente en el grupo de LIO difractivas.

Resumen

Los grupos no resultaron homogéneos en cuanto a la PIO preoperatoria.

Tras la cirugía de catarata, se observó un descenso en la muestra global en cuanto a PIO y número de ojos en tratamiento hipotensor tópico.

Ningún caso requirió cirugía de glaucoma durante el seguimiento.

5.6. Resultados de las pruebas funcionales: Campimetría

5.6.1. Preoperatorio

Una de las grandes fortalezas del estudio es que los dos grupos principales estudiados eran homogéneos en relación a la gravedad del glaucoma, en el momento en el que fueron operados de catarata. Esto implicaría que los resultados tras la evolución no serían achacables al supuesto peor estado campimétrico de alguno de los dos grupos, por lo que la progresión habría sido teóricamente independiente.

No sería del todo preciso asumir que las LIO fueron implantadas de forma independiente a la gravedad del glaucoma, sin tener en cuenta en principio el tipo de diseño óptico, ya que a mayor gravedad de glaucoma menor indicación de LIO multifocales^{210,213}. Esto sí se apreció en la muestra estudiada.

Tampoco se pudo evidenciar que ningún grupo de gravedad de glaucoma presentara una AV preoperatoria peor que los otros, por lo que la mejoría postoperatoria en DM y la sensibilidad general del CV cabría esperar que fuera parecida en todos los grupos (no atribuible a la densidad del cristalino).

5.6.2. Postoperatorio

La mayor variación en magnitud de DM la experimentó el grupo de glaucomas moderados con LIO difractiva, que empeoró 2,6 dB a los cinco años de

la operación, seguido del grupo de glaucomas avanzados (LIO monofocal), que empeoró 1,8 dB. Esta observación llama la atención, pero podría ser consistente con la historia natural de la enfermedad, de tal manera que a mayor gravedad del glaucoma, mayor empeoramiento, pero el cambio (aun siendo menor en magnitud) puede ser más significativo y relevante en el caso de glaucomas en fases más iniciales.

El hecho de que la otra variable principal estudiada (VFI) se redujera significativamente en el postoperatorio de los dos tipos de LIO podría apoyar la hipótesis de que el glaucoma verdaderamente empeoró ligeramente durante el seguimiento en todos los casos.

Por consiguiente, da la impresión de que el peso real del tipo de diseño óptico de la LIO no parece muy relevante a la luz de estas observaciones. No obstante, todos estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el tamaño muestral de los grupos no es excesivamente elevado y además las diferencias halladas no resultaron grandes.

La tasa de progresión perimétrica en la muestra total fue $-0,23$ dB/año, casi el doble que la tasa fisiológica⁵³ ($-0,1$ dB/año). En el caso de las LIO monofocales fue de $-0,17$ dB/año, prácticamente igual que la tasa fisiológica. Contrariamente a lo que cabría esperar, la tasa de progresión en el grupo de LIO difractivas resultó ser la más elevada ($-0,33$ dB/año), lo cual representa un valor tres veces superior a la pérdida normal de CV por envejecimiento.

Atendiendo al análisis por subgrupos de gravedad del glaucoma, todos los grupos estudiados progresaron, siendo la mayor tasa la de los glaucomas moderados con LIO difractiva ($-0,7$ dB/año) y la menor la de dichos glaucomas moderados, pero con LIO monofocal ($-0,1$ dB/año). De nuevo, las tasas de progresión apuntan hacia un empeoramiento más rápido en el caso de las LIO multifocales, lo cual parece ir en la línea de la hipótesis planteada en este capítulo.

Los autores consideran que estos resultados podrían responder a varias posibles explicaciones teóricas:

1. En realidad, no hubo diferencias en la evolución perimétrica achacables al tipo de LIO. Las progresiones son muy pequeñas y prácticamente ninguna resultó estadísticamente significativa. Ni la cirugía en sí, ni la retirada del cristalino (con sus implicaciones fisiopatológicas), ni las características técnicas de la LIO (filtro, diseño, etc.), ni la PIO perioperatoria, etc. supusie-

ron factores reales que afectaran a la evolución de la fisiopatología de la NOG.

2. Los casos con LIO difractiva perdieron más sensibilidad campimétrica porque se trataba de casos que partían de una situación de mejor reserva funcional, por lo que tenían más margen de empeoramiento, y más facilidad para la detección del mismo. En cambio, los ojos con daño más avanzado, en los que el CV se encuentra más deteriorado, tienen menos sensibilidad que perder y es más difícil valorar un supuesto empeoramiento.

3. El supuesto empeoramiento del CV en el caso de las LIO difractivas se debe a aspectos técnicos perimétricos, y la influencia de la difracción de la luz sobre los resultados de la campimetría. La alteración de la sensibilidad al contraste (que es mayor en las LIO multifocales), podría afectar al resultado de las pruebas funcionales como el CV. Se sabe que la LIO SN6AD1 puede conllevar una pérdida del 15% en la transmisión de la luz (extraído de las “Instrucciones de uso AcrySof IQ Restor +3.0 SN6AD1”). Esta opción estaría apoyada porque no se apreciaron diferencias significativas a nivel de la progresión estructural en ningún grupo de LIO (ver más adelante en este capítulo). Empeoró el CV, pero no la OCT. Si se hubieran analizado los CV inmediatamente después de la LIO y se hubieran usado éstos como nuevo valor basal de referencia, se podría disponer de más información en esta línea.

4. Verdaderamente el diseño de la zona óptica de la LIO influyó en el curso evolutivo del GPAA. Una posible forma de tratar de corroborar esto podría ser prolongar el periodo de seguimiento, para conocer el comportamiento del GPAA en ambos grupos a mayor largo plazo.

Resumen:

Todos los grupos estudiados resultaron preoperatoriamente homogéneos en cuanto a las variables perimétricas estudiadas.

Tras la cirugía de catarata, los valores de DM empeoraron de forma estadísticamente significativa en el grupo de LIO monofocales; VFI se redujo significativamente en los dos tipos de LIO estudiadas.

Todas las LIO empeoraron ligeramente en el seguimiento, siendo la tasa de progresión levemente mayor en las LIO difractivas.

Los glaucomas moderados empeoraron más que los avanzados durante el período de seguimiento estudiado.

5.7. Resultados de las pruebas estructurales

5.7.1. Preoperatorio / CFNR

Los resultados obtenidos fueron consistentes con la fisiopatología de la enfermedad, ya que se apreció un adelgazamiento progresivo de la CFNR a medida que avanzaba la gravedad del glaucoma.

Como se ha comentado, ningún caso del grupo de glaucomas avanzados tenía OCT de CFNR preoperatoria disponible, posiblemente debido a una posible menor disponibilidad de dispositivos de OCT. Este hecho impide comparar el espesor preoperatorio de CFNR en ese grupo con sus resultados postoperatorios, por lo que podría suponer una cierta limitación del estudio estructural.

5.7.2. Postoperatorio / CFNR

El hecho de que se redujera el espesor de CFNR en casi todos los grupos de glaucoma va acorde con la historia natural de la enfermedad, ya que se pierden fibras con el paso de los años. Igualmente, podría deberse a la propia reducción fisiológica de CFNR, que es de $0,52 \mu\text{m/año}$ de espesor total³⁰⁵.

Sin embargo, no se ha encontrado una explicación directa para la mejora de esta variable en el caso las LIO monofocales en global, así como en las LIO difractivas con glaucoma incipiente. Una posibilidad sería que el análisis estuviera influenciado por el hecho de haber empleado diferentes dispositivos de OCT. Otra opción sería que simplemente no había diferencias objetivables. Y todavía existe una tercera teoría, dado que se ha publicado que algunas pruebas estructurales maculares y de nervio óptico/CFNR podrían resultar alteradas (o falsamente artefactuadas) tras la cirugía de catarata con implante de algunos tipos de LIO multifocales (en concreto trifocales)³²⁷. Varios autores sugieren que se puede esperar un aumento en el grosor de la CFNR y las mediciones estructurales del disco óptico mediante OCT después de la cirugía de cataratas con implante de LIO monofocal, y proponen obtener nuevas imágenes de OCT después de dicha cirugía para definir un nuevo estado basal, de cara al seguimiento del glaucoma³²⁸.

5.7.3. Preoperatorio / Excavación papilar

Los dos grupos de LIO resultaron homogéneos para esta variable, con valores concordantes con los esperables en glaucoma (entre 0,6 y 0,7). La similitud entre grupos podría ser debida al escaso tamaño muestral disponible y la subjetividad de la determinación de esta variable.

5.7.4. Postoperatorio / Excavación papilar

En el caso de los tipos de LIO, la comparación fue factible y no se encontraron diferencias significativas con los valores preoperatorios.

Se concluye, por tanto, que este subanálisis no tuvo mucha repercusión, fue poco valorable y no orientó en exceso acerca de la progresión glaucomatosa en la muestra analizada.

Resumen:

No se encontraron diferencias en el análisis estructural del nervio óptico ni de la CFNR, ni entre tipo de LIO ni por gravedad de glaucoma entre el preoperatorio y a los 5 años del implante de LIO.

Se encontraron ciertas dificultades técnicas en el reclutamiento y posterior análisis de este apartado, por lo que el estudio estructural debe ser interpretado con precaución.

En esencia, se podría decir que estructuralmente los casos analizados se mantuvieron aparentemente muy estables tras la cirugía de catarata, sin hallarse influencia significativa por ningún factor estudiado.

5.8. Resultados de Agudeza Visual y Refracción

Una gran fortaleza del estudio es que preoperatoriamente no se hallaron diferencias en los subgrupos de LIO analizados en cuanto a defecto refractivo o la AV. Por ello, pueden ser comparados en este sentido y se reduce la influencia de otras posibles variables, tales como el grado de catarata, diferentes errores refractivos relevantes, etc., que pudieran haber afectado a los análisis sucesivos como factores de confusión.

5.8.1. Agudeza visual

Como era de esperar, prácticamente en todos los supuestos analizados la AV postoperatoria mejoraba significativamente con respecto a la preoperatoria. Esto arroja dos conclusiones: en primer lugar, que la retirada de la catarata mejora la AV en estos pacientes, y en segundo lugar, que esa mejoría se mantenía más o menos constante al final del tiempo de seguimiento de este trabajo.

El estadio de glaucoma no supuso un obstáculo para mejorar la AV tras la cirugía, obteniendo cifras muy satisfactorias incluso en el caso de los glaucomas avanzados.

Los excelentes índices de seguridad y eficacia obtenidos recalcan las bondades de este procedimiento en pacientes con glaucoma, constituyendo una técnica no solo terapéutica, sino con ventajas refractivas. Esto cobra especial protagonismo en el caso de las LIO difractivas.

5.8.2. Refracción

La reducción del cilindro a nivel de las LIO difractivas podría explicarse por una posible mayor precisión en los cálculos biométricos y/o un mayor afán de emetropía en los casos de lensectomía refractiva. También podría tratarse de casos más favorables (sujetos más jóvenes y con cierto menor grado de glaucoma) que tenían mayor probabilidad de mejoría.

Resumen:

Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a AV y refracción en el preoperatorio.

En todos los grupos se encontró una mejoría de AV tras la cirugía de catarata.

La cirugía de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO difractiva fue eficaz y segura en pacientes con GPAA inicial/moderado.

5.9. Limitaciones del estudio

Las valoraciones hechas en este mismo bloque del capítulo 2 en relación a los estudios retrospectivos pueden aplicarse aquí.

El tamaño muestral podría considerarse reducido en el caso de los subgrupos.

La existencia de diferencias significativas entre los dos tipos de LIO en parámetros relevantes como edad o PIO supone una de las mayores limitaciones del trabajo, y podría haber influido en alguno de los resultados hallados.

Los comentarios acerca de la sensibilidad al contraste del capítulo 2 pueden aplicarse aquí, con especial interés al haber incluido LIO multifocales. Se podría considerar para un posible estudio prospectivo futuro.

Podría haber sido de utilidad hacer un subanálisis adicional incluyendo los CV y las OCT de CFNR inmediatamente posteriores a la cirugía de cristalino, para establecer nuevos valores basales de referencia.

6. CONCLUSIONES

Con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, se puede concluir que:

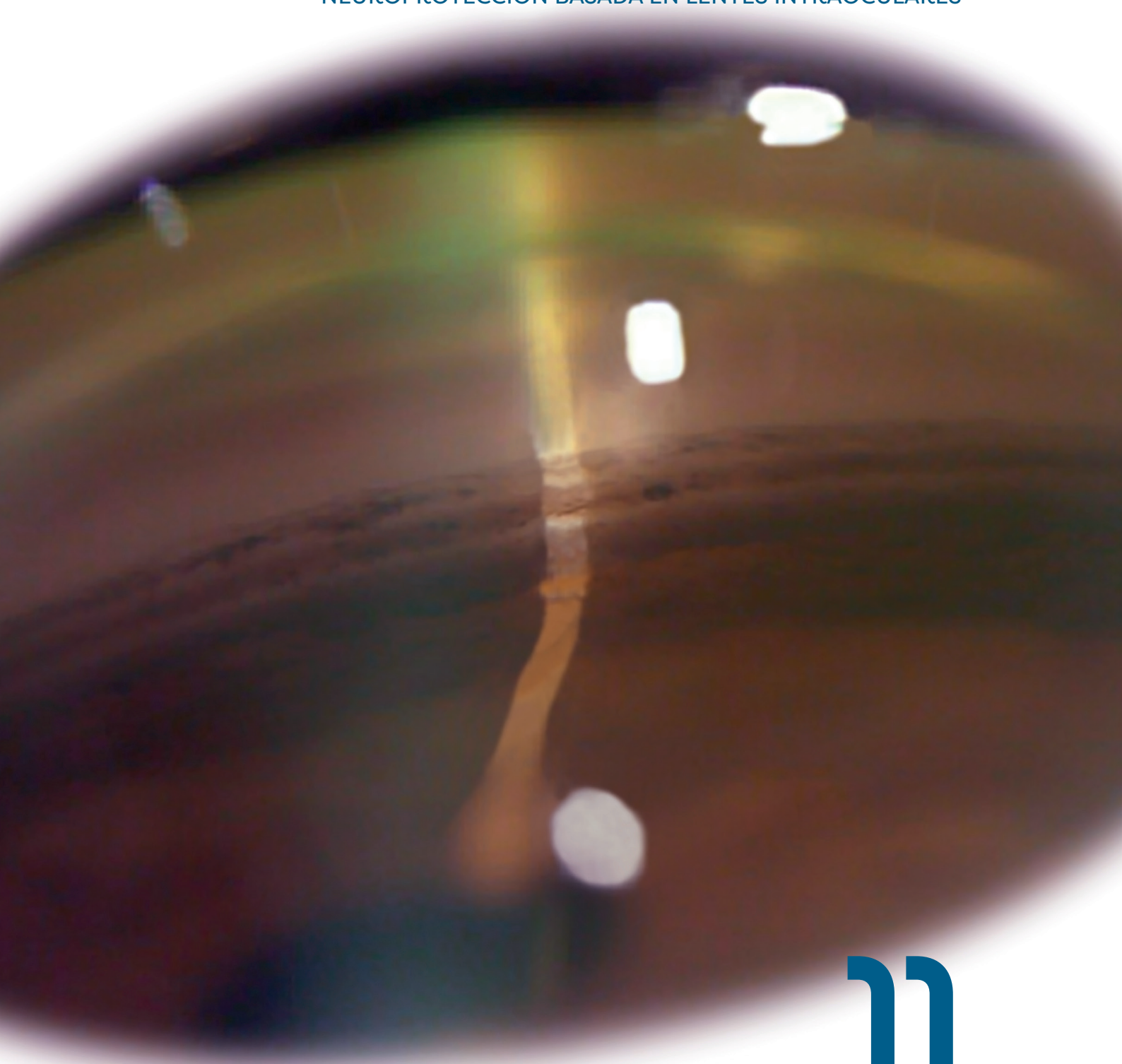
El diseño óptico de las LIO difractivas estudiadas no mostró influencia en la evolución del GPAA en la muestra estudiada. La LIO que con más frecuencia se implantó en dichos pacientes con GPAA fue la LIO esférica con filtro para la luz UV+azul (Restor Acrysof IQ).

Se observó una mínima progresión funcional durante el periodo de seguimiento estudiado tras la cirugía, identificándose diferencias significativas únicamente en el grupo de LIO monofocales. Sin embargo, desde el punto de vista estructural la muestra se mantuvo estable.

Atendiendo al grado de gravedad del GPAA, no se encontraron patrones de progresión estructural específicos. A nivel campimétrico, los casos de glaucoma moderado con LIO difractiva progresaron más que los incipientes y avanzados.

La cirugía de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO difractiva demostró ser eficaz y segura en términos de AV y refracción en pacientes con GPAA inicial/moderado. Así mismo, mostró seguridad en cuanto a control tensional (PIO) a medio plazo, con independencia del tipo de diseño óptico.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



11

CAPÍTULO 4

**EFFECTO NEUROPROTECTOR DE LOS
FILTROS DE LAS LENTES INTRAOCULARES
EN UN MODELO *IN VITRO***

11. CAPÍTULO 4

EFFECTO NEUROPROTECTOR DE LOS FILTROS DE LAS LENTES INTRAOCULARES EN UN MODELO *IN VITRO*

Índice

Introducción, justificación e hipótesis

Objetivos

Diseño experimental

Material y Método

Resultados

Discusión

Conclusiones

1. INTRODUCCIÓN

La fotoprotección de las estructuras oculares con filtros para longitudes de onda potencialmente nocivas, del espectro UV y azul, puede retrasar el deterioro celular asociado a diversas patologías además de desarrollar nuevos abordajes quirúrgicos más conservadores.

La luz interacciona con las diferentes estructuras oculares y es responsable de diferentes respuestas biológicas dependiendo de su rango y su diana. La luz azul (entre 400-500 nm) que llega a la retina, es absorbida por diversos componentes celulares. La melanopsina, presente en las CGR fotosensitivas^{104,105} juega un papel fundamental en la regulación de los ritmos circadianos y tiene un pico máximo de excitación a 480 nm. Otras dianas de la luz azul son las mitocondrias, existen numerosos componentes mitocondriales que absorben luz de longitud de onda corta. Proteínas como las porfirinas, que pueden localizarse en la membrana interna mitocondrial, o complejos enzimáticos de la cadena de transporte mitocondrial absorben longitudes de onda entre los 400-410 nm. Las flavinas, también son componentes esenciales de los sistemas enzimáticos mitocondriales y, al igual que ocurre con el citocromo P450 y las citocromo oxidasas, absorben longitudes de onda entre los 420-450 nm. Esta interacción puede resultar en la formación de ERO, desencadenando estrés oxidativo y daño celular^{145,267,329}.

La acción fototóxica de la luz ya ha sido relacionada con enfermedades retinianas como la DMAE. Existen numerosas evidencias científicas que relacionan la luz con el progreso de dicha patología^{111,330-332}. La luz visible de longitudes de onda corta del espectro del azul, produce un incremento de la producción de ERO que puede desembocar en la activación de diversos mecanismos de muerte celular. Por ejemplo, se ha observado que la luz azul produce un incremento de la expresión de la hemo-oxigenasa 1 (HO-1), proteína clave en la degradación del grupo hemo y la formación de la biliverdina y monóxido de carbono, que es altamente inducible en respuesta a diversos estímulos como la inflamación, metales pesados, el estrés oxidativo y la radiación UV³³³. El estrés oxidativo ha sido directamente relacionado con el glaucoma, causando daño a tres niveles: la malla trabecular, la cabeza del nervio óptico y la retina^{146,334}. La influencia de los sistemas de luz artificial, como los dispositivos LED (“light-emitting diodes”), con picos de radiación en el espectro de la luz azul sobre la retina también está siendo de interés para la comunidad científica debido a que la sociedad está cada vez más expuesta a este tipo

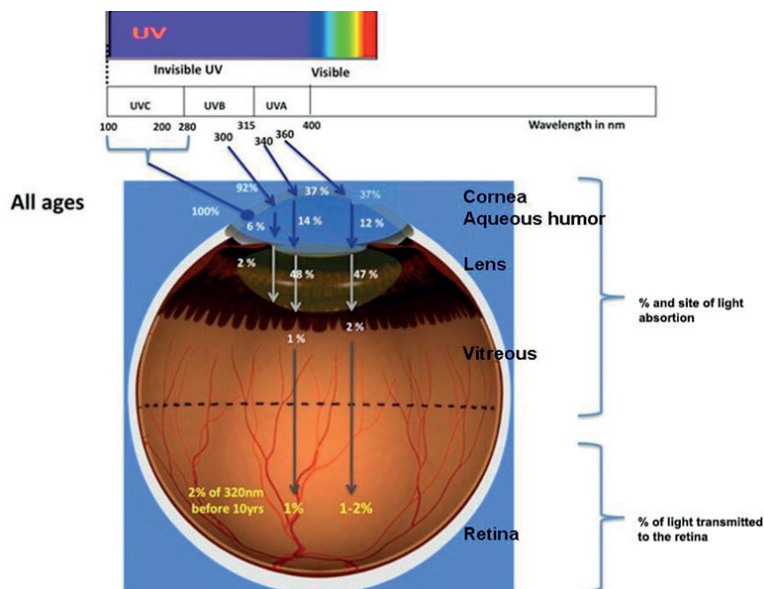


Figura 46: Incidencia de la radiación UV en las diferentes estructuras oculares. La córnea y el cristalino son las estructuras que más radiación UV absorben. Modificado de Sliney (2002)¹¹⁷.

de iluminación. Diversos autores han mostrado el efecto nocivo que este tipo de iluminación puede provocar en el cristalino³³⁵ y la retina³³².

El cristalino, ejerce una importante función de filtro de longitudes de onda corta.

La radiación UV comprende un amplio rango de longitudes de onda empezando aproximadamente en 400 nm y hasta 10 nm. Aquellas menores de 200 nm tienen un efecto ionizante al pasar a través de la atmósfera por lo que nunca llegan a la tierra siendo absorbidas por la capa de ozono. Es sabido que radiaciones UV menores de 240 nm son completamente absorbidas por la córnea y se ha descrito que incluso hasta 295 nm³³⁶. Del mismo modo, el cristalino absorbe longitudes de onda por debajo de 400 nm¹¹⁷ siendo el porcentaje de absorción variable dependiendo de la edad. Durante los primeros años de vida el cristalino es más transparente a longitudes de onda corta, permitiendo el paso de entorno a un 2-5% de radiación UV de 320 nm (Figura 46). Esa radiación incide por tanto en la retina de individuos jóvenes. Existen también diferencias en la transmisión de la luz de longitudes de onda del espectro del azul. Se ha descrito que los cristalinios de niños de corta edad permiten la transmisión de un 15% de luz de 400 nm, incrementándose a un 65% para longitudes de onda entre los 460-480 nm. Estas cifras se reducen ligeramente en niños mayores alcanzando un 60% de transmitancia en longitudes de onda entre 460-480 nm y se reduce drásticamente en individuos adultos de edad avanzada³³⁷ con datos de transmitancias del 1% a 400 nm y el 40% para rangos entre 460-480 nm (Figura 47). Junto con la reducción de la transmisión de la luz en el cristalino, en el envejecimiento se produce un

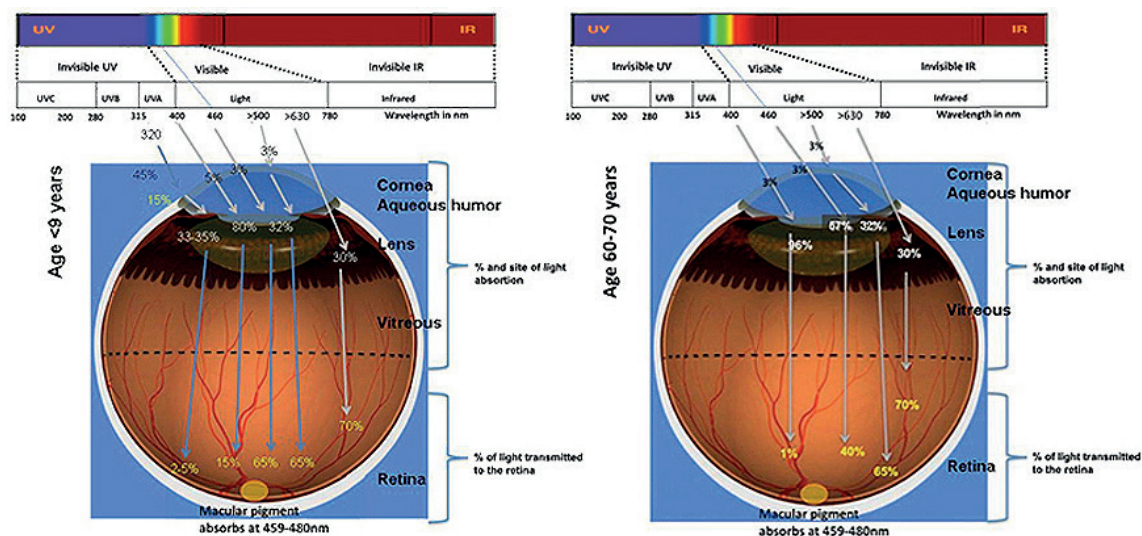


Figura 47: Absorción diferenciada de la radiación electromagnética con el envejecimiento. El cristalino es más transparente a la radiación de longitud de onda corta, UV y azul, durante la primera década de vida, permitiendo el paso de longitudes de onda de hasta 320 nm, que inciden en la retina. Con el envejecimiento la capacidad de transmisión de la luz del cristalino va reduciendo progresivamente y de este modo la cantidad de luz que llega hasta la retina. Modificado de Sliney (2002)¹¹⁷.

“amarilleamiento” de la lente cristalina que produce un efecto de dispersión y reducción de la luz a la retina. Podría considerarse un efecto protector natural, de no ser porque ese “amarilleamiento” provoca una reducción de la barrera antioxidante.

Con el paso de los años, el cristalino experimenta una disminución progresiva de las kinureninas (aproximadamente un 12% por década), que son compuestos fluorescentes también conocidos como filtros primarios UV, encargados de una parte importante de la absorción de las longitudes de onda del UV que la córnea no es capaz de filtrar¹²¹. Además de la reducción de estos filtros UV primarios se genera un incremento de los compuestos secundarios derivados, entre los que destaca el GSH-3OHKG. Existe, además, una correlación negativa entre las cantidades de GSH-3OHKG y el glutatión reducido, cuya función antioxidante ha sido descrita¹²². El glutatión es el antioxidante principal del cristalino y su concentración va decreciendo con la edad¹²³. Además de la disminución de los filtros primarios, se produce una unión covalente de éstos a las cristalinas que son proteínas específicas del cristalino. Estos compuestos se van acumulando, produciéndose un “amarilleamiento” del cristalino y generando una mayor dispersión de la luz, disminuyendo de esta manera la luz que incide en la retina¹²⁴.

La absorción de las longitudes de onda más cortas por parte del cristalino aumenta de forma exponencial con el paso de los años a causa del depósito

de los cromóforos amarillos¹¹⁹. Por ello, la mayor exposición de la retina a la luz de longitud de onda en el rango del azul tiene lugar en las dos primeras décadas de la vida³³⁸. Debe tenerse en cuenta que la parte más externa de la retina, es decir, el EPR y los fotorreceptores, están parcialmente protegidos de las longitudes de onda del azul por los carotenoides maculares³³⁹, no siendo así en el caso de las CGR que se encuentran directamente expuestas a la radiación que llega a la retina y no cuentan con este tipo de pigmentos.

La formación de cataratas está principalmente influenciada por la edad sobre la cual no se puede actuar, pero otro factor de riesgo destacado es la exposición acumulada a la luz solar, sin olvidar, además, el tabaco, la diabetes o el alcohol³⁴⁰. Por ello, los únicos métodos preventivos demostrados de los que se dispone para evitar la exposición prolongada a la luz son las gafas de sol que filtran UV y las LIO que llevan filtros incorporados. Por este motivo, el riesgo de daño en la retina en pacientes afáquicos está muy aumentado³⁴¹.

La reducción de la cantidad y/o calidad visual producida por la opacificación del cristalino conlleva la necesidad de la extracción del mismo mediante cirugía. Así mismo, los pacientes con glaucoma, presentan en ocasiones, condiciones oculares que pueden predisponer a un empeoramiento de su enfermedad en caso de no realizar una extracción del cristalino en el momento adecuado, como pueden ser los pacientes con síndrome de pseudoexfoliación o con CA estrechas. Actualmente, el cristalino se sustituye en la mayor parte de los casos por una LIO. Por ello, se debería realizar una personalización de la LIO en cuanto a su óptica, material y plataforma en función de las características de cada paciente y más aún en los pacientes con glaucoma que por ese hecho, presentan una disminución en la SC y además requieren de una mayor protección de las CGR para evitar la progresión de la enfermedad. Estas LIO son customizadas para tener una capacidad filtrante para longitudes de onda corta. La totalidad de LIO disponibles en el mercado llevan filtros integrados para la radiación UV, y es cada vez más habitual el desarrollo de LIO con filtros UV+azul, cuya función es la de reducir/bloquear longitudes de onda del espectro azul.

Se ha producido una evolución en cuanto a los filtros presentes en las LIO. Las primeras LIO no portaban filtros para la luz. De este modo a los pacientes a los que se les extraía el cristalino y se les implantaba una LIO sin filtro, se les exponía a una mayor cantidad de luz UV y luz visible³⁴² en detrimento de la retina. Posteriormente, se desarrollaron las LIO con un filtro para la luz

UV, reproduciendo la capacidad natural filtrante del cristalino. Las evidencias científicas mostradas sobre los efectos de la incidencia de luz visible de longitudes de onda corta en la retina, se ha traducido en el desarrollo de LIO con nuevos filtros para este tipo de radiación. En la actualidad, la mayor parte de las LIO implantadas portan un filtro UV+azul que bloquea longitudes de onda del espectro del azul además del UV. Los fabricantes de estas LIO muestran diferencias en cuanto al material y el espectro de absorción de la radiación. Cabe la posibilidad que estas diferencias en el diseño produzcan diferencias en el potencial efecto protector.

En los últimos años el uso de LIO fáquicas, que permiten corregir diversos defectos refractivos sin necesidad de prescindir del cristalino, se ha incrementado sustancialmente. Por lo general, no se utilizan pensando en la protección que tiene el cristalino sobre la retina, si no en la mayor parte de los casos, para mejorar la calidad de vida de los pacientes en cuanto a la no utilización de gafas y/o lentes de contacto. Este tipo de LIO se implantan mayoritariamente en jóvenes, aunque cada vez se están utilizando más en pacientes de mayor edad. Es sabido que estas LIO presentan filtros para la luz UV lo cuál podría, al igual que en las LIO pseudofáquicas, tener un efecto beneficioso sobre la retina.

De manera similar a lo que sucede con la interacción de la luz de longitud de onda corta, la luz de longitudes de onda larga y concretamente en el rango entre los 630- 800 nm, tiene la capacidad de interaccionar también con moléculas en las células y producir efectos beneficiosos en las mismas. La luz de longitud de onda larga, del espectro del rojo/cercano al infrarrojo, ha mostrado propiedades antiinflamatorias, acelera la cicatrización de heridas, reduce el daño neuronal e incrementa la supervivencia celular en diversas áreas médicas³⁴³⁻³⁴⁸. En oftalmología, son también diversos los estudios que muestran el efecto beneficioso del empleo de luz roja en superficie ocular³⁴⁹ y, en retina en modelos *in situ* de degeneraciones retinianas³⁵⁰⁻³⁵³, estudios en pacientes con DMAE³⁵⁴ y en modelos *in situ* de glaucoma^{155,355}. El potencial efecto neuroprotector de la luz roja debería ser valorado en el diseño de los filtros de las LIO, ya que la combinación de ambos podría ser beneficioso no solo para la retina sino también para el cristalino. Estaría justificado estudiar el papel neuroprotector de las LIO en el glaucoma.

Por tanto, se puede hipotetizar que el uso de filtros UV o UV+azul en las LIO, en un modelo *in vitro*, debería aportar diferentes grados de neuroprotección en función del rango de longitudes de onda de luz absorbida.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Estudiar en un modelo *in vitro* de fototoxicidad, la capacidad neuroprotectora de los filtros UV y filtros UV+azul de LIO fáquicas y pseudofáquicas, y desarrollar una nueva estrategia protectora basada en la modulación de las longitudes de onda de la luz.

2.2. Específicos

1. Analizar la capacidad de reducir la transmisión de luz de longitudes de onda corta de los filtros UV y UV+azul de las LIO fáquicas y pseudofáquicas.
2. Estudiar la influencia en la supervivencia celular de los filtros UV de las LIO fáquicas y pseudofáquicas.
3. Determinar la acción protectora de los filtros UV+azul presentes en las LIO pseudofáquicas frente al daño por luz en células de retina.
4. Estudiar nuevos filtros fotoprotectores basados en la absorción y emisión de longitudes de onda de la luz específicas.

3. DISEÑO EXPERIMENTAL. MODELO IN VITRO DE DAÑO FOTOTÓXICO

Para la realización de los ensayos *in vitro* se utilizaron células ARPE-19 (ATCC® CRL-2302™, Manassas, VA, USA) provenientes de EPR de origen humano expuestas a una iluminación de tipo LED (Electro DH, Barcelona, Spain), de longitud de onda de 465-470 nm a una intensidad de 400 lux (17 W/m²) y longitud de onda de 390 nm con una intensidad de 0,4 W/m².

Como grupo control se emplearon células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad. El control positivo de daño celular fueron células ARPE-19 directamente expuestas a la radiación seleccionada y, para estudiar el efecto de la fotobiomodulación aplicada mediante filtros, se utilizó el carbonilcianuro-m-clorofenilhidrazona (CCCP, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) a una concentración 5 µM. La elección del CCCP se debió a su acción directa sobre la mitocondria, puesto que es un inhibidor de la fosforilación oxidativa.

La temperatura y el porcentaje de CO₂ se mantuvieron constantes y el tiempo de exposición varió en función de la longitud de onda (entre 12 h y 48 h). La

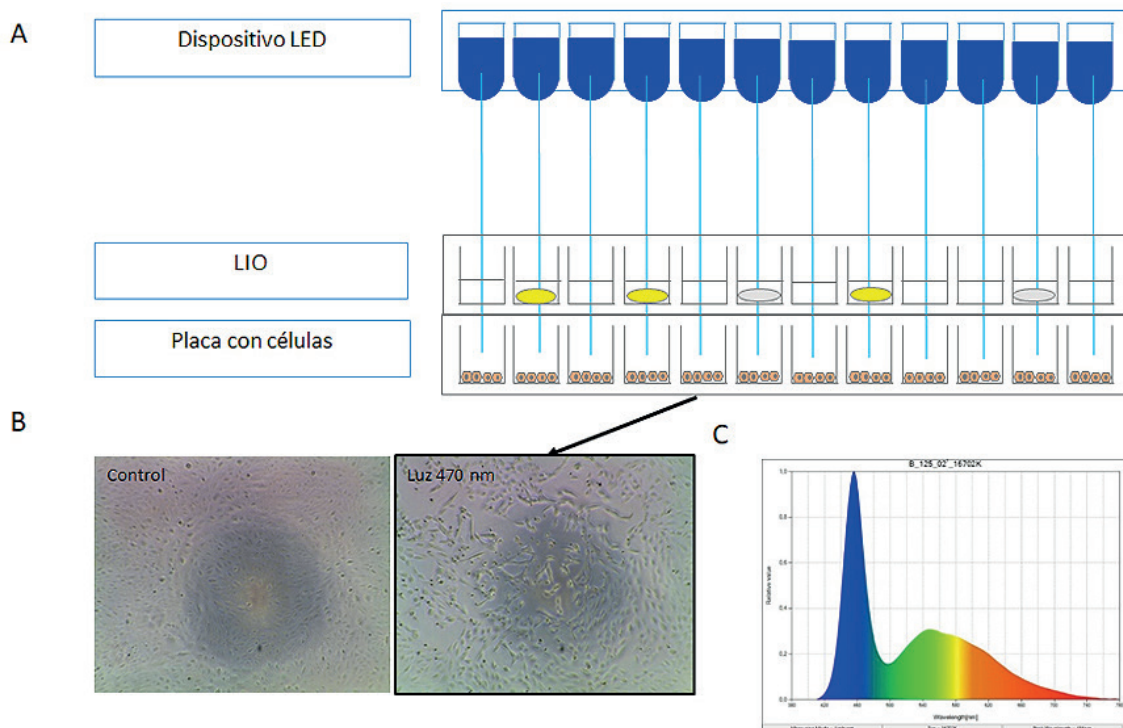


Figura 48: Diseño experimental del modelo *in vitro* utilizado.

A) Representación gráfica del procedimiento experimental, donde se muestra la colocación de la iluminación LED, las LIO y las muestras celulares.

B) Imágenes de microscopía de contraste de fases de células ARPE-19 control, mantenidas en oscuridad (izquierda) y células tras la exposición a luz azul (470 nm, 400 lux, 17 w/m²) que muestran la pérdida celular producida por la luz (derecha).

C) Ejemplo del espectro de emisión de bombillas tipo LED blanca con recubrimiento de fósforo, donde se observa un pico máximo de emisión en el espectro del azul.

luz azul utilizada emitía una luz directa sobre los pocillos donde se encontraban las células en cultivo. Las LIO testadas se situaron entre la fuente lumínica y las muestras celulares (Figura 48A). Una vez finalizados los tiempos de exposición se realizaron análisis de viabilidad celular, detección de cambios en la producción ERO, cambios en el potencial de membrana mitocondrial y estudios de marcadores implicados en la señalización de la muerte celular (Figura 48).

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Lentes intraoculares (Tabla 26)

4.1.1. Lentes intraoculares pseudofáquicas

- Acrysoft IQ SN60WF (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)
- Acrysoft IQ Panoptix TFNT00 (Alcon Laboratories)

		MODELO	ÓPTICA	MATERIAL
LIO PSEUDO-FÁQUICAS	FILTRO UV	Tecnis Aspheric IOL PCB800 Abbott	Monofocal	Acrilica hidrofóbica
		CT Lucia 611P Zeiss	Monofocal	Acrilica hidrofóbica
		AT Lisa Tri 839 MP Zeiss	Trifocal	Acrilica hidrofílica con superficie hidrófoba
		Tecnis Symphony ZXR00 Abbott	EDOF	Acrilica hidrofóbica
		AT Lisa 809M Zeiss	Bifocal	Acrilica hidrofílica con superficie hidrófoba
	FILTRO UV+AZUL	Acrysoft IQ SN60WF Alcon	Monofocal	Acrilica hidrofóbica
		Acrysoft IQ Panoptix TFNT00 Alcon	Trifocal	Acrilica hidrofóbica
		Acrysoft Restor SV25T0 Alcon	Bifocal	Acrilica hidrofóbica
		Acrysoft IQ Restor SN6AD1 Alcon	Bifocal	Acrilica hidrofóbica
		Physiol Fine Vision PODF	Trifocal	Copolímero acrílico con superficie hidrófoba
LIO FÁQUICAS	FILTRO UV	Visian ICL VICH	Monofocal	Polímero de colágeno
		Artisan 203	Monofocal	PMMA

Tabla 26: Resumen de las características de las LIO empleadas en el estudio

- Acrysoft Restor SV25T0 (Alcon Laboratories)
- Acrysoft IQ Restor SN6AD1 (Alcon Laboratories)
- AT Lisa 809 M (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)
- AT Lisa tri 839 MP (Carl Zeiss Meditec AG)
- CT Lucia 611P (Carl Zeiss Meditec AG)
- Physiol Fine Vision PODF (PhysIOL S.A., Liège, Belgium)
- Tecnis Aspheric IOL PCB00 (Johnson & Johnson Vision, Jacksonville, FL, SA)
- Tecnis Symphony ZXR00 (Johnson & Johnson Vision, Jacksonville, FL, SA)

4.1.2. Lentes intraoculares fáquicas

- Artisan (Ophtech BV, Groningen, The Netherlands)
- ICL Visian (Staar Surgical, Monrovia, CA, USA)

Las LIO estudiadas son los modelos más implantados en IOFV y su rango dióptrico fue seleccionado entre +20,50 y +20,50 D para las LIO pseudofáquicas y +10,00 D en las LIO fáquicas. Con esta selección se buscó mejorar la homogeneidad en la muestra. Se situaron en pocillos del mismo diámetro que la óptica (6 mm), mantenidas con suero fisiológico (BSS) y colocadas inmediatamente por encima de las células a analizar.

4.2. Filtro luminiscente FV100

La muestra FV100, fue desarrollada por el Instituto de Materiales de Asturias (ITMA). Consiste en un sistema molecular multicapa que incorpora dos especies luminiscentes de la familia perileno. Las capas se depositan sobre un soporte de vidrio por la técnica de “spin-coating”, y presenta un índice de refracción de 1,5 similar al de las LIO estudiadas (1,46-1,55). Este sistema molecular actúa como convertidor espectral, capturando la luz en la zona UV-azul del espectro y convirtiéndola espectralmente al rojo-infrarrojo cercano (Figura 49).

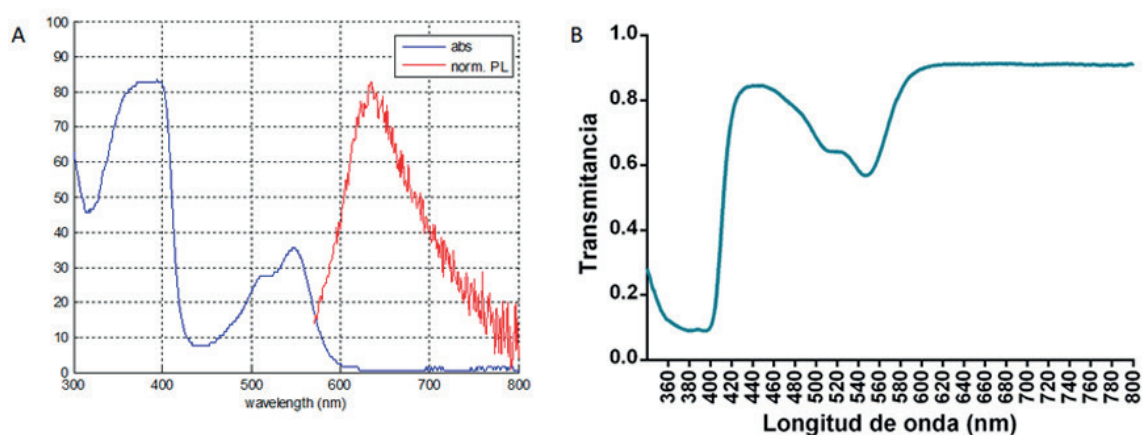


Figura 49: A) Espectro de absorción (azul) y emisión (rojo) de la luz del filtro luminiscente FV100. Este filtro absorbe el 85% de la luz a 390 nm y posteriormente tiene otro pico de absorción menor del 35% al 550 nm. La luz absorbida se transforma, emitiendo luz con un pico de emisión a 630 nm.

B) Gráfico de la transmitancia del filtro FV100. El filtro permite el paso del 10 % de luz de longitud de onda a 390 nm e incrementa su transmitancia hasta el 84,36% a los 440 nm. Presenta un segundo pico donde se reduce la transmitancia a valores del 57,19% a 550 nm. A partir de los 600 nm presenta valores de transmitancia por encima del 90%.

4.3. Medida de la transmitancia

Se procedió a realizar la medida del espectro de transmisión, nm a nm, y en un rango de 300 a 888 nm, de las LIO seleccionadas en el estudio.

Para ello se diseñó un dispositivo experimental, con el que se realizaron las medidas, y que consta de las siguientes piezas:

- Una fuente de luz. Se utilizaron dos tipos de lámparas, una de xenón modelo L2274 (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Shizuoka, Japan) con una fuente de alimentación modelo C8849 Hamamatsu, para medidas en el intervalo de 350 a 450 nm, y otra incandescente, modelo LAES 12 V, 50 W, con una fuente de alimentación 6286 HP (Palo Alto, CA, USA), para las medidas entre 450 y 900 nm.

- Una cámara en la que se introduce la LIO. Está formada por dos piezas metálicas, situadas en los extremos, dos piezas de teflón en contacto con las metálicas, y en su interior, un vidrio esmerilado ubicado en la ventana de salida y en contacto con el monocromador, además de un diafragma, y de la LIO con su soporte. Una vez montada y atornillada la cámara, se introduce solución salina al 0,9%, para reproducir el entorno intraocular.
- Un monocromador MonoSpec 18;F/3.8 (Thermo Jarrell-Ash filial de Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) que dispersa la luz emitida por la fuente: selecciona las distintas longitudes de onda que interactuarán con las LIO.
- Una cámara OMAIII (optical multichannel analyzer) modelo 1455R (EG&G filial de AECOM, Los Ángeles, CA, USA) con 509 canales que detecta la cantidad de luz que pasa a través de la LIO, es decir, qué valor transmite.
- Un ordenador que recoge la señal.

4.4. Cultivos celulares

El desarrollo de los modelos *in vitro* se ha realizado con la línea celular ARPE-19. Es una línea celular inmortalizada de manera espontánea. La importancia del uso de las células del EPR en este trabajo radica en el origen retiniano y la alta concentración de mitocondrias, que constituyen una diana de las diferentes longitudes de onda de la luz.

Las células fueron mantenidas en medio DMEM:F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal (SBF) y 1% de antibiótico Penicilina/Estreptomina (Thermo Fisher Scientific) en una atmósfera al 5% de CO₂ y 37°C. El medio fue renovado cada dos días.

Los ensayos realizados fueron con células entre los pases P23-P29 sembradas a una densidad de 100.000 células/ml, permitiendo estabilizarse el cultivo 24 horas antes de la realización del modelo de fototoxicidad. Previo a la realización del daño se realizó un cambio de medio, reduciendo el SBF al 1%.

4.5. Viabilidad celular

Para los ensayos de viabilidad celular se utilizó un ensayo de cuantificación indirecta por WST-1 (Roche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallés, Barcelona,

Spain) basado en la formación de sales de tetrazolio que son procesadas por enzimas celulares de células metabólicamente activas.

Transcurrido el tiempo del experimento, se añaden 10 µl/pocillo en un volumen de 100 µl/pocillo y se dejan incubando a 37°C en condiciones de oscuridad durante 4 horas. La absorbancia se midió a una longitud de onda de 450 nm con un lector de placas Victor X5 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA).

4.6. Inmunocitoquímica

Las células fueron fijadas con paraformaldehído al 4% durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras el tiempo de incubación, se realizaron dos lavados con solución salina tamponada (phosphate-buffered saline, PBS) durante 10 minutos. Una vez lavado el fijador, las células se permeabilizaron con 0,1% de Triton-X100/PBS durante 10 minutos. A continuación, fueron lavadas de nuevo con PBS y se realizó un bloqueo con suero de cabra al 10% durante 1 hora. Tras este período las muestras fueron incubadas con los anticuerpos primarios, anti-HO-1 (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA) 1:50, anti-NFκB (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) 1:50 o anti-ZO-1 (Thermo Fisher Scientific) 1:100, “overnight” a 4°C. A continuación, se lavaron de nuevo las muestras con PBS y se incubaron con un anticuerpo secundario marcado con fluoróforo, Alexa Fluor 488 y Alexa Fluor 594 (ThermoFisher Scientific), a una concentración 1:300 durante 2 horas a temperatura ambiente. Para finalizar, se añadió DAPI (0,2 µg/ml) como marcador nuclear durante 10 minutos y se mantuvieron las células en PBS. La visualización de las muestras se realizó utilizando un microscopio de fluorescencia invertido Leica DMI6000B (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany).

4.7. Potencial de membrana mitocondrial

Para la detección de cambios en el potencial de membrana mitocondrial se utilizó el kit comercial JC-1 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). El JC-1 es un colorante vital que penetra en las mitocondrias de las células y cambia

de color de manera reversible según el estado del potencial de membrana mitocondrial. De este modo, en condiciones basales de las células JC-1 forma complejos que se denominan J-agregados que emiten fluorescencia en el rojo. Cuando hay una alteración y pérdida del potencial de membrana mitocondrial, el JC-1 permanece como un monómero, no se forman los complejos y emite fluorescencia en el verde.

En las células en cultivo se prepara una solución de tinción con el colorante JC-1, agua y una solución tamponada adecuada. A continuación, se añaden volúmenes iguales de la solución al medio en cultivo y se incuba durante 20 minutos a 37°C y 5% de CO₂. Transcurrido el tiempo, se retiró el colorante, se realizó un lavado con medio de cultivo y se procedió a su visualización con el microscopio invertido.

4.8. Detección de especies reactivas del oxígeno

Para la detección de ERO se utilizó el compuesto no fluorescente Dihydroethidium (DHE) (Thermo Fisher Scientific) que tiene la capacidad de entrar de forma pasiva en las células vivas, donde es oxidado por el anión superóxido o peróxido de hidrógeno produciendo bromuro de etidio, el cual se une al ADN. Cuando el bromuro de etidio se excita, emite fluorescencia en el rojo que es proporcional a los niveles intracelulares del anión superóxido.

Transcurrido el período de exposición lumínica, se cambió el medio a las células añadiendo el DHE a una concentración de 40 µM. Tras 30 minutos de incubación a 37°C y 5% de CO₂, el medio fue retirado y las células lavadas con medio fresco para ser inmediatamente analizadas con el microscopio invertido.

4.9. Análisis estadístico

Los datos se representaron como la media ± el error estándar de la media y se analizaron con el programa estadístico Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA), realizando un análisis de la t de Student de los datos obtenidos. La diferencia mínima se estableció en $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Medida de la transmitancia de las lentes intraoculares con filtro UV

Gráfico general de la transmitancia de todas las LIO (Figura 50A-F).

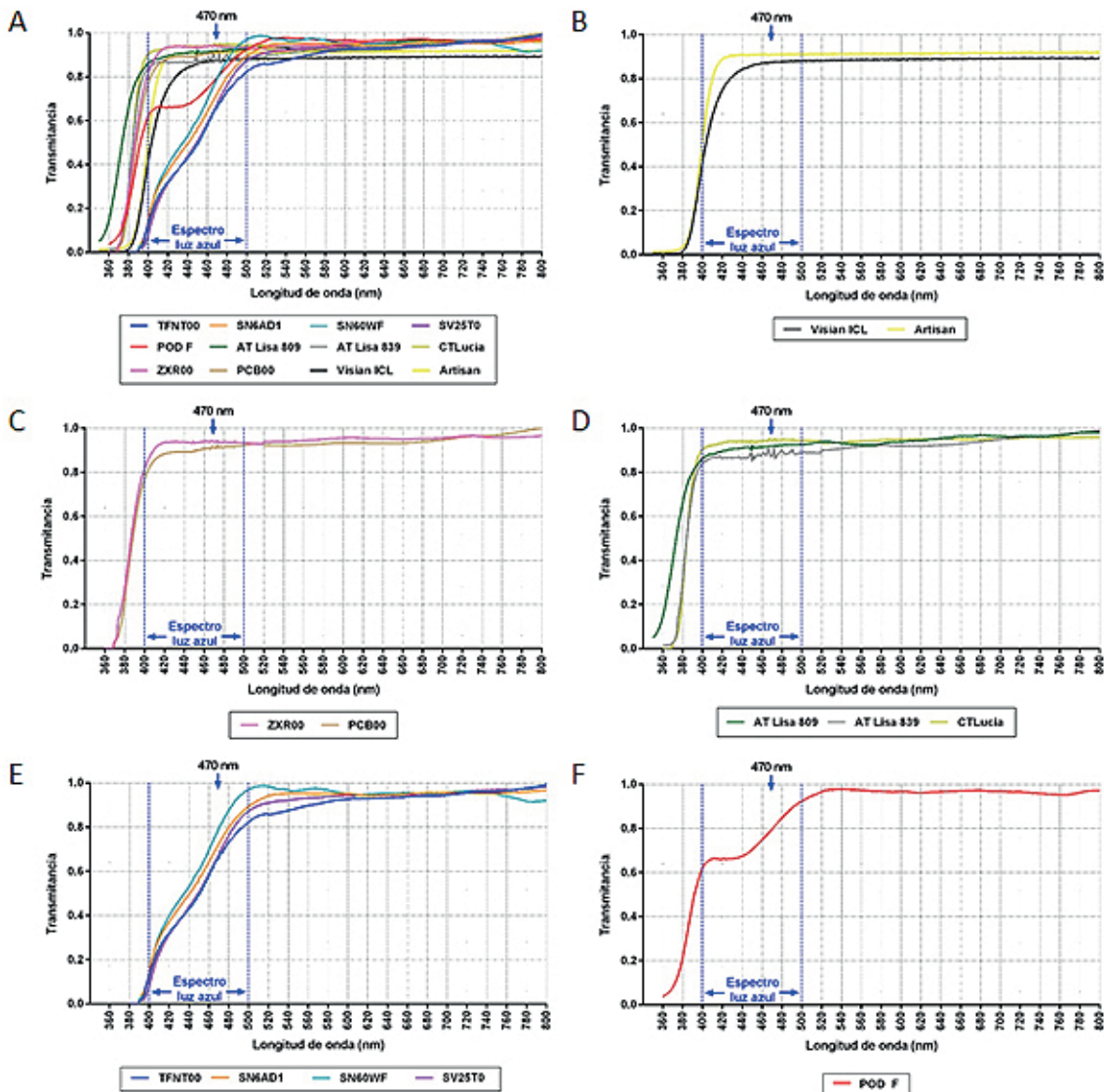


Figura 50: Medida de la transmitancia.

- A) Representación gráfica global de la transmitancia para el total de las LIO analizadas donde se observan diferencias en el patrón de paso de la luz a través de las LIO.
- B) Gráfica de la transmitancia de los modelos de LIO fáquicas con filtro UV.
- C) Representación de la transmisión de la luz en los modelos de LIO pseudofáquicas de Abbott con filtro UV.
- D) Gráfica de la transmitancia de los modelos de LIO pseudofáquicas de Zeiss con filtro UV.
- E) Transmisión de la luz de las LIO pseudofáquicas de Alcon con filtro UV+azul.
- F) Representación gráfica de la transmitancia de la LIO pseudofáquica de PhysiOL con filtro UV+azul.

5.1.1. Lentes intraoculares pseudofáquicas con filtro UV

5.1.1.1. Lentes intraoculares con filtro UV Abbott

Estas LIO bloquean el 100% de longitudes de onda por debajo de los 370 nm, incrementando la transmisión de la luz exponencialmente hasta los 400 nm donde permite el paso aproximadamente del 80% y alcanzando unos niveles superiores al 90% a 409 nm.

En relación al análisis de longitudes de onda en el espectro del rojo (630-670 nm), se observa que estos modelos de LIO permiten el paso del 95% de dichas longitudes de onda (Figura 50C).

5.1.1.2. Lentes intraoculares con filtro UV Zeiss

Las LIO AT Lisa 839 MP y la CT Lucia mostraron un bloqueo completo de longitudes de onda corta inferiores a los 360 nm. La AT Lisa 809 por su parte, mostró una capacidad de transmisión diferente bloqueando el 100% de longitudes de onda por debajo de los 350 nm. A diferencia de lo que ocurre con los otros dos modelos se observa que permite el paso del 40% de una longitud de onda de 370 nm, igualándose la transmitancia de los 3 modelos en torno a los 390-400 nm, permitiendo en ese punto el paso del 80% de la luz.

En relación al espectro del rojo se observa una transmitancia por encima del 92% en todos los casos (Figura 50D).

5.1.2. Lentes intraoculares fáquicas con filtro UV

5.1.2.1. LIO ICL Staar Surgical

Las LIO Visian ICL analizadas no permiten el paso de longitudes de onda por debajo de los 380 nm, donde registraron valores del 1,3% de transmisión de la luz. A 388 nm se registraron datos del 10,11% de transmisión de la radiación, con un incremento brusco, obteniéndose valores del 41,69% a 400 nm y alcanzando datos por el encima del 87% a 460 nm. La transmitancia se mantiene estable entre el 88%-89% en el resto del espectro visible, entre los 460 nm y los 800 nm (Figura 50B).

5.1.2.2. LIO Artisan Ophtech

Para la LIO Artisan se obtuvieron datos de transmisión del 1% desde los 350 nm hasta los 372 nm donde empezó a incrementarse la transmisión de la ra-

dicación ligeramente hasta los 388 nm donde se detectó una transmitancia del 11,46%. A 400 nm la transmitancia de la LIO Artisan fue del 51,65% incrementándose de manera abrupta hasta alcanzar el 90,17% de transmitancia a los 427 nm.

La transmitancia de la LIO se mantiene muy estable en el resto del espectro visible analizado entre los 427-800 nm con porcentajes del 90%-91% (Figura 50B).

5.2. Medida de la transmitancia de las lentes intraoculares con filtro UV+azul

5.2.1. Lentes intraoculares con filtro UV+azul Alcon

Estas LIO bloquean en su totalidad hasta 390 nm. Se observa un incremento gradual de la transmitancia entre los 390 nm y los 490 nm donde se estabiliza la transmitancia y la mayor parte de los modelos muestran valores por encima del 80%. En el caso del modelo TFNT00 se observa una menor transmisión de la luz en comparación con el resto de los modelos de Alcon analizados mostrando una transmitancia en torno a un 5% menos en el rango entre 390-490 nm. Los datos recogidos para las longitudes de onda entre 630-670 nm de los modelos indican una transmitancia por encima del 93% (Figura 50E).

5.2.2. Lente intraocular con filtro UV+azul PhysiOL

La LIO de PhysiOL bloquea en su totalidad longitudes de onda por debajo de los 360 nm incrementando su transmitancia en un 60% a los 400 nm. Este modelo presenta un rango de transmitancia estable entre los 400 y los 450 nm con un incremento de únicamente un 10%, llegando al 70%. Se produce una transmisión exponencial a partir de los 450 nm, permitiendo el paso del 90% de la luz a los 492 nm (Figura 50F).

En relación al espectro de la luz roja, observamos una transmitancia superior al 96% en este caso.

5.3. Efecto de la lente intraocular frente a la exposición de luz de longitud de onda de 470 nm en un modelo *in vitro* (Figuras 51-56)

La luz de longitud de onda del espectro azul afecta negativamente a las células ARPE-19, provocando reducción de la viabilidad hasta el 48,10% (Figura 51B) y presentando procesos característicos del estrés oxidativo, como son el incremento en la producción de ERO (Figura 52) y la alteración del potencial de membrana mitocondrial (Figura 53). Esta exposición directa de la luz de 470 nm también produjo la activación de marcadores de daño oxidativo como son el NFkB y la HO-1 (Figuras 54 y 55). La estructura celular se vio igualmente afectada observándose una pérdida de las uniones intercelulares detectada con la zónula occludens (ZO-1) características de las células epiteliales (Figura 56).

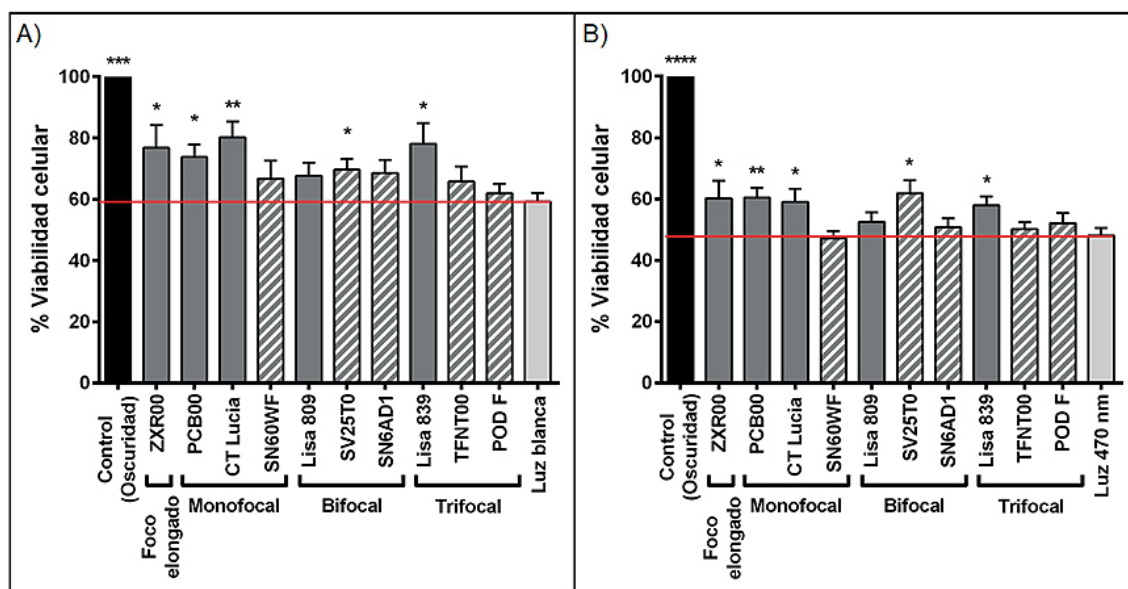


Figura 51: Viabilidad con el uso de LIO pseudofáquicas. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz blanca (1000 lux, 9,6 w/m²) (A) o luz azul (470 nm, 400 lux, 17 w/m²) (B) tipo LED, por un periodo de 48- 36 horas respectivamente, con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas del uso de LIO frente a la exposición a la luz blanca (A) y a la luz azul (B), * p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,0005, **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media ± EEM, donde N=9.

5.3.1. Lentes intraoculares con filtro UV Abbott

Ambos modelos, Tecnis Aspheric y Tecnis Symphony, sí mostraron un incremento estadísticamente significativo de la viabilidad celular frente al daño por luz a 470 nm. Con la exposición a la luz solamente se mantenían viables

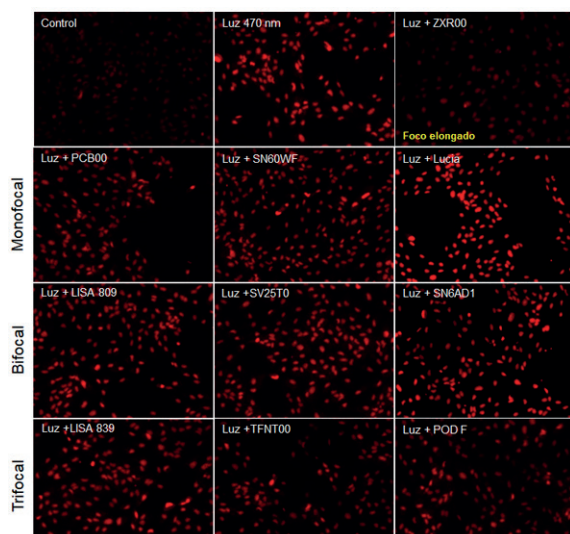


Figura 52: Interacción de la luz, LIO y ERO. Las células ARPE-19 expuestas a la luz azul no redujeron sus niveles de ERO por el uso de LIO. Únicamente el modelo Tecnis Symphony mostró niveles de ERO reducidos en comparación a las células expuestas exclusivamente a la luz. Escala 50 μ m.

un 48,1% de las células, mientras que con el uso de estos modelos de LIO las células mostraron una viabilidad del 60%. De este modo, se observaba un incremento cercano al 12% con ambas LIO (Figura 51B).

En cuanto a la producción de ERO, se observa una ligera reducción de la detección en ambos modelos siendo más visible en la Symphony (Figura 52). Del mismo modo, el estudio del cambio del potencial de membrana mitocondrial muestra que únicamente la Symphony tiene un balance de potencial más próximo a las células control (Figura 53).

En el estudio de los marcadores de daño celular seleccionados se puede observar que la luz a 470 nm produce un incremento de la expresión de NFkB comparado con las células control (Figura 54). No se observó una traslocación del citoplasma al núcleo celular. El uso tanto de la Aspheric como de la Symphony redujo la expresión de NFkB siendo el efecto más visible con la Symphony. La expresión de la HO-1 se ve incrementada tras el daño fototóxico (Figura 55). Mientras que la Aspheric reduce ligeramente su expresión, el efecto protector más evidente, se observa con la Symphony.

Además, la luz produce una pérdida de las uniones intercelulares de las células ARPE-19, sin embargo, con el uso de los dos modelos de Abbott analizados, mantienen mejor la estructura con respecto a la luz (Figura 56).

5.3.2. Lentes intraoculares con filtro UV Zeiss

Los tres modelos, AT Lisa tri 839 MP, AT Lisa 809M y Lucia 611P mostraron un aumento estadísticamente significativo de la viabilidad celular que se

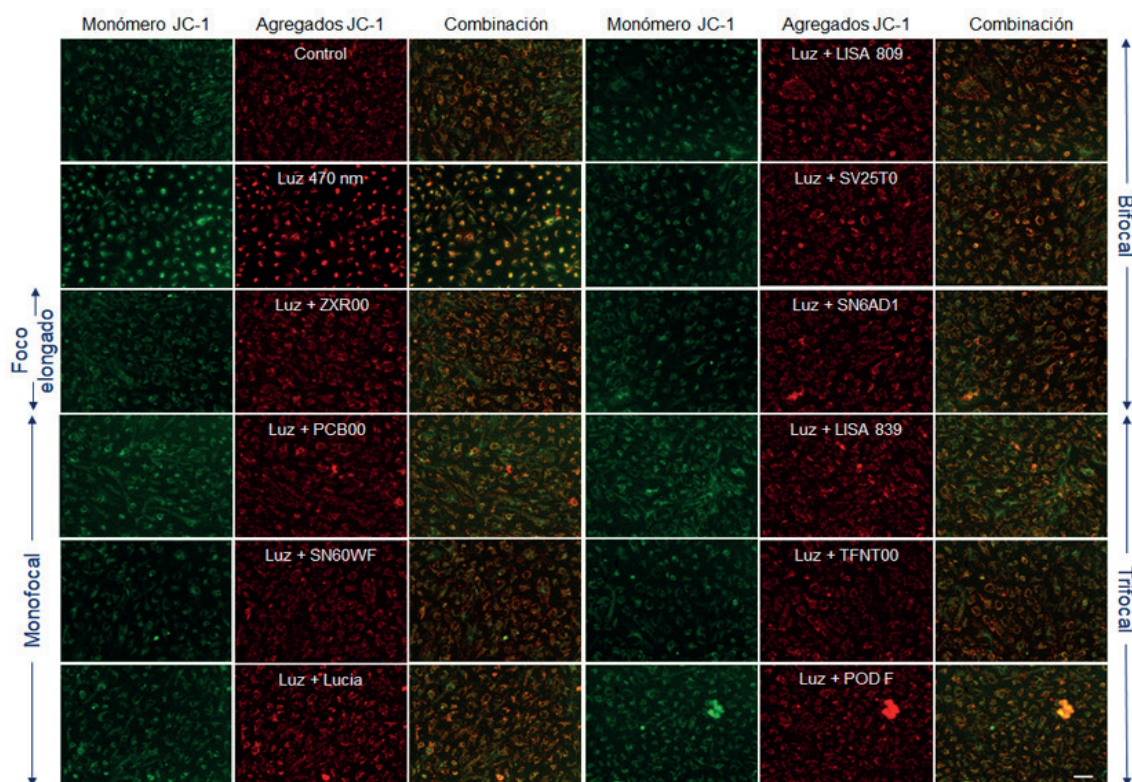


Figura 53: Preservación del potencial de membrana mitocondrial con el uso de LIO. El análisis del estado del potencial de membrana mitocondrial con el colorante JC-1 mostró el efecto nocivo que ejerce la luz de 470 nm sobre las células ARPE-19. El uso de LIO redujo, de manera generalizada, la alteración del potencial de membrana mitocondrial.

sitúa entre el 52,5% y el 59,07% frente al daño que reducía la viabilidad a un 48,1%. De tal modo que la LIO Lisa 839 mostraba un 57,92% de viabilidad lo que supone un incremento del 9,82%, la LIO Lisa 809 obtuvo un 52,52% lo que supone un incremento de 4,42% y por último, la LIO Lucía mostraba un 59,07% lo que se traduce un 10,97% de incremento de la viabilidad (Figura 51B).

En cuanto a producción de ERO, en este caso se observa una detección similar a la que muestran las células directamente expuesta a la luz de 470 nm (Figura 52).

No se observa una pérdida en el balance del potencial de membrana mitocondrial tan acusado como en las células expuestas únicamente a la luz sin encontrarse tampoco a niveles próximos a las muestras control (Figura 53).

En el estudio inmunohistoquímico para NFκB, las tres LIO analizadas (Lisa 839, Lisa 809 y Lucía) muestran una ligera reducción de la expresión con respecto a las células expuestas a la luz azul (Figura 54). En cuanto a la expresión de la HO-1, aunque sí que se observa un incremento en su expresión, no

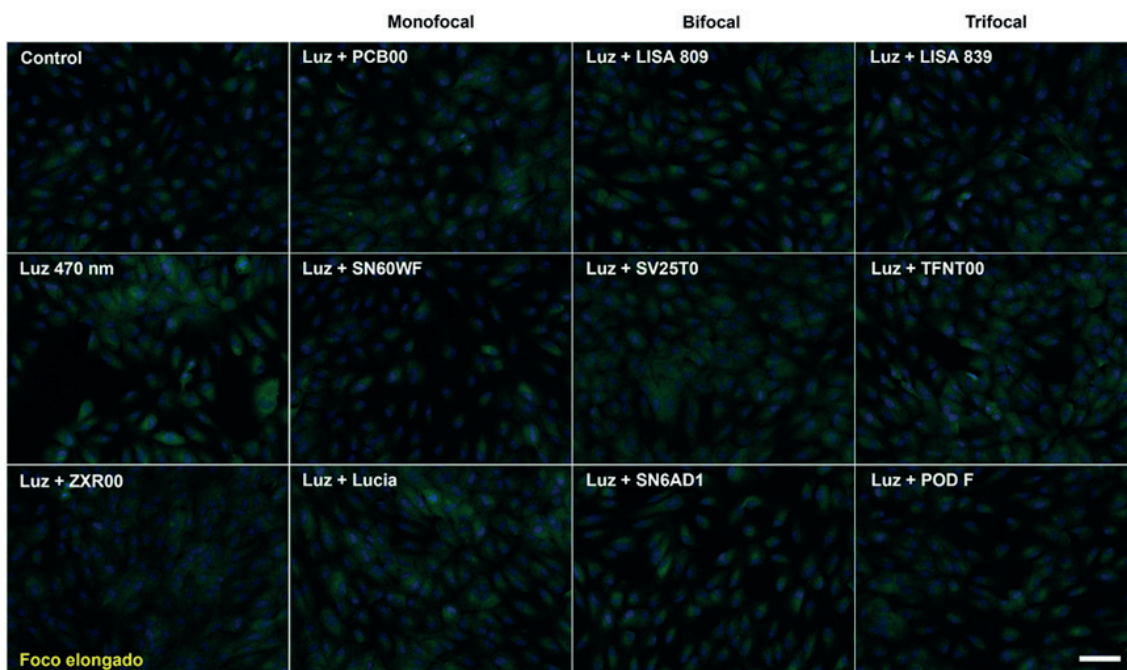


Figura 54: Alteración de la expresión de NFκB. La luz azul produjo un incremento en la expresión de NFκB (verde) con respecto a las células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad. La localización de NFκB fue citoplasmática siendo mayoritariamente observada alrededor de los núcleos (azul, DAPI). El uso de LIO redujo la expresión de NFκB en todas las LIO estudiadas, aunque su intensidad difería según el modelo de LIO utilizado. Escala 50 μm.

llega a los niveles observados en las células dañadas (Figura 55). Por último, se observó una mayor integridad de la estructura celular mediante el marcaje de la ZO-1 con los 3 modelos (Figura 56).

5.3.3. Lentes intraoculares con filtro UV+azul Alcon

El análisis de la viabilidad de los cuatro modelos de Alcon estudiados, Acrysoft IQ Panoptix TFNT00, Acrysoft Restor SV25T0, Acrysoft IQ SN60WF, Acrysoft IQ Restor SN6AD1, mostró resultados dispares: las LIO PanOptix, Acrysoft IQ y Acrysoft IQ Restor SN6AD1 no mostraron un efecto protector estadísticamente significativo frente al daño con unos datos de viabilidad del 50,13%, 47,14% y 50,79% respectivamente. Por el contrario, la LIO Acrysoft Restor SV25T0, sí mostró un efecto positivo con una viabilidad del 61,9% frente al 48,1% de las células expuestas únicamente a la luz, lo que supone un incremento del 13,8% (Figura 51B).

En cuanto a la producción de ERO, no se observó un efecto en su reducción respecto a las células directamente expuestas a la luz (Figura 52).

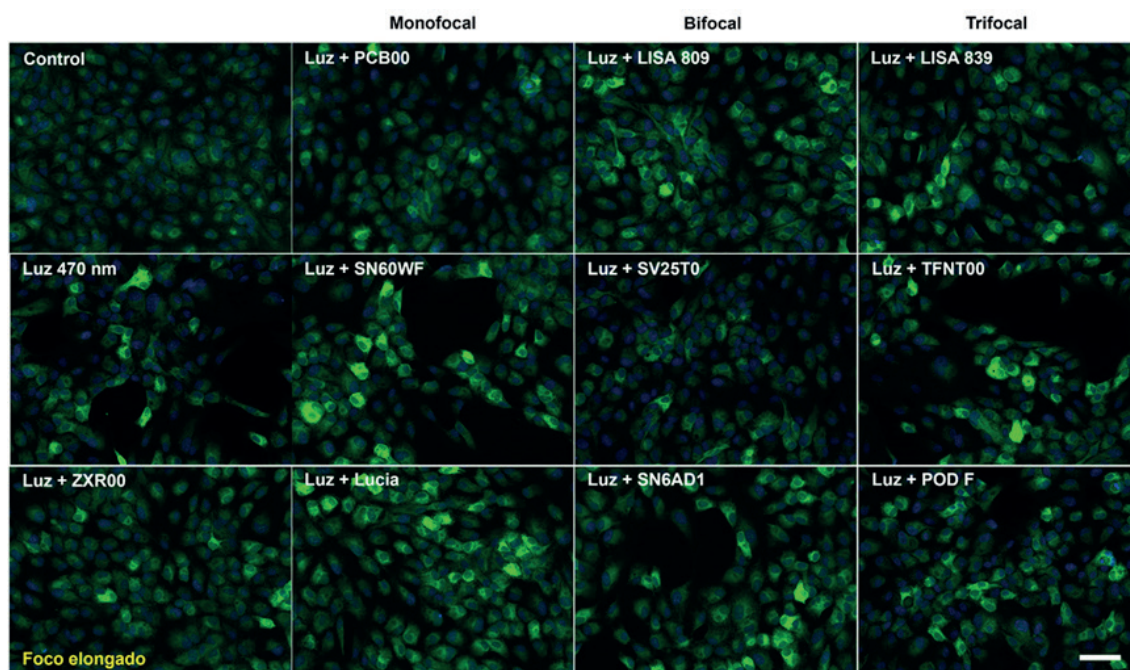


Figura 55: Modificación de la expresión de proteínas relacionadas con el daño oxidativo. Inmunofluorescencia de HO-1 (verde) en células ARPE-19, en oscuridad (control) o tras 36 horas de exposición a luz de 470 nm con o sin uso de LIO. La luz provocó un incremento en la expresión de HO-1 variable. El uso de LIO redujo en algunos casos la intensidad de la expresión sin llegar a los niveles basales detectados en las células control. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μ m.

No se aprecia una disminución en el balance del potencial de membrana mitocondrial tan llamativo como en las células expuestas únicamente a la luz azul, aunque tampoco se aproxima a los niveles de las muestras control (Figura 53).

En el estudio a nivel celular, los 4 modelos de Alcon muestra cierta reducción de la expresión de NF κ B con respecto al incremento observado en las muestras expuestas únicamente a la luz, siendo la LIO Restor SV25T0 la que muestra una reducción más significativa (Figura 54). La expresión de HO-1 resultó variable en algunos de los modelos, pero sí se observó una reducción respecto a la detectada en las células expuestas a la luz, principalmente en el modelo Restor SV25T0 (Figura 55). En consonancia con los datos cuantitativos obtenidos sobre la viabilidad, las LIO PanOptix, Acrysof IQ y Acrysof IQ Restor SN6AD1 muestran áreas con una pérdida evidente de células, aunque se puede observar que las uniones intercelulares sí se mantienen en aquellas zonas donde existe una densidad celular adecuada. Esta pérdida no se observa en el caso de la LIO Restor SV25T0 (Figura 56).

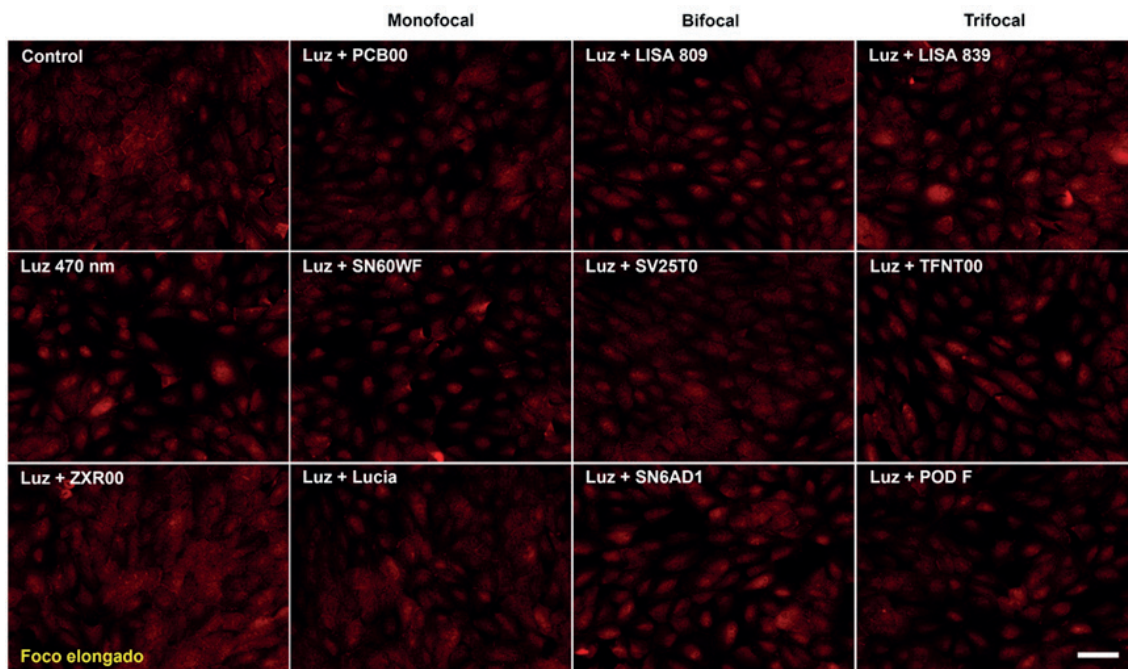


Figura 56: Conservación de la estructura celular con el uso de LIO. Inmunofluorescencia de ZO-1 (rojo) para las uniones estrechas intercelulares de las células ARPE-19. La exposición a luz azul (470 nm, 400 lux, 18 w/m²) produjo una pérdida de ZO-1. La integridad de las uniones estrechas se vio favorecida dependiendo del modelo de LIO empleada. Escala 50 μ m.

5.3.4. Lentes intraoculares con filtro UV+azul PhysIOL

El modelo estudiado de PhysIOL presentó un ligero incremento en la supervivencia con valores de 52,1% frente al 48,1% del daño, lo cual se tradujo en un aumento del 4%. No obstante, dicho incremento no fue estadísticamente significativo (Figura 51B).

En cuanto a la producción de ERO, no se observan diferencias con respecto a las muestras expuestas únicamente a la luz (Figura 52).

La pérdida de potencial de membrana mitocondrial se ve ligeramente reducida con el uso de este modelo de LIO, aunque no llega a los niveles de las células control (Figura 53).

En este caso, aunque el análisis de la viabilidad celular no mostró un incremento significativo de la supervivencia, a nivel celular se observa una reducción significativa de la expresión de NF κ B (Figura 54) y de HO-1 (Figura 55) con respecto a las células dañadas. Las uniones intercelulares se mantienen, aunque se observa una disminución en su expresión (Figura 56).

5.3.5. Lentes intraoculares fáquicas con filtro UV (Figuras 57-62)

La LIO Artisan y Visian ICL mostraron datos de viabilidad similares a los obtenidos en condiciones de radiación directa de luz azul, 64,57% para la Visian ICL y 66,27% en la LIO Artisan frente al 60,31% de daño fototóxico producido (Figura 57).

La detección en el incremento de ERO producida por la luz azul no fue contrarrestada con el uso de las LIO Artisan o Visian ICL. Las muestras con las LIO fáquicas mostraron resultados similares a las muestras expuestas directamente a la luz azul (Figura 58).

De modo similar, se observa una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, con un incremento en la despolarización de la membrana producida por el daño fototóxico. El uso de las LIO Visian ICL o Artisan no redujeron la pérdida de potencial de membrana mitocondrial (Figura 59).

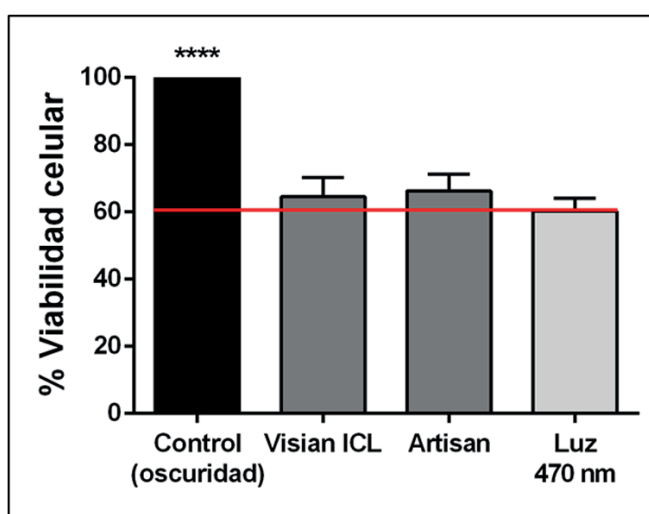


Figura 57: Viabilidad celular con el uso de LIO fáquicas. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz azul (470 nm, 400 lux, 17 w/m²) durante 36 horas con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados no mostró diferencias significativas del uso de LIO fáquicas frente a la luz azul, **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media ± EEM, donde N=10.

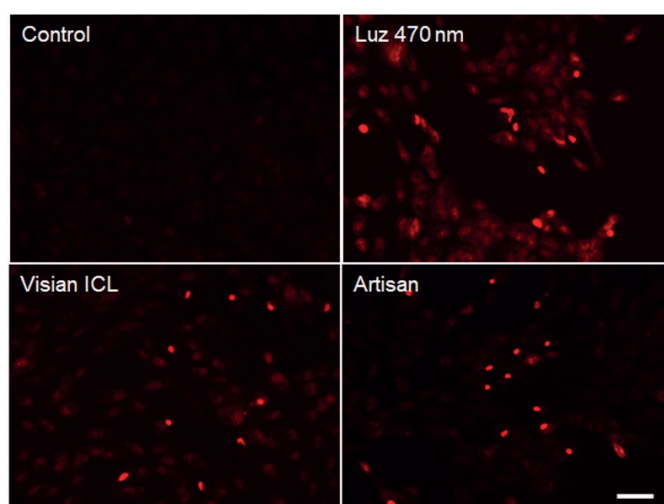


Figura 58: Producción de ERO. El uso de las LIO fáquicas, Visian ICL y Artisan, no contrarrestaron el incremento de ERO provocado por la exposición a la luz azul, pudiéndose observar el marcaje nuclear con DHE en diversas células. Escala 50 μ m.

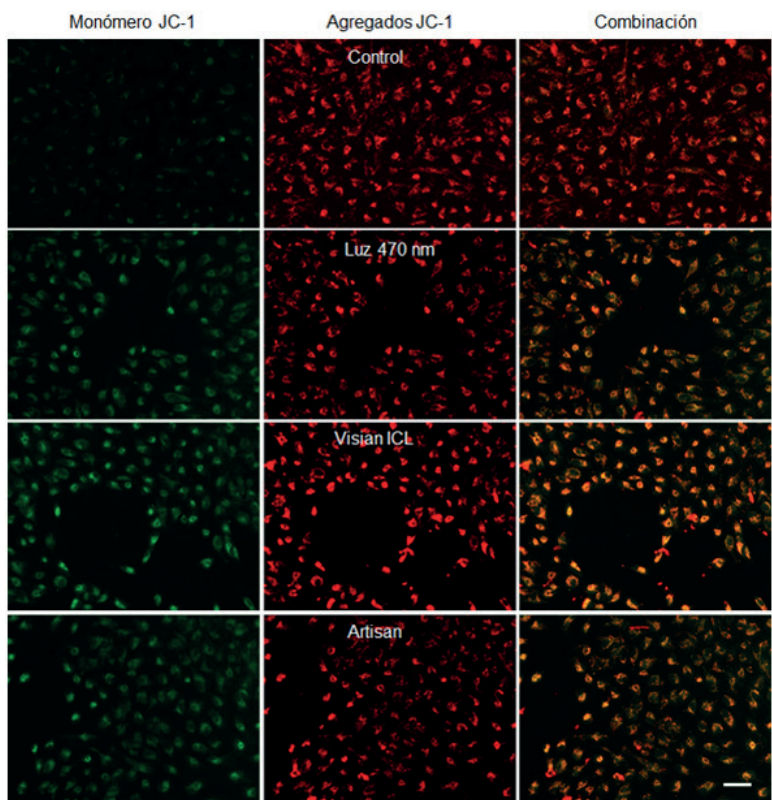


Figura 59: El uso de LIO fásicas no reduce la alteración del potencial de membrana mitocondrial producido por la luz azul. El marcaje con el colorante JC-1 mostró un incremento de la despolarización de la membrana mitocondrial que no fue reducido con el empleo de la LIO Visian ICL ni con la LIO Artisan.

El estudio inmunocitoquímico de marcadores de daño celular mostró un aumento de la expresión de NFκB en las muestras expuestas a la luz azul y en aquellas muestras con LIO Visian ICL o Artisan en contraposición a los niveles más reducidos detectados en las muestras control (Figura 60). Resultados similares se obtuvieron en la inmunodetección de HO-1, donde también se observó un aumento en la expresión del marcador en las muestras con luz azul y LIO, siendo estas diferencias más destacadas (Figura 61).

En el caso del mantenimiento de la estructura celular, el marcaje de las uniones estrechas con el anticuerpo ZO-1 mostró cómo el daño fototóxico pro-

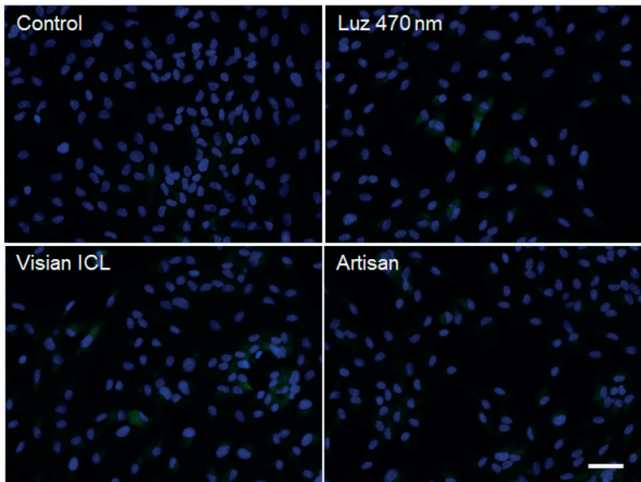


Figura 60: Modificación de la expresión de NFκB. La luz azul produjo un incremento en la expresión de NFκB (verde) con respecto a las células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad que las LIO Visian ICL y Artisan no contrarrestaron. Los núcleos fueron marcados con DAPI (azul). Escala 50 μm.

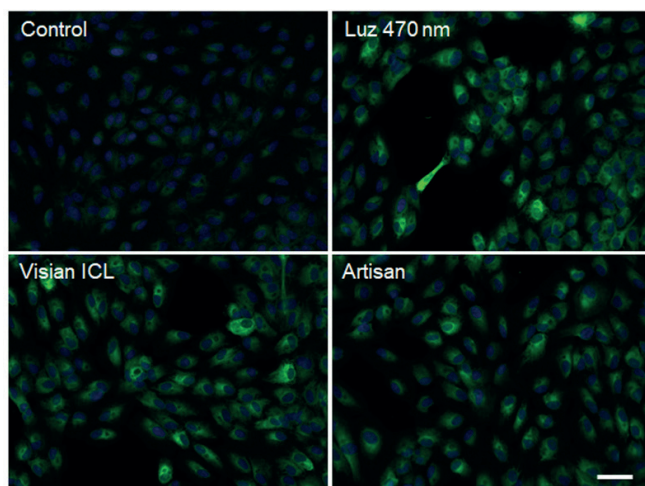


Figura 61: Cambios en la expresión de HO-1. El uso de LIO fáquicas no redujo la expresión incrementada por la exposición a luz azul. Los núcleos celulares fueron marcados con DAPI. Escala 50 μ m.

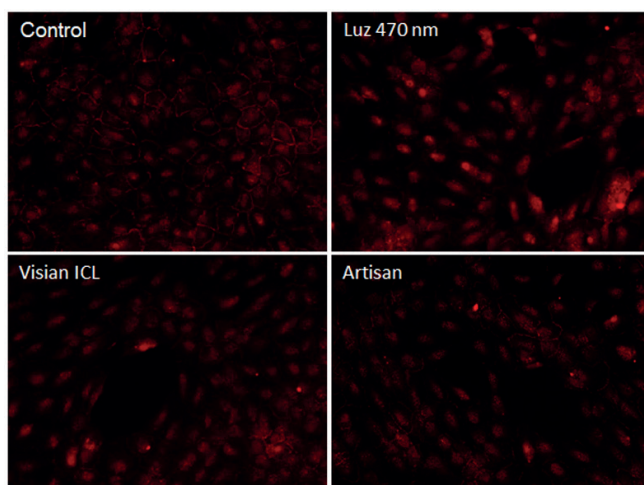


Figura 62: Mantenimiento de la integridad de la estructura celular. El marcaje con ZO-1 pone de manifiesto el efecto nocivo de la luz azul sobre las uniones intercelulares, observándose una reducción en aquellas muestras expuestas a la luz. El uso de las Visian ICL y Artisan no mostró un efecto beneficioso. Escala 50 μ m.

duce una pérdida de las uniones intercelulares que el uso de las LIO Visian ICL o Artisan no son capaces de bloquear (Figura 62).

5.4. Efecto de la lente intraocular frente a la exposición de luz de longitud de onda de 390 nm en un modelo *in vitro* (Figuras 63-68)

La exposición directa a luz de longitud de onda de 390 nm produjo muerte celular obteniéndose una viabilidad de las células ARPE-19 del 59,57% (Figura 63). Dicha exposición produjo un incremento en la producción de ERO (Figura 64) además de una pérdida del potencial de membrana mitocondrial (Figura 65). La interacción de la luz de 390 nm con las células retinianas produjo también otros cambios moleculares como fueron la activación de marcadores relacionados con el estrés oxidativo, concretamente el NFkB (Figura 66) y la

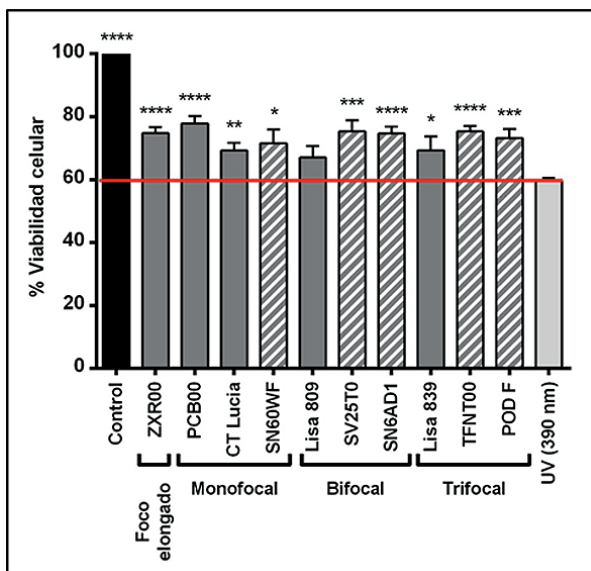


Figura 63: Cuantificación de la viabilidad celular tras la exposición a luz UV. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz UV (390 nm, 0,4 W/m²) durante 12 horas con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas con el uso de LIO pseudofáquicas frente a la luz azul, * p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,0005, **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media ± EEM, donde N=8.

HO-1 (Figura 67). En cuanto a las uniones intercelulares, se observó un efecto nocivo de la luz de 390 nm al producir una pérdida de las mismas (Figura 68).

5.4.1. Lentes intraoculares con filtro UV Abbott

Las muestras con las LIO Tecnis Aspheric y Tecnis Symphony, mostraron diferencias estadísticamente significativas en la viabilidad celular frente a aquellas muestras expuestas directamente a luz de longitud de onda de 390 nm, con porcentajes de supervivencia del 77,83% y 74,81%, respectivamente en contraposición al 59,58% recogido para las muestras expuestas a la luz (Figura

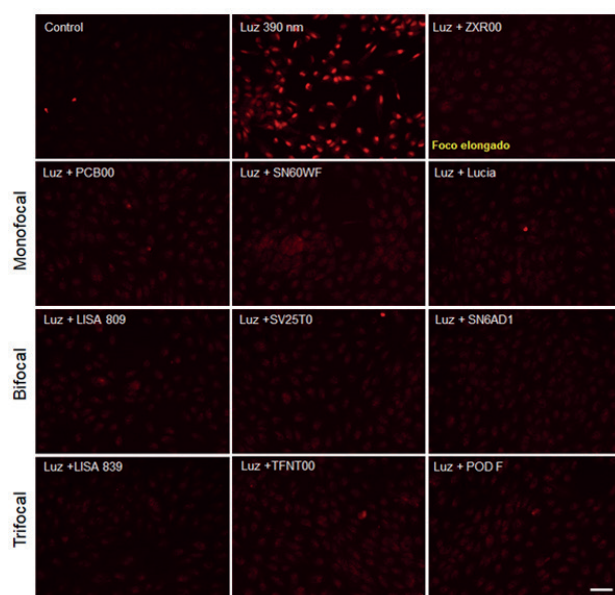


Figura 64: Detección de ERO. El uso de las LIO pseudofáquicas, redujo los niveles ERO producidos por la exposición a la luz UV. Escala 50 µm.

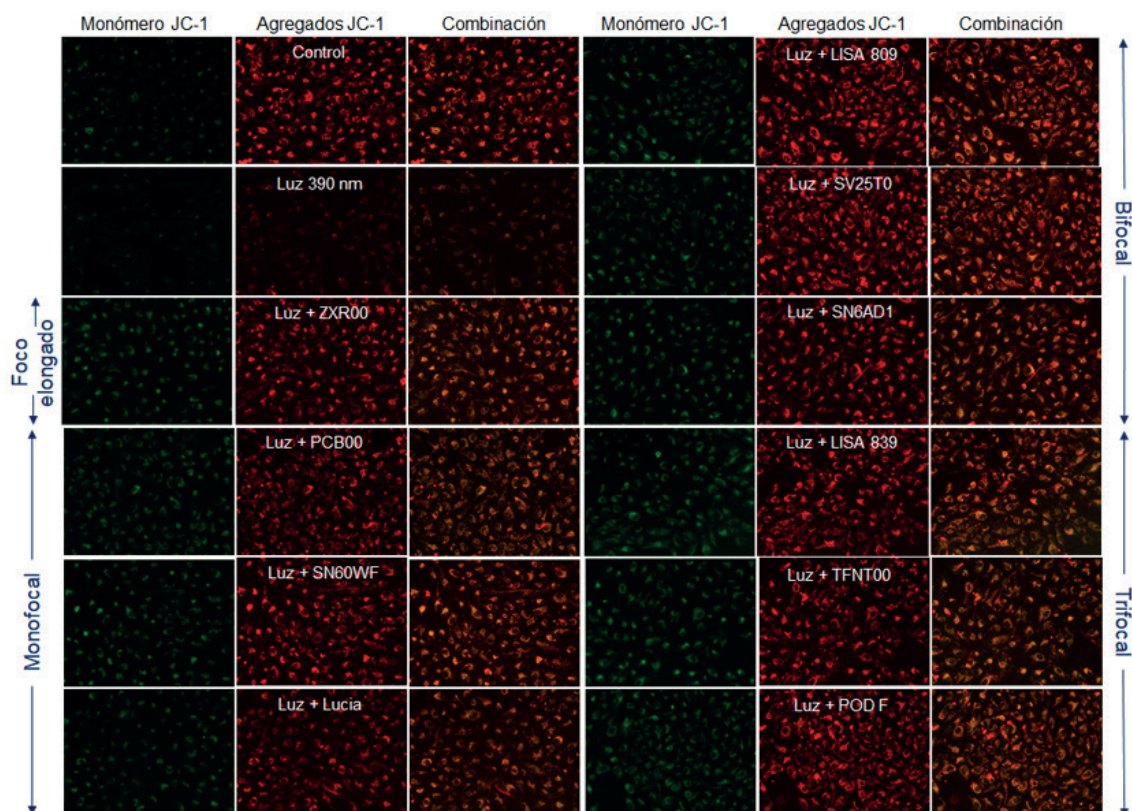


Figura 65: Mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial con el uso de LIO pseudofólicas y exposición a luz UV. El análisis con JC-1 mostró el efecto nocivo que ejerce la luz de 390 nm sobre las células ARPE-19, reduciendo la polarización de la membrana. El uso de LIO redujo, de manera generalizada, la alteración del potencial de membrana mitocondrial.

63). Aunque no bloquean completamente el daño producido por la luz, con el uso de ambas LIO se observa una disminución en la producción de ERO (Figura 64) y una menor pérdida del potencial de membrana mitocondrial respecto a las células expuestas directamente a la luz (Figura 65).

No se aprecian diferencias en la expresión de NFκB (Figura 66) y la expresión de HO-1 se mantiene sustancialmente (Figura 67). La integridad de las células epiteliales, ARPE-19, se conserva notoriamente con el empleo de las LIO Tecnis Aspheric y Tecnis Symphony (Figura 68).

5.4.2. Lentes intraoculares con filtro UV Zeiss

Las LIO CT Lucia, Lisa 809 y Lisa 839 proporcionaron un porcentaje de viabilidad del 69,25 %, 67,02% y 69,34 % respectivamente, observándose en el caso de la LIO Lisa 809 que no existen diferencias estadísticamente significativas frente al porcentaje obtenido con las muestras expuestas directamente a la luz de 390 nm (Figura 63).

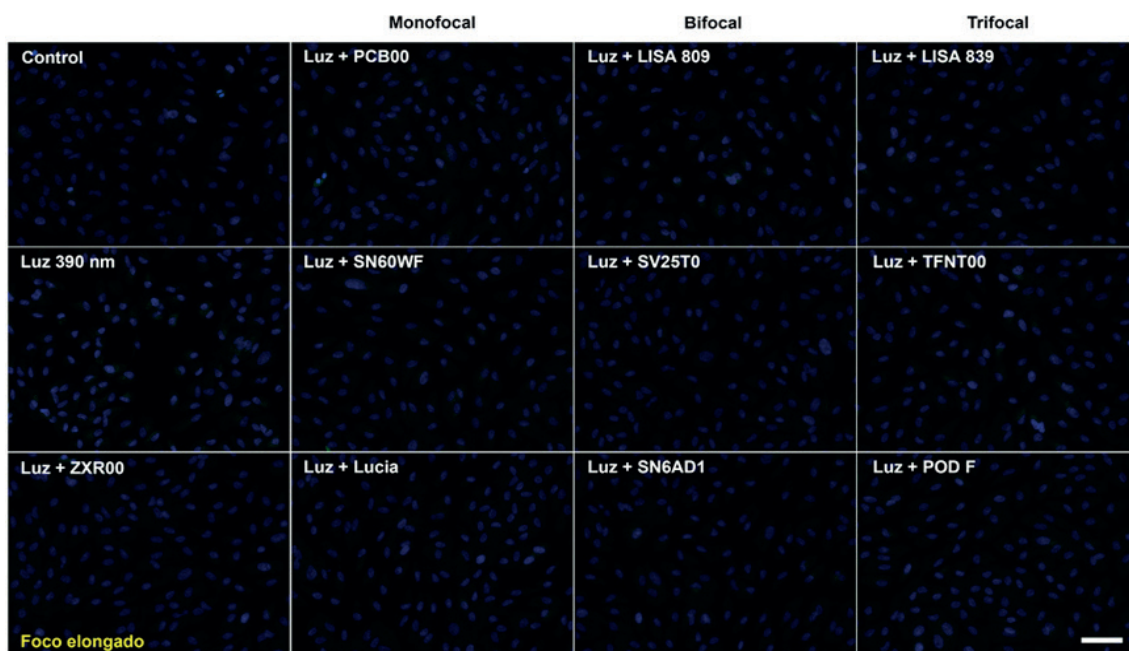


Figura 66: Cambios en la expresión de NFκB. La luz UV produjo un incremento en la expresión de NFκB (verde) con respecto a las células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad que las LIO pseudofáquicas redujeron ligeramente. Los núcleos fueron marcados con DAPI (azul). Escala 50 μm.

En consonancia con los datos recogidos en los ensayos de viabilidad, se ha observado una reducción en la producción de ERO (Figura 64) y una menor pérdida del potencial de membrana mitocondrial, si bien esta mejoría es menos notable en las células con la LIO Lisa 809 (Figura 65).

Los marcadores de estrés oxidativo analizados no muestran una reducción de su expresión en comparación con la expresión detectada en las células expuestas exclusivamente a la luz en el caso de la LIO Lisa 809. Se ha observado una ligera reducción de la expresión en el caso de las LIO CT Lucía y Lisa 839. Esto sucede tanto en el caso de NFκB (Figura 66) y de la HO-1 para las tres LIO de Zeiss analizadas (Figura 67).

La integridad de las uniones intercelulares se ve afectada. Se produce una reducción en la expresión de ZO-1, siendo más acusada en el caso de la LIO Lisa 809 (Figura 68).

5.4.3. Lentes intraoculares con filtro UV+azul Alcon

A diferencia de los resultados obtenidos con la exposición a luz de 470 nm, el análisis de la viabilidad de los cuatro modelos de Alcon estudiados, Acrysoft IQ Panoptix TFNT00, Acrysoft Restor SV25T0, Acrysoft IQ SN60WF,

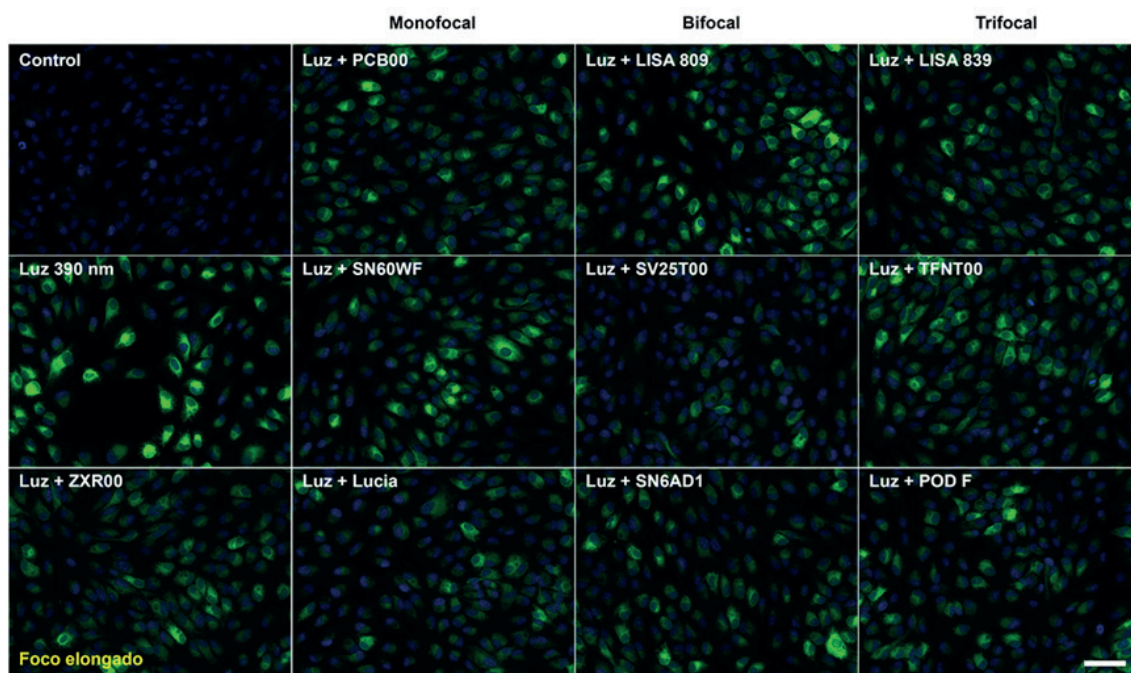


Figura 67: Cambios en la expresión de HO-1. El uso de LIO pseudofáquicas no redujo la expresión incrementada por la exposición a luz UV. Los núcleos celulares fueron marcados con DAPI. Escala 50 μ m.

Acrysoft IQ Restor SN6AD1, mostraron resultados similares, siendo la LIO Acrysoft IQ SN60WF la única que presentó ligeras variaciones. En todos los casos se observaron diferencias estadísticamente significativas en la viabilidad de las células ARPE-19 frente a las células expuestas a luz de 390 nm, con valores de 75,26% para Acrysoft IQ Panoptix TFNT00, 75,37% para el modelo Acrysoft Restor SV25T0, 71,60% para Acrysoft IQ SN60WF y 74,68% para la LIO Acrysoft IQ Restor SN6AD1. Estos datos representan entorno a un 12-15% de incremento de la supervivencia con el uso de las LIO (Figura 63).

En todos los modelos de Alcon analizados se detectó una reducción en la producción de ERO (Figura 64) y el mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial (Figura 65). No obstante, al igual que sucede con el resto de LIO analizadas el aumento de la expresión de los marcadores antioxidantes, NF κ B y HO-1, se mantuvo, siendo la LIO Acrysoft IQ SN60WF el modelo que mostró los niveles más altos y próximos a los detectados en las muestras expuestas directamente a la luz de 390 nm (Figuras 66 y 67).

La integridad de las uniones intercelulares también mejoró respecto a lo observado en las células ARPE-19 expuestas directamente a la luz. No obstante, los modelos Acrysoft IQ SN60WF y Acrysoft IQ Panoptix TFNT00 muestran una expresión del marcador ZO-1 menor que el resto de modelos de la casa estudiados (Figura 68).

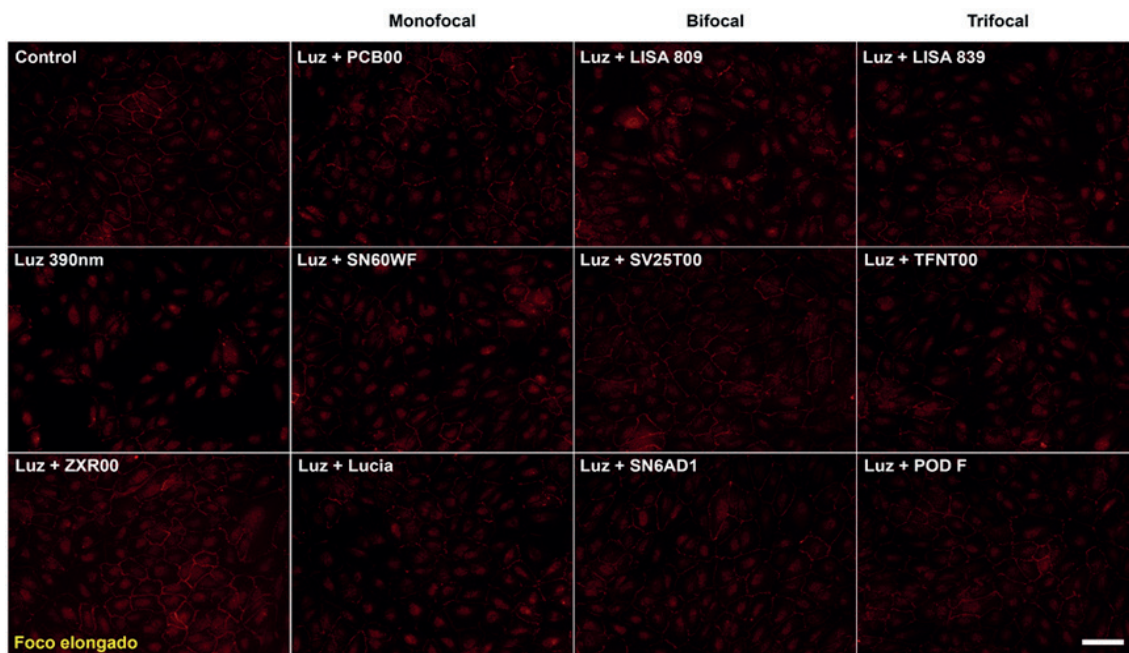


Figura 68: Integridad de la estructura celular. El marcaje con ZO-1 puso de manifiesto el efecto nocivo de la luz de 390 nm sobre las uniones estrechas, observándose una reducción en aquellas muestras expuestas directamente a la luz. El uso de las LIO mostró un efecto beneficioso generalizado, aunque variable entre los diversos modelos. Escala 50 μ m.

5.4.4. Lentes intraoculares con filtro UV+azul PhysIOL

El empleo del modelo POD F de PhysIOL durante la exposición de las células ARPE-19 a luz de longitud de onda de 390 nm, se tradujo en una viabilidad celular del 73,19%, incrementado la supervivencia celular aproximadamente un 13% con respecto a las células expuestas sin LIO. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 63).

Los datos obtenidos en el resto de parámetros analizados también indican un efecto protector de la lente POD F frente a la luz de 390 nm. Los niveles de ERO fueron reducidos con el uso de la LIO (Figura 64) y también se detectaron mejores niveles de potencial de membrana mitocondrial que los observados en aquellas células expuestas directamente a la luz (Figura 65).

La acción de la luz de 390 nm que la LIO no bloquea se tradujo en la detección de la expresión incrementada de NFkB (Figura 66) y de HO-1, aunque en el caso de la HO-1 la proporción e intensidad de células reactivas es ligeramente menor con respecto a las células expuestas a la luz sin LIO (Figura 67).

La afectación en la integridad de las uniones intercelulares, analizada a través de la inmunodetección con ZO-1, fue significativamente menor que la observada en las células sin LIO y próxima a la integridad observada en las muestras control mantenidas en oscuridad (Figura 68).

5.4.5. Lentes intraoculares fáquicas con filtro UV (Figuras 69-74)

La interposición de las LIO Visian ICL y Artisan redujeron la muerte celular producida por la exposición a la luz de 390 nm, concretamente se obtuvo una viabilidad celular 81,36% y del 76,22% respectivamente, incrementando la supervivencia celular por encima del 15% respecto al daño (Figura 69).

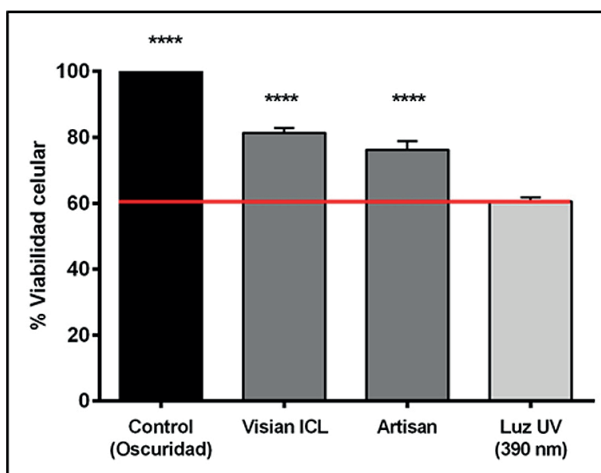


Figura 69: Cuantificación de la viabilidad celular tras la exposición a luz UV. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz UV (390 nm, 0,4 W/m²) durante 12 horas con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas con el uso de LIO fáquicas frente a la luz UV, **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media ± EEM, donde N=14.

Ambos modelos de LIO, Visian ICL y Artisan redujeron visiblemente la proporción de ERO producida a consecuencia de la exposición a la luz UV (Figura 70).

Las muestras analizadas en el potencial de membrana mitocondrial indican que sigue existiendo una despolarización con respecto a las células control, si bien puede observarse que sí se mantiene la polarización, a diferencia de lo que sucede con las células expuestas a la luz. De este modo, se mantuvo un equilibrio en la polarización de la membrana mitocondrial en las células con las LIO (Figura 71).

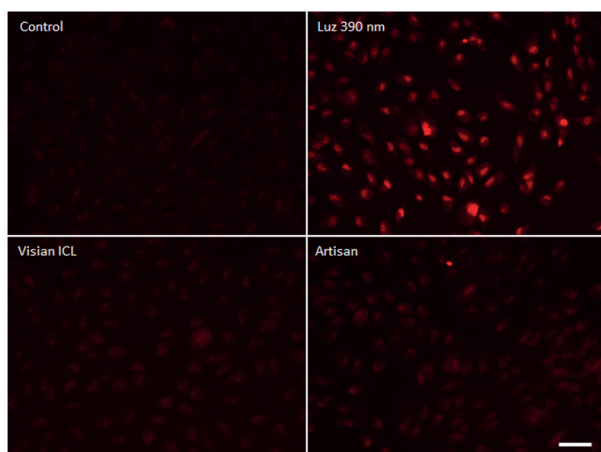


Figura 70: Detección de la producción de ERO. El uso de las LIO Visian ICL y Artisan redujo el incremento producido por la luz UV de 390 nm.

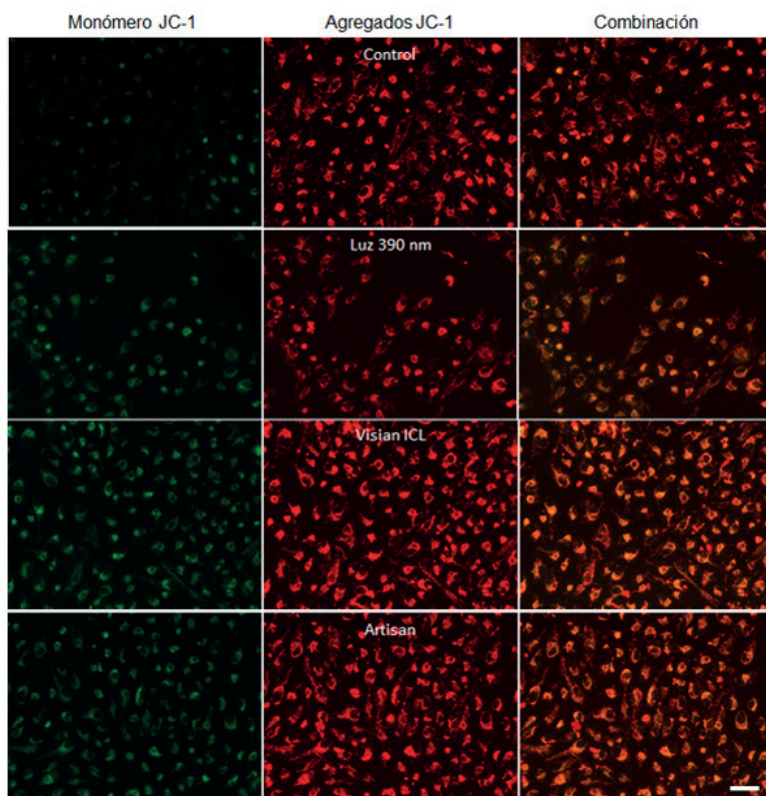


Figura 71: Potencial de membrana mitocondrial. La luz de 390 nm alteró notablemente el potencial de membrana. El uso de las LIO fáquicas no contrarrestó la despolarización (verde) observada, pero sí preservó los niveles de polarización (rojo) que la luz UV redujo.

NFκB vio incrementada su expresión en las células expuestas a la luz de 390 nm. Dicha expresión se redujo ligeramente en las muestras con Visian ICL y Artisan (Figura 72). La inducción de HO-1 en las muestras expuestas a luz UV permaneció elevada en las muestras con las LIO Visian ICL y Artisan, aunque la proporción de células altamente reactivas fue superior en las muestras sin LIO (Figura 73).

Visian ICL y Artisan redujeron la pérdida de la integridad de las uniones intercelulares con respecto a las células expuestas a la luz, aunque en ninguno de los casos se detectaron uniones homogéneas como en el caso de las muestras control, indicando cierto grado de afectación negativa de la luz UV sobre las células en cultivo (Figura 74).

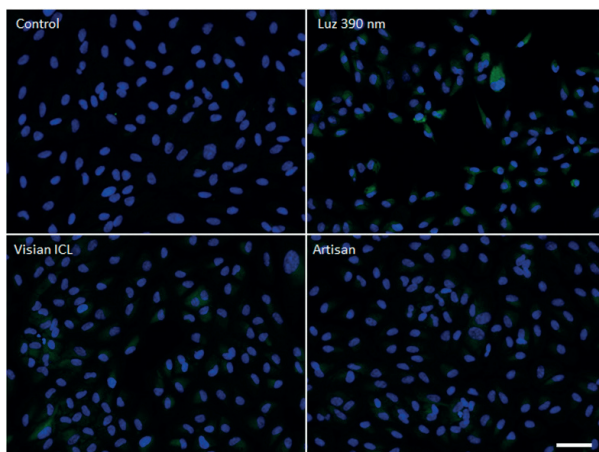


Figura 72: Expresión de NFκB tras exposición a luz UV. La luz de 390 nm provocó el incremento de NFκB en las células ARPE-19 expuestas directamente a la luz. El uso de las LIO fáquicas redujo ligeramente su expresión. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm.

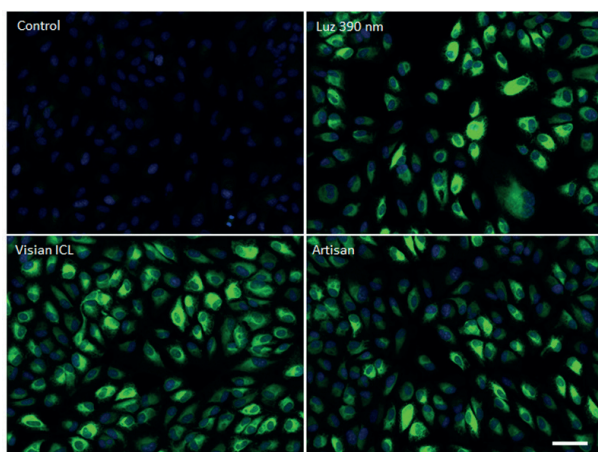


Figura 73: Alteración en la expresión de HO-1. La luz UV incrementó sustancialmente los niveles de HO-1 en las células ARPE-19. El empleo de las LIO Visian ICL y Artisan no tuvieron efecto significativo en su reducción. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm .

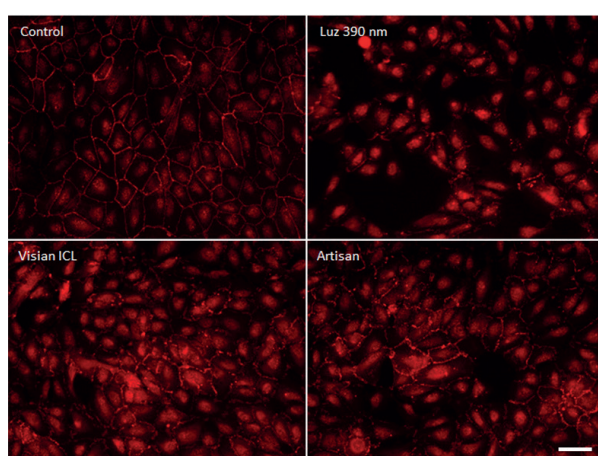


Figura 74: Conservación de las uniones estrechas. La luz de 390 nm fragmentó las uniones intercelulares de las células. El uso de las LIO fáquicas contrarrestó notablemente el efecto nocivo de la luz. Escala 50 μm .

5.5. Efecto del uso de filtros luminiscentes frente a la exposición de luz de longitud de onda de 390 nm en un modelo *in vitro*

La principal peculiaridad de los filtros luminiscentes es la de convertir la luz absorbida de longitud de onda corta en luz de longitudes de onda más larga con capacidad neuroprotectora. Las características técnicas del filtro utilizado (Figura 49) hacen posible que sea empleado con luz UV de 390 nm, misma iluminación que la utilizada en los estudios realizados con las LIO (Figuras 75-80).

5.5.1. Efecto neuroprotector frente a la luz UV

El uso del filtro luminiscente FV100, bajo condiciones de iluminación de longitud de onda de 390 nm redujo a valores próximos a los controles la muerte celular. La viabilidad celular fue del 95,46% en el caso de las muestras con

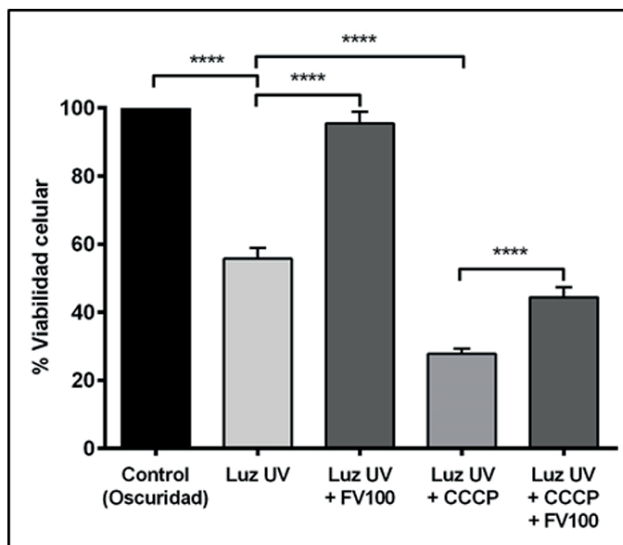


Figura 75: Cuantificación de la viabilidad celular tras la exposición a luz UV. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz UV (390 nm, 0,4 W/m²) durante 12 horas con o sin filtro luminiscente y/o CCCP (5μM). Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas con el uso del filtro FV100 frente a la luz UV. El empleo del filtro además redujo de manera significativa la muerte producida por acción del CCCP. **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media ± EEM, donde N=8.

filtro frente al 55,74% cuantificado en las células expuestas a la luz UV, obteniendo un aumento de la supervivencia del más del 39% (Figura 75).

El uso del filtro no sólo evitó un incremento en la producción de ERO (Figura 76) sino que además mantuvo el potencial de membrana mitocondrial de manera equitativa a la observada para las células control (Figura 77).

No se detectaron cambios en la expresión de NFκB y de HO-1 respecto a las células control (Figuras 78 y 79). Del mismo modo, la integridad celular, analizada con ZO-1, indicó homogeneidad de las uniones estrechas intercelulares de manera paralela a la observada en las muestras mantenidas en oscuridad (Figura 80).

5.5.2. Efecto neuroprotector en células metabólicamente alteradas

El CCCP (5 μM) actúa sobre la fosforilación oxidativa produciendo alteración mitocondrial. En células metabólicamente alteradas por la adición de

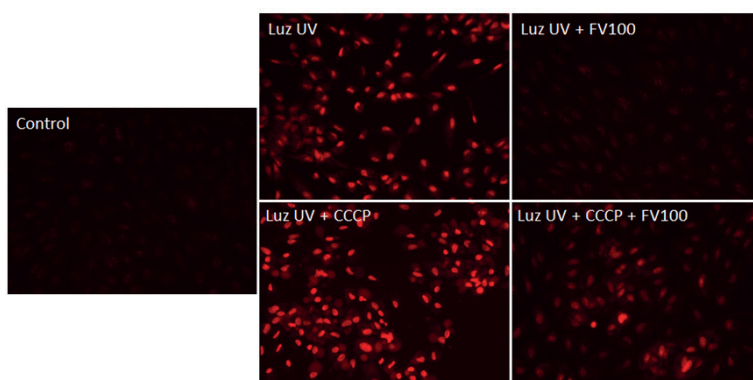


Figura 76: Alteración en la producción de ERO. El filtro luminiscente FV100 reduce el incremento de ERO inducida por la luz UV. Además, es capaz de reducir el efecto nocivo añadido que presenta el CCCP (5μM), reduciendo los niveles de manera llamativa. Escala 50 μm.

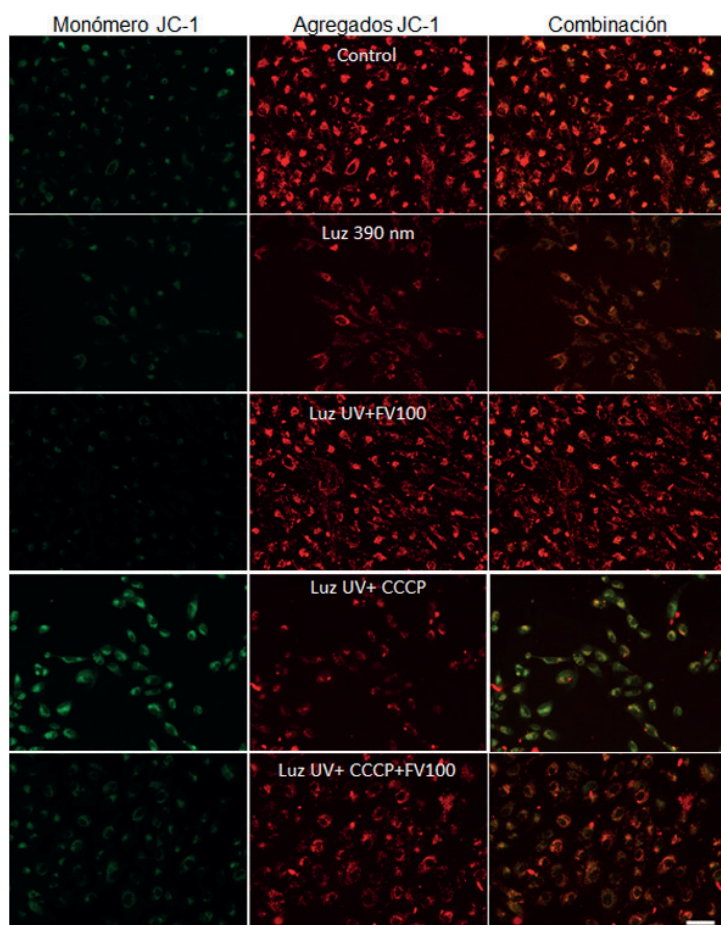


Figura 77: Mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial. El uso del colorante JC-1 mostró una pérdida de la polarización junto con un incremento de la despolarización de la membrana en aquellas células expuestas directamente a la luz UV. La despolarización resultó aún mayor en el caso de las células alteradas con CCCP ($5\mu\text{M}$). El uso del filtro FV100 en ambos casos redujo los efectos nocivos y mantuvo mejores niveles de polarización. Escala $50\mu\text{m}$.

CCCP al medio de cultivo, se observó que la exposición a luz de 390 nm , producía un aumento estadísticamente significativo de la muerte celular, obteniéndose valores de viabilidad del $27,76\%$ frente al $55,74\%$ obtenido en células únicamente expuestas a la luz. En células metabólicamente alteradas la supervivencia se redujo entorno a un 28% más que en células normales. El uso del filtro luminiscente FV100, en las muestras de células metabólicamente comprometidas redujo la muerte celular, hasta alcanzar un $44,37\%$ de viabilidad celular (Figura 75).

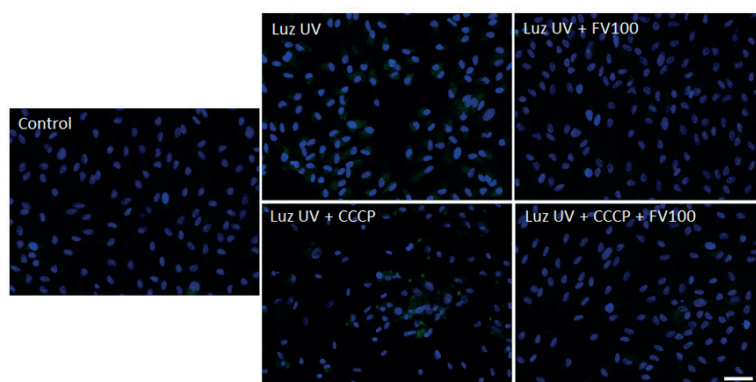


Figura 78: Niveles de expresión de NF κ B. La luz UV (390nm) y/o el CCCP ($5\mu\text{M}$) incrementaron la expresión de los niveles de NF κ B. El uso del filtro FV100 redujo en ambos casos su expresión. Núcleos marcados con DAPI. Escala $50\mu\text{m}$.

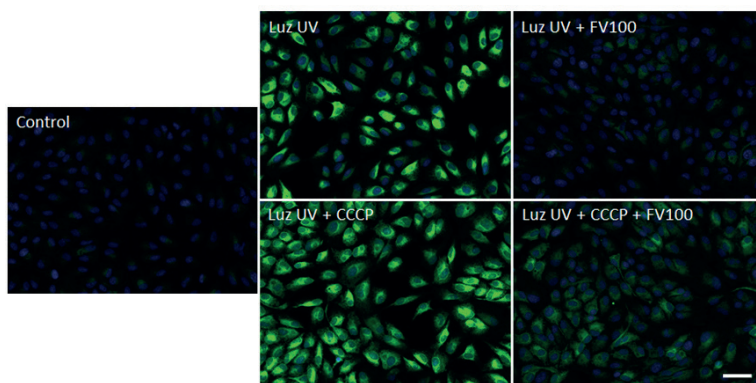


Figura 79: Expresión de HO-1. La luz UV (390nm) y/o el CCCP (5 μ M) incrementaron la expresión de HO-1. El uso del filtro FV100 redujo considerablemente el efecto sobre HO-1 en condiciones de exposición únicamente a luz UV o en combinación con CCCP. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μ m.

La producción de ERO se vio incrementada en las células tratadas con CCCP y expuestas a luz UV. El uso del filtro FV100 redujo los niveles, aunque no llegaron a los niveles basales detectados en las células normales expuestas a la luz UV con el filtro (Figura 76).

El CCCP produjo una despolarización de la membrana mitocondrial significativa que fue parcialmente contrarrestada con el empleo del filtro luminiscente (Figura 77).

El estrés oxidativo provocado por la acción del CCCP y la exposición a luz de 390 nm se tradujo en niveles muy elevados de HO-1 y, de manera menos llamativa, de NF κ B. El filtro luminiscente redujo los niveles, pero no alcanzaron los niveles basales detectados en las células control o en las células sin CCCP expuestas a la luz UV con el filtro FV100 (Figuras 78 y 79).

La integridad de las uniones intercelulares se vio gravemente afectada en las células alteradas con CCCP y expuestas a la luz UV. El uso del filtro luminiscente repercutió de manera positiva, reduciendo la pérdida de las uniones estrechas (Figura 80).

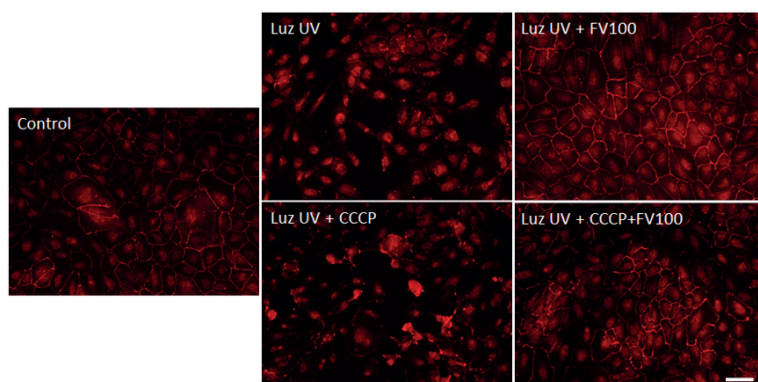


Figura 80: Mantenimiento de la integridad intercelular. La luz UV rompe las uniones intercelulares marcadas con ZO-1. Este daño fue mayor en el caso de células tratadas con CCCP (5 μ M). El empleo del filtro FV100 redujo el daño, pudiéndose observar una integridad de las estructuras intercelulares en ambos casos. Escala 50 μ m

6. DISCUSIÓN

En 2014, el grupo de Osborne⁹³ sugirió que la luz de longitud de onda corta se absorbe al máximo en los cromóforos ubicados en las mitocondrias. Las CGR están directamente expuestas a la luz visible y provistas de una elevada concentración de mitocondrias para mantener los requerimientos energéticos y la funcionalidad celular. La absorción de luz visible de longitudes de onda corta por diversos componentes estructurales deriva en un aumento de la producción de ERO. En condiciones normales, las células cuentan con sistemas antioxidantes que tienen la capacidad de detoxificar los productos nocivos para la célula, pero en condiciones patológicas, como en el glaucoma, las CGR se encuentran en un estado metabólico alterado debido a la enfermedad y, la interacción con la luz más reactiva, puede desembocar en un desequilibrio mayor, incrementando el estrés oxidativo y activando mecanismos de muerte celular³⁵⁶.

El cristalino tiene la capacidad de absorber longitudes de onda por debajo de los 500 nm, pero esta estructura ocular se ve afectada por la radiación, especialmente por la UV. Kamari et al.³⁵⁶ recientemente han mostrado que la radiación UV-A que incide a 320 nm en el ojo, es absorbida 45% por la córnea, 16% por el humor acuoso y 36% por el cristalino. A 340 nm se absorbe un 37% por la córnea, 14% por el humor acuoso y 48% por el cristalino. Y el mismo grupo describe que la radiación UV-B a 300 nm es absorbida principalmente por la córnea (92%), 6% por el acuoso y un 2% por el cristalino. Los efectos producidos por la radiación de longitudes de onda corta y el proceso natural de envejecimiento, producen la opacificación del cristalino y la necesidad de su extracción. De este modo, la afaquia puede considerarse un factor predisponente de daño retiniano al no tener la protección del cristalino ni de los filtros de las LIO.

El espectro de la luz azul se encuentra situado entre los 400 y los 500 nm. La iluminación con tecnología LED considerada como iluminación blanca, se obtiene de dos maneras diferentes; con la combinación de luz de un diodo rojo, verde y azul o con el empleo de un recubrimiento de fósforo sobre un diodo azul, que hace que el ojo humano lo perciba como luz blanca. Este último método es el más utilizado debido a su alta eficiencia y su proceso de producción flexible. Dado el considerable aumento en el uso de este tipo de iluminación, la población actual está más expuesta a longitudes de onda corta del espectro del azul y su influencia, en retinas predisponentemente patológicas,

podría verse incrementada. Xie et al.³³⁵ en 2014 mostraron que la luz tipo LED induce la generación de ERO intracelular en las células cristalinas en cultivo, produciendo mayor estrés oxidativo, el cual se considera un importante factor cataratogénico.

La neuroprotección basada en la reducción de luz de longitudes de onda corta que inciden en la retina, ha sido desarrollada por los fabricantes de LIO en las últimas décadas. En el mercado existen diferentes modelos que filtran la luz UV y/o azul, aunque su efecto a nivel clínico no es del todo conocido, y los estudios realizados hasta la fecha son poco concluyentes. Existen diversos estudios que indican que el uso de LIO con filtro UV+azul no proporcionan un efecto protector a la retina y tienen como desventaja la alteración en la calidad de visión o en los ritmos circadianos^{269,357}, aunque hay mucha controversia sobre estos puntos. Otros estudios, por el contrario, sí han reflejado la capacidad protectora de LIO con filtro UV+azul en patologías como la DMAE¹⁵⁸. En cualquier caso, existe un vacío en cuanto al comportamiento protector de las LIO en condiciones de iluminación artificial tipo LED, a la que la población cada vez está más expuesta.

Los resultados obtenidos en las medidas de la transmitancia de las LIO en el presente estudio se corresponden con las obtenidas por otros autores^{158,266,269,357} y, se aproximan bastante a lo reportado por algunas casas comerciales en la información técnica de sus productos. En la actualidad, todas las LIO son fabricadas con filtro para el UV, pero se ha observado que, a excepción de los modelos de Alcon analizados, las LIO pseudofáquicas estudiadas permiten el paso de cierta radiación a 380 nm, siendo más acusado en el caso del modelo Lisa 809 de Zeiss. Por el contrario, los modelos de Alcon presentan una homogeneidad a longitudes de onda corta y comienzan a dejar pasar radiación por encima de los 390 nm. Este mismo patrón fue observado en las LIO fáquicas, Visian ICL y Artisan, donde existe un porcentaje muy bajo de transmisión a 390 nm. Los resultados obtenidos en los cultivos celulares con radiación UV, ponen de manifiesto la capacidad protectora de los filtros para la luz por debajo de los 400 nm, si bien es cierto se podría pensar que un bloqueo más efectivo o del 100% de las longitudes de onda hasta los 400 nm, incrementaría la capacidad de protección de las LIO fáquicas y pseudofáquicas.

Los modelos de LIO con filtro para el UV exclusivamente, presentan una transmitancia exponencial entre los 380 nm y los 400 nm. Estas LIO, por tanto, presentan su máxima transmitancia en el rango de iluminación estudiada

de 470 nm. Por el contrario, las LIO que además presentan el filtro UV+azul, muestran diferentes diseños, pero en todos los casos, hacen énfasis en la reducción de longitudes de onda del espectro del azul entre los 400 y los 450 nm. Este diseño es claramente visible en la LIO Fine Vision estudiada, donde se produce una reducción homogénea de la transmitancia entre las longitudes de onda señaladas. Por el contrario, los modelos de Alcon con filtro UV+azul presentan un diseño basado en el envejecimiento natural del cristalino humano, y de este modo, la cantidad de luz del espectro del azul transmitida va incrementándose gradualmente entre los 400 y los 500 nm. En cualquier caso, todas las LIO incluidas en este estudio permiten el paso de más del 65% de la radiación de luz de 470 nm. La diferencia, por tanto, a una longitud de onda de 470 nm, entre las LIO con filtro para el UV y las LIO con filtro para el UV+azul, se ve reducida a un 28,4%, siendo este porcentaje, menor en la mayoría de los casos. Es por ello, que debe tenerse en cuenta, que el potencial protector de la LIO con filtro UV+azul podría verse reducido bajo las condiciones de iluminación artificial actual. En este sentido, los resultados obtenidos en el modelo *in vitro* muestran diferencias en la capacidad protectora de varios modelos de LIO. El estudio realizado a una exposición de 470 nm señala que el comportamiento protector de la LIO parece ser independiente del tipo de filtro y, hace replantearse la complejidad del diseño de la LIO, donde podrían ser cruciales otros parámetros como el material y la óptica. Las LIO con filtro UV+azul no muestran ventajas neuroprotectoras significativas frente al daño y, en algunos casos, responden peor que las LIO que poseen únicamente filtro UV.

Analizando los resultados obtenidos en base a la óptica de la LIO, se observa que en los modelos de LIO monofocales analizados existe un comportamiento variable. Los ensayos de viabilidad indican un efecto protector para los modelos Aspheric de Abbott y Lucia de Zeiss en contraposición de los resultados obtenidos para la LIO Acrysof IQ SN60WF de Alcon, donde la capacidad protectora del filtro UV+azul no se aprecia en los resultados.

Las LIO bifocales, constan de dos focos. De este modo, la energía de la luz incidente se reparte en dos puntos. Según los datos facilitados en las diferentes fichas técnicas de las LIO, la LIO 809 Lisa de Zeiss tiene una distribución de la luz entre el 65% de lejos y el 35% de cerca, independientemente del diámetro pupilar. La LIO de Restor SV25T0 y la Restor SN6AD1 de Alcon, presentan una distribución de la luz dependiente del diámetro pupilar siendo del 90% para lejos y del 10% para cerca en un diámetro pupilar de 6 mm, el equivalen-

te al diseño experimental desarrollado en el presente trabajo. Cabe señalar que las diferencias obtenidas entre ambos modelos bifocales de Alcon, son sorprendentes e inesperados, puesto que ambas LIO constan del mismo diseño y difieren únicamente en la adición de foco, si bien es cierto, que la medida de la transmitancia es entorno al 5% mayor para la LIO SN6AD1 (72,4%) con respecto al modelo SV25TO (67%). Por tanto, podríamos pensar que, a igualdad de parámetros, el modelo que presenta un mejor efecto protector es la LIO que filtra más radiación, como es la SV25TO.

Las LIO trifocales, constan de tres focos. En los modelos estudiados, la LIO 839 Lisa de Zeiss tiene una distribución 50%, 20%, 30% para lejos, intermedio y cerca, que varía ligeramente sin alcanzar el 60% para el enfoque lejano en un diámetro pupilar de 6 mm. La Fine Vision POD F de PhysiOL presenta una distribución de la luz dependiente del diámetro pupilar, indicando valores por encima del 70% para lejos, menos del 10% en intermedio y, en torno a un 20% para el foco cercano, en pupilas dilatadas (hasta 5 mm de diámetro). La LIO PanOptix de Alcon, también presenta una distribución teórica de la luz incidente dependiente del diámetro pupilar, aproximándose al 70% para el enfoque lejano y del 10% tanto para el intermedio y cercano, en diámetros pupilares de 6 mm. Los resultados de viabilidad obtenidos para las LIO trifocales van en consonancia a la energía de la luz transmitida, observándose una mayor supervivencia en la LIO que tiene una distribución menor en el foco principal, la 839 Lisa de Zeiss. De este modo, se podría pensar que el efecto protector de la LIO bajo condiciones de iluminación LED viene dada por el porcentaje de luz distribuido más que por el tipo de filtro presente y, de ser así, el uso de LIO con los actuales filtros UV+azul disponibles no sólo no aportaría beneficios a efectos de fotoprotección, sino que además podría implicar alteraciones en la calidad de visión.

Otro modelo de LIO multifocal que ha mostrado buenos resultados a nivel de protección celular es la LIO Tecnis Symphony ZXR00 de Abbott, que presenta un diseño basado en la combinación de tecnologías refractivas y difractivas proporcionando un foco de visión elongado dependiente del tamaño pupilar³⁵⁸. Los resultados obtenidos con este modelo invitan a reflexionar sobre el diseño de la LIO, ya que es un modelo de LIO inusual en el diseño óptico y que ha mostrado capacidad protectora no sólo frente a la luz UV, sino frente a la luz azul.

Los resultados obtenidos para las LIO fáquicas se corresponden con lo esperado de una LIO portadora únicamente con filtro UV. Los datos obtenidos

en las medidas de las transmitancias realizadas muestran similitud con los proporcionados en las fichas técnicas del producto, aunque la LIO Artisan obtuvo valores de transmitancia de más del 10% a partir de 388 nm en adelante, a diferencia de los 400 nm que se indica en la ficha técnica. En los estudios con exposición de luz de 470 nm se detectó una ligera reducción no significativa de ciertos parámetros analizados con las LIO Artisan y Visian ICL en comparación con las muestras expuestas al daño fototóxico por luz azul. Ese efecto podría deberse a la reducción de alrededor del 10% de la transmisión de la luz que tienen las LIO en comparación con la ausencia de LIO. En condiciones de luz artificial las LIO no reducen el efecto fototóxico de la luz del espectro azul. No obstante, este tipo de LIO podría reducir el impacto nocivo que la luz UV tiene en el cristalino al observarse cierto grado de protección celular con el uso de dichas LIO tras exposiciones prolongadas a longitudes de onda de 390 nm.

Cabría pensar que la formación de catarata podría proteger la retina y por tanto, las CGR pudiendo tener un papel beneficioso en el glaucoma. Sin embargo, al formarse la catarata, los pacientes presentan una disminución importante de la cantidad y calidad visual que puede afectar a su vida diaria. Una opción aparentemente idónea para la protección del cristalino y la retina sería entonces introducir una LIO fáquica con un filtro adecuado que protegiera el cristalino, retrasando la formación de la catarata y por tanto retrasando también la extracción del cristalino, lo cual conferiría una mayor protección retiniana. De este modo, habría una doble protección sobre la retina y las CGR, la LIO fáquica y el cristalino. Si bien es cierto, que para aumentar la eficacia protectora de las LIO fáquicas, habría que mejorar su filtro que hasta la fecha absorbe radiación UV y ampliarlo a UV+azul o incluso incorporar nuevas tecnologías como son los conversores espectrales empleados en este trabajo de investigación. Este hecho adquiere una especial relevancia si se tiene en cuenta que, por lo general, los pacientes que requieren LIO fáquicas suelen ser pacientes más jóvenes y con muchos años de vida por delante, por lo que el hecho de tener una mayor protección sobre el cristalino y sobre la retina, puede tener gran importancia en general y más aún en aquellos con antecedentes familiares de patología glaucomatosa o retiniana.

Es posible que el diseño de los filtros de las LIO estén dirigidos a ofrecer protección frente a condiciones de luz natural, donde existe un mayor rango de longitudes de onda corta a la que el ojo humano está expuesto y cuya toxicidad es elevada. No obstante, las condiciones de iluminación actuales y el

hecho de que la población pase la mayor parte de las horas del día en lugares con iluminación artificial, hace que sea necesaria una revisión de las necesidades y requerimientos de dispositivos médicos, como son las LIO para ofrecer mejoras en los tratamientos. De este modo, podrían desarrollarse alternativas a los filtros UV+azul actuales. Mainster³⁵⁹ en 1986 ya propuso un diseño de LIO que filtrase el UV y el violeta (hasta los 440 nm). Explicaba que se obtendrían los beneficios de la reducción de una proporción importante del daño tóxico y se evitarían los posibles efectos adversos relacionados con la visión escotópica y la regulación de los ritmos circadianos.

Es interesante señalar que, en los últimos años, se han publicado numerosos estudios sobre los efectos beneficiosos de la radiación del espectro del rojo-cercano al infrarrojo. La luz roja de longitud de onda más larga (600-900 nm) no tiene efecto negativo en las células en cultivo y puede mejorar la viabilidad celular bajo diferentes condiciones^{155,355}. Estos datos son más interesantes teniendo en cuenta que ninguna otra parte del sistema nervioso central, salvo la retina, se ve afectada por la radiación de luz entre 400 nm y 750 nm, hecho que permite una aplicación directa de la luz de baja intensidad y por vía pupilar. Un estudio de investigación reciente¹⁶⁹ en el Instituto Universitario Fernández-Vega mostró cómo el uso de conversores espectrales permite absorber longitudes de onda corta, nocivas, y transformarlas en longitudes de onda más larga con capacidad neuroprotectora, como es el caso de la luz roja. Esta investigación se basó en la hipótesis de que la luz de longitud de onda corta contribuye a la muerte de las CGR cuando estas neuronas no están en un estado homeostático óptimo, como es probable que ocurra en afecciones como el glaucoma o incluso el envejecimiento. Habría por tanto que proteger las CGR para frenar la pérdida visual en ciertas circunstancias. Con esta misma idea se analizó el efecto de un filtro luminiscente, basado en la misma idea que el indicado anteriormente, pero en un estado de evolución superior, en el que se incluyeron mejoras en la eficiencia y en parámetros tan indispensables como un bajo grado de “haze”, todo ello conseguido gracias a la modificación de las especies luminiscentes empleadas. El filtro con conversores espectrales estudiado en este trabajo de Tesis Doctoral obtuvo un extraordinario grado de protección frente a la luz UV (luz para el cual estaba diseñado) mostrando resultados muy similares a los recogidos para las células control, y también obtuvo resultados positivos en aquellas condiciones experimentales en las que se produjo una alteración importante en las células. Se podría pensar que, los resultados obtenidos en el caso de las células tratadas

con CCCP no fueron tan destacados. En este punto, es importante señalar el grado de daño celular que se produjo a las células ARPE-19, la combinación de CCCP y luz UV produjo un efecto aditivo en el daño celular, mayor al cuantificado sólo con la exposición a luz UV. Es por ello, que la obtención de un incremento de la supervivencia de más del 15% bajo condiciones tan extremas de daño celular, deben considerarse como resultados prometedores para la neuroprotección.

La investigación publicada relacionada con los conversores espectrales y los resultados obtenidos al respecto en este trabajo pueden extrapolarse y teóricamente aplicarse a LIO que reduzcan la transmisión de longitudes de onda corta, pero permitan específicamente pasar la máxima luz necesaria para estimular la melanopsina y mantener un ciclo óptimo de sueño/vigilia además de emitir radiación beneficiosa extra.

La versatilidad de los conversores espectrales permitiría customizar LIO que absorbieran longitudes de onda presentes en los picos de las iluminarias LED y emitieran luz del espectro de la luz roja, ofreciendo un efecto neuroprotector extra a la retina. Sin embargo, no se puede obviar que existen cromóforos tan importantes como la melanopsina que presenta picos de excitación a 480 nm. Con el uso de los conversores espectrales sería posible, bien reducir la absorción de longitudes de onda tóxicas presentes en los sistemas de iluminación y emitir luz roja beneficiosa o bien, una opción más conservadora, sería bloquear longitudes de onda más cortas, del espectro del violeta-UV y convertirla en luz roja. En ambos casos, la emisión de luz roja de determinada longitud de onda, ofrecería un efecto neuroprotector extra, que en la actualidad no está disponible. Parece, por tanto, que simplemente filtrar algo de luz azul al entrar al ojo podría ser beneficioso para el tratamiento del glaucoma⁹⁸ y si además dicha luz se convierte en roja e incide sobre las células afectadas en la enfermedad se podría potenciar ese efecto positivo.

Otra alternativa a la introducción de conversores espectrales en las LIO es la aplicación de luz roja como tratamiento exógeno e independiente a las LIO. De este modo, los pacientes podrían portar LIO claras, evitando las posibles desventajas de los filtros UV+azul, y recibirían un estímulo neuroprotector a través de la luz roja de un dispositivo externo.

Hay estudios de laboratorio que muestran que aumentar la cantidad normal de luz roja natural que llega a las mitocondrias de las CGR de rata *in situ* tiene resultados favorables^{155,355}. Un desafío ahora es probar si suministrar luz roja adicional a la retina humana puede ralentizar la pérdida de CGR en el

glaucoma. Tal metodología tiene también la ventaja de no ser invasiva. La luz roja podría ser un procedimiento para tratar el glaucoma pues en el caso del ojo, dicha luz estimula la citocromo C oxidasa y la síntesis de ATP en la retina y protege contra la muerte de fotorreceptores *in situ*, mejora las lesiones en la retinopatía diabética, reduce la dendropatía, mitiga la degeneración inducida por el oxígeno y atenúa los cambios histopatológicos en retinas *in situ*. Y lo que es más importante, la luz roja tiene la capacidad de penetrar a través de diferentes profundidades de los tejidos dependiendo de la intensidad. Se puede administrar para actuar sobre las mitocondrias de las CGR enfocándose a través de la pupila o puede ser utilizada a mayor intensidad a través de los tejidos blandos del ojo. La luz roja de baja energía ha demostrado su seguridad en todas las intensidades aplicadas. Este procedimiento no invasivo potencial ofrecería numerosas ventajas sobre otros posibles tratamientos para atenuar la muerte de las CGR en el glaucoma.

Las limitaciones de los estudios realizados están relacionadas con el tamaño de las LIO y el uso de un modelo *in vitro*. El tamaño reducido de las LIO no permite la realización de estudios donde se requiere una concentración celular mayor que la que permite el tamaño de las mismas. Por otro lado, un modelo *in vitro*, es un sistema que simplifica la complejidad de la realidad, pero no abarca todos los parámetros que pueden influir en el entorno ocular y/o en una enfermedad como el glaucoma. El uso de líneas celulares permite la realización de numerosos ensayos, pero, hasta la fecha, no hay disponible una línea de CGR que sea aceptada por la comunidad científica. No obstante, los resultados obtenidos en el estudio *in vitro* parecen estar en consonancia con las observaciones clínicas realizadas en este trabajo de Tesis Doctoral.

7. CONCLUSIONES

Aunque la mayoría de las LIO pseudofáquicas (independientemente del tipo de filtro que posean: UV o UV+azul) analizadas no bloquean el 100% de la luz UV se ha observado cierta capacidad protectora frente a estas longitudes de onda. Estos resultados van en consonancia a lo indicado en las fichas técnicas de las LIO con filtro UV. Por el contrario, las LIO con filtro UV+azul a pesar de estar diseñadas para bloquear el espectro de la luz azul no filtran todo su espectro y mostraron no ser eficaces en el modelo *in vitro*, lo cual podría tener

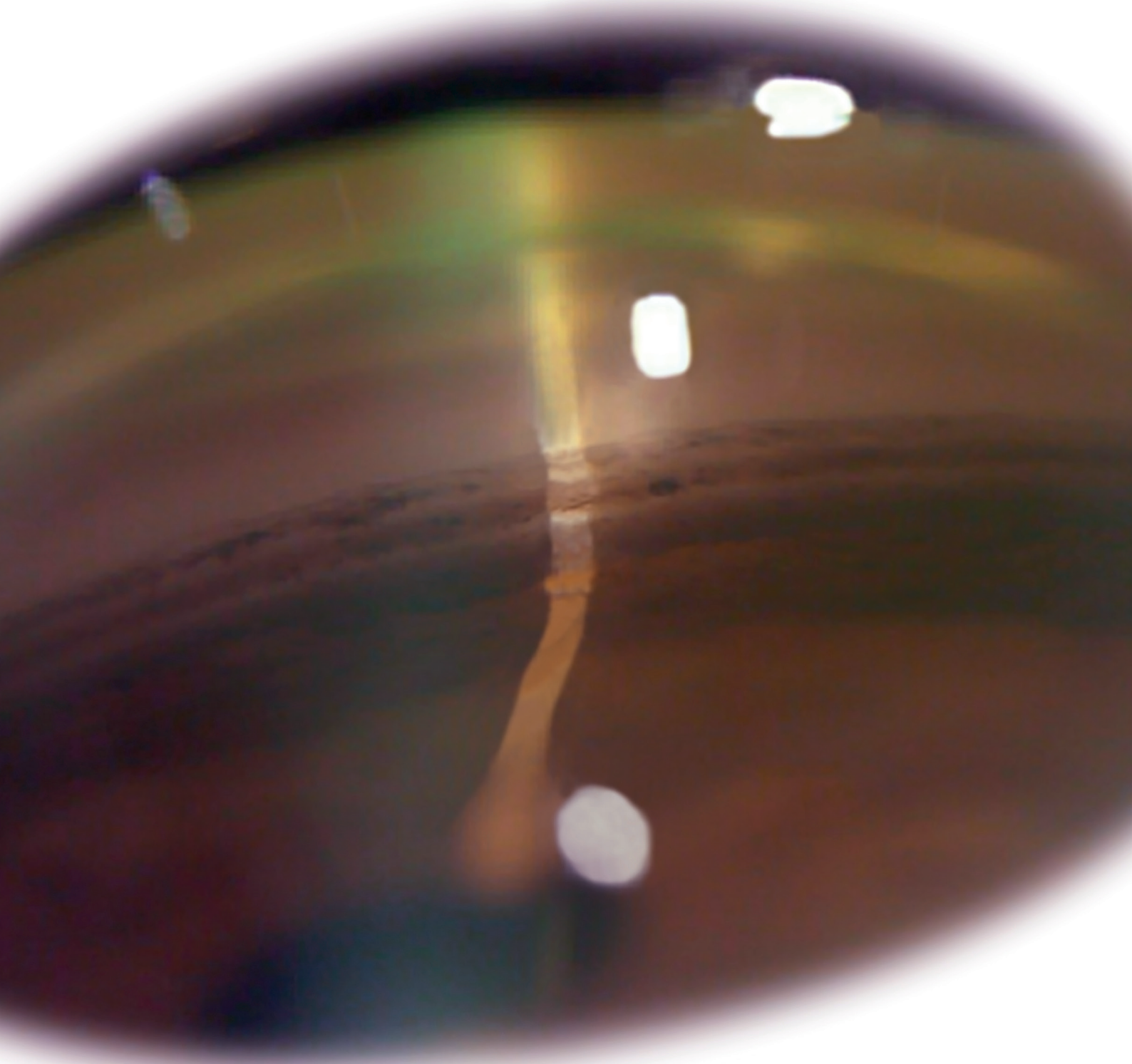
implicaciones en condiciones principalmente de luz artificial. Por ello, se deberían incorporar mejoras en este tipo de filtros.

Cabrían destacar dos LIO en cuanto a los resultados obtenidos: la LIO AT Lisa 809 (con filtro UV) es la que permite el paso de un mayor porcentaje de longitudes de onda del espectro UV (más nocivo) y no ha mostrado efecto protector frente a este. En el lado opuesto, la LIO Tecnis Symphony (con filtro UV) ha proporcionado niveles de neuroprotección tanto en condiciones de luz UV como luz azul de manera más significativa que el resto de las LIO pseudofáquicas analizadas.

Las LIO fáquicas (con filtro UV) no están diseñadas para la protección frente a la luz azul, sin embargo, sí protegen frente al espectro de la luz UV, por lo que sería necesario plantear la inclusión de filtros para estas longitudes de onda del azul con el objetivo de proteger el cristalino y la retina.

Por último, los filtros luminiscentes de conversión espectral que absorben longitudes de onda corta y proporcionan luz extra de longitudes de onda del espectro del rojo, han mostrado niveles de neuroprotección superiores con respecto a los filtros que poseen las actuales LIO, incluso en condiciones celulares desfavorables. Por ello, cabría proponer su incorporación en las mismas.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



12

DISCUSIÓN

12. DISCUSIÓN

12.1. PLANTEAMIENTO Y DESARROLLO DE LA TESIS DOCTORAL

Como se demuestra en la bibliografía^{230,231,243,251}, en determinados casos de glaucoma o en situaciones clínicas predisponentes al mismo, la extracción precoz del cristalino puede aportar una serie de ventajas. El cristalino protege a la retina en general y a las CGR en particular de la fototoxicidad de la luz absorbiendo parte de la misma^{119,260,266}. La lensectomía llevaría implícita la eliminación de un filtro para una parte de la luz UV. Por este motivo, las LIO incorporan desde hace décadas un filtro para la luz UV, que mantiene eficazmente la protección de la retina^{159,168,264}. Sin embargo, la luz azul, que forma parte de la luz visible, también ha demostrado que puede ser perjudicial^{267-269,355,357} para fotorreceptores y CGR, y por consiguiente, se han incorporado a las LIO filtros para la luz azul, con mayor o menor capacidad de absorción, según diferentes criterios.

Los beneficios e inconvenientes de los diferentes filtros de las LIO en cuanto a la evolución del glaucoma todavía no se han definido por completo, según se ha podido comprobar revisando la literatura^{87,261,269}. Para nuestro grupo de investigación, involucrado en valorar los efectos biológicos de la luz, representa un tema de estudio muy a tener en consideración.

Se conoce por investigaciones previas que las mitocondrias de las CGR se afectan negativamente por la luz azul y positivamente por la luz roja. Por lo tanto, se podría decir que en el espectro de luz visible existe una luz azul con efectos nocivos sobre la CGR, y otra luz roja, que podría mejorar su actividad biológica^{155,346,349,353}. Estos dos extremos se acentúan cuando las CGR se encuentran en unas condiciones precarias de funcionamiento, como ocurre en el glaucoma^{103,104,136,142}.

Teniendo en cuenta estos conocimientos previos, se debe evaluar la posibilidad de disminuir la cantidad de luz azul que entra en el ojo y aumentar la cantidad de luz roja, considerando que la luz visible que entra en el ojo no

es en principio modificable. Para conseguirlo, se podrían incorporar en las LIO filtros para la luz azul más eficaces, y/o utilizar conversores espectrales de luz que transformen esta luz azul dañina en luz roja beneficiosa (tecnología ya desarrollada para lentes oftálmicas)¹⁶⁹. De esta manera se podría mejorar la viabilidad de las CGR, objetivo último que se persigue en el tratamiento del glaucoma.

Y también por otro lado, se debe analizar si la dispersión de la luz visible que origina una óptica difractiva en comparación con una óptica monofocal influye de alguna manera en la supervivencia de las CGR. A igualdad de filtros, la difracción no debería dañar a las CGR (a demostrar por pruebas estructurales), pero la peor SC de estas ópticas debería influir negativamente en las pruebas funcionales^{210-212,272,320} (campimetría), y por lo tanto en la percepción para oftalmólogo y paciente de que el glaucoma ha empeorado.

En el primer capítulo de la presente Tesis Doctoral, se analiza una situación en la que la lensectomía precoz debería aportar, en principio, ventajas en términos de enfermedad glaucomatosa: la CA estrecha como situación pre-disponente al CAP/GPAC.

Se quiere demostrar que la lensectomía precoz está justificada, incluso que se podría implantar una LIO difractiva. Pero el problema que se origina es precisamente, que se elimina el filtro natural para una parte de la luz UV y de la luz azul (hecho del que no se conoce su repercusión a largo plazo) y se sustituye por una LIO, que debe demostrar su eficacia como elemento fotoprotector.

Los dos capítulos siguientes se diseñan precisamente para analizar la repercusión clínica de implantar unos determinados tipos de LIO en la evolución del glaucoma. Los autores son conscientes de que es muy difícil aislar y cuantificar el “factor LIO”, el “factor filtro” o el “factor diseño óptico” dentro de la complejidad que supone la progresión de una patología como el GPAA. Se trata de una simplificación metodológica, con ánimo académico, que se trató de llevar a cabo siguiendo el método científico.

En el segundo capítulo, se evalúa desde el punto de vista clínico el efecto positivo o negativo sobre la evolución del GPAA de los filtros UV y azul que incorporan las LIO en la actualidad. Se analizan unos modelos concretos de LIO monofocales con las dos opciones (filtro UV solo y filtro UV+azul) y se comprueba su eficacia. Las LIO con filtro para luz UV+azul deberían ser mejores en términos de evolución del glaucoma (protección de las CGR).

En el tercer capítulo, se analiza también desde una perspectiva clínica las consecuencias de la dispersión de la luz que produce una óptica multifocal di-

fractiva sobre la evolución del mismo tipo de glaucoma. En este caso, se analizan LIO que tienen el mismo tipo de filtro (UV+azul) divididas en dos grupos: monofocales y difractivas. En principio, las difractivas deberían alterar más las pruebas funcionales.

Por último, en el cuarto capítulo se estudia a nivel de laboratorio la capacidad de absorción de la luz que tienen los filtros que incorporan una serie de LIO de uso común en la cirugía sustitutiva y aditiva del cristalino, y como consecuencia de lo anterior, los efectos positivos o negativos que tienen cada una de ellas sobre cultivos celulares de origen neural. De esta forma, se añadirían datos objetivos a la información clínica que aportan los dos capítulos anteriores.

Estos cuatro capítulos conducen a un cruce de caminos: glaucoma, LIO y neuroprotección basada en la luz. Ordenar toda la información recogida, plantear nuevos estudios y establecer una estrategia de actuación que sea beneficiosa para los pacientes, pueden constituir la base de proyectos futuros en esta especialidad.

12.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

En el capítulo 1 se confirma que la lensectomía precoz en una CA estrecha aporta una serie de ventajas independientemente de que se implante una LIO difractiva o no. Este procedimiento es eficaz en términos de disminución de PIO (principal causa de daño de las CGR) y también de disminución de la medicación hipotensora, lo cual concuerda con lo hallado en la literatura²⁵⁴⁻²⁵⁶. La PIO reduce alrededor de 2 mmHg y el 80% de los ojos disminuyen o suprimen el tratamiento hipotensor previo.

La lensectomía, con la técnica y tecnología actuales se demuestra que es segura y eficaz, con ausencia de complicaciones intraoperatorias y aportando mejoría de la AV. Y es aconsejable que sea precoz, porque el riesgo de pérdida de células endoteliales se incrementa en relación directa con una profundidad de CA menor y con una catarata más avanzada^{227,237,239}.

Se podrían extraer del capítulo 1 las siguientes ideas:

1. Cuando existe una ACD alrededor de 2 mm y una PIO controlada sin necesidad de tratamiento hipotensor, la lensectomía previene posibles complicaciones y posibilita (si se considera oportuno) el implante de una LIO difractiva. La PIO disminuye y la AV lejos-cerca mejora.

2. Cuando hay una ACD alrededor de 2 mm, pero ya con una PIO alta, que solo se controla con tratamiento médico, la lensectomía disminuye menos la PIO, por lo que el implante de una LIO difractiva podría no estar justificado.
3. Con la extracción precoz del cristalino (en el presente estudio a los 62 años en el grupo de LIO difractivas) se elimina un filtro natural de luz, que debería ser sustituido por un “cristalino artificial” con suficientes garantías de eficacia en su función fotoprotectora.

Con respecto al capítulo 2, cabe destacar en primer lugar que la edad media para la cirugía del cristalino (habitualmente con catarata) en un paciente con GPAA es de 75 años, edad que parece elevada en relación con la habitual para una lensectomía con fines refractivos^{212,233,313} (entre los 55 y los 65 años). Parece que la seguridad que han aportado los avances técnicos y tecnológicos a la lensectomía no se han reconocido suficientes como para realizar una lensectomía precoz en los casos iniciales de GPAA; es decir, se espera más tiempo que en otras patologías para retirar el cristalino^{175,218,284,285} (por ejemplo, alta miopía o alta hipermetropía).

Los datos del presente estudio en GPAA confirman, al igual que en el capítulo anterior, que la lensectomía produce una disminución de la PIO (aunque menor) y una disminución del tratamiento hipotensor (50% de los ojos). Además, la situación ocular previa del paciente es generalmente mejor y los resultados postoperatorios más favorables cuanto más precozmente se actúa.

Respecto a los filtros (UV únicamente o UV+azul) parece que no existen diferencias en cuanto a la protección sobre las CGR. Incluso las LIO con filtro UV sólo parece que son más efectivas, ya que los ojos que portaban esta LIO presentaron una menor progresión del CV. Una posible explicación podría ser la diferencia de grosor de la LIO³⁰¹, más que el tipo de filtro: la potencia dióptrica de las LIO con filtro UV era de media +5,00 D mayor, lo que implica mayor grosor. Sin embargo, desde el punto de vista estructural, los casos analizados se mantuvieron muy estables durante los 5 años siguientes a la cirugía de la catarata. No se vieron influenciados por factor alguno.

El capítulo 2 aporta las siguientes ideas:

1. La lensectomía precoz también es beneficiosa en el GPAA en cuanto a la PIO. Se mejoran las cifras de PIO y disminuyen los fármacos hipotensores.

2. El filtro UV+azul de las LIO más modernas, no aporta una ventaja evidente en términos de neuroprotección con respecto a las LIO que tienen sólo filtro UV.

Referente al capítulo 3, también cabe destacar primeramente la edad de los pacientes en el momento de la cirugía. Mientras que para las LIO monofocales la edad media de la lensectomía era 75 años, para las LIO difractivas era 65 años; es decir, a edad más temprana, mayor tendencia a implantar LIO difractivas, lo cual concuerda con la práctica clínica habitual.

La PIO disminuye entre el 5% y el 15% según el grupo que se analice. Teniendo en cuenta que se considera como objetivo de los tratamientos médicos o quirúrgicos hipotensores disminuir las cifras de PIO aproximadamente un 25%^{13,19,21,25}, la lensectomía puede contribuir en un porcentaje significativo a conseguirlo. Lensectomía que por otro lado será un procedimiento que, tarde o temprano se tendrá que realizar para eliminar la probable catarata. El análisis global de la muestra revela que el número de fármacos hipotensores empleados después de la lensectomía fue el mismo o menor, y que no fue necesario realizar cirugía alguna para el glaucoma.

Resulta complicado saber cómo ha influido la óptica difractiva en la evolución del glaucoma. Ya se ha visto que, con respecto a los filtros, no parecían existir diferencias entre los dos grupos. Existen evidencias clínicas que sugieren que en los pacientes con GPAA la disminución de la SC se correlaciona con la pérdida del CV o con la correcta valoración de la prueba^{199,201,204,304} (artefactos que simulan pérdida del CV). Cabe recordar que la SC valora principalmente la región perimacular de la retina y que, en el glaucoma, la pérdida inicial del CV se suele presentar en la periferia^{1-3,305-308}.

De todas formas, parece que la SC se afecta antes que la AV en los pacientes con glaucoma, y que la correlación entre SC y CV es más evidente en pacientes con esta patología que en los sospechosos^{200,210,212}. Es decir, puede ser un indicador a tener muy en cuenta, sobre todo cuando se sustituye un cristalino opaco por un cristalino artificial pues se debe valorar si mejora la SC y el CV con el implante de una LIO.

En el presente estudio se ha podido comprobar que las pruebas funcionales de diagnóstico y progresión del glaucoma empeoraron en todos los grupos, pero especialmente en dos: los casos avanzados de glaucoma, operados tardíamente y con LIO monofocal, y los casos moderados de glaucoma, operados precozmente y con LIO difractiva.

En el primer grupo es fácil de justificar el empeoramiento, pero en el segundo se debe analizar correctamente dado que las pruebas estructurales se mantuvieron estables durante los 5 años de seguimiento. Podría ser que las pruebas funcionales (CV) en los casos moderados de GPAA intervenidos con LIO difractiva empeoraran por la peor SC que conllevan estas LIO. La tasa de progresión del defecto campimétrico en el grupo de LIO difractivas resultó ser la más elevada.

Por lo tanto, la difracción no dañaría a las CGR (según las pruebas estructurales) pero sí afectaría a la valoración del CV. Se podría decir que al eliminar la catarata la cantidad de AV mejora, pero la calidad de visión en términos de SC y CV sería peor que si se hubiera implantado una LIO monofocal, siendo detectable por el paciente y por el oftalmólogo.

El capítulo 3 sugiere los siguientes conceptos:

1. La lensectomía precoz es beneficiosa, de nuevo, para el GPAA en términos de PIO y tratamiento hipotensor post-cirugía.
2. Dado que las pruebas funcionales empeoraron más cuanto más avanzado estaba el glaucoma y cuanto más tarde se realizó la lensectomía, podría ser aconsejable que ésta se realizara lo antes posible.
3. A igualdad de filtros, la óptica difractiva no empeora las pruebas estructurales, pero sí podría afectar negativamente a las pruebas funcionales cuando el glaucoma es moderado.
4. La lensectomía con implante de LIO difractiva podría considerarse en estadios iniciales de GPAA, con una PIO controlada, y con un CV poco alterado y estable.

El capítulo 4 parece estar en consonancia con las apreciaciones clínicas de los capítulos 2 y 3 y aporta datos que hacen necesario continuar en esta línea de investigación relacionada con la fotoprotección de las CGR.

Junto con el proceso de envejecimiento la luz visible puede afectar de manera negativa a las CGR, y este daño es mayor cuando dichas células se encuentran alteradas como ocurre en el glaucoma. El aumento de la PIO en el globo ocular compromete el flujo de sangre a la retina y daña las CGR, haciéndolas más sensibles a la luz de longitud de onda corta^{99,136,267,305}.

En estudios previos^{164,267-269,353} se ha comprobado que la luz azul es perjudicial para las mitocondrias de las CGR, especialmente en situaciones patológicas como el glaucoma. Concretamente, la luz azul produce estrés oxidativo

en las CGR siendo más acusado cuanto más corta es su longitud de onda (próxima a 400 nm), sin embargo esta luz es fundamental en procesos celulares como el metabolismo de la melanopsina^{102-106,129}.

Por lo tanto, parece aconsejable que las LIO incorporen además del clásico filtro para la luz UV, un filtro para la luz azul más eficiente que el ya existente, con un mayor rango espectral pero que permitiera el correcto funcionamiento celular. Se ha demostrado que el filtro azul no afecta el rendimiento visual de las LIO^{158,160,168}, pero los resultados obtenidos experimentalmente no muestran las ventajas neuroprotectoras esperadas.

Sin embargo, este doble filtro UV+azul no está presente en todas las LIO, pues existen autores que argumentan que el filtro para la luz azul empeora la calidad de visión en condiciones escotópicas y que puede alterar el ritmo circadiano sueño-vigilia^{167,168,263}. Existe, por tanto, controversia sobre qué filtro aporta mayores ventajas.

Para aportar conocimiento sobre este tema, se estudió primero la capacidad de filtro de una serie de LIO. Los estudios existentes^{168,261,264,269} revelan que las LIO con filtro solo para la luz UV absorben longitudes de onda hasta 380 nm y las de doble filtro UV+azul llegan hasta 450 nm. Es decir, la mayoría de las LIO cumplen con los mínimos indicados por las casas comerciales, aunque existen diferencias entre ellas. En teoría, las LIO con filtro UV+azul deberían ser más fotoprotectoras que las LIO con filtro UV.

En este trabajo de Tesis Doctoral se estudió precisamente el efecto fotoprotector de las LIO frente a la luz del espectro azul, interponiendo cada una de ellas entre una fuente de iluminación LED de 470 nm y un cultivo de células neuronales. Se seleccionaron iluminarias tipo LED por ser las habituales hoy día en los sistemas de iluminación y dispositivos electrónicos. Se encontraron diferencias entre las LIO en cuanto a la supervivencia del cultivo celular, pero al contrario de lo esperado no parecen estar relacionadas con su capacidad de absorción de la luz UV y azul. De hecho, las LIO con filtro UV+azul analizadas no mostraron ningún efecto protector significativo con respecto al no uso de LIO mientras que las LIO con filtro UV sorprendentemente obtuvieron mejores resultados, sugiriendo que este filtro UV+azul requeriría mejorar su eficacia.

Dado que los resultados obtenidos acerca del efecto protector frente a la luz azul de las LIO con filtro UV+azul no se correspondía con lo teóricamente esperado, se planteó analizar el efecto de los filtros a longitudes de onda del espectro UV (390 nm). En este caso, todas las LIO sí mostraron efectos neu-

roprotectores frente al daño a excepción de la LIO Lisa 809, cuyos datos de transmitancia ya indicaban que permitía el paso de longitudes de onda más cortas que el resto de los modelos.

Si se unen estas ideas con otras previas desarrolladas por nuestro grupo de investigación sobre los beneficios de longitudes de onda del espectro del rojo^{329,349,353,355}, el futuro es prometedor. Si fuera posible introducir un conversor de luz en las LIO para transformar la luz UV+azul (dañina para la función mitocondrial de la CGR) en luz roja (beneficiosa en ese sentido), se tendría la LIO ideal para el glaucoma. La incorporación de un conversor espectral de luz ya está desarrollándose para las lentes oftálmicas¹⁶⁹ (gafas), y se espera poder hacerlo también para una LIO.

Por último, se analizaron dos de las LIO fáquicas más utilizadas hoy día, Artisan e ICL, que incorporan un filtro para luz UV.

En los estudios de transmitancia, se muestra que absorben luz UV hasta 390 nm (a esta longitud de onda solo permiten pasar el 10% de la radiación), por lo que, de entrada, se cumplen las especificaciones oficiales de las LIO. En cuanto a los estudios experimentales realizados en cultivos celulares, los resultados obtenidos a nivel celular con respecto a la exposición a luz UV son similares al resto de LIO con filtro UV. Cabe señalar que al contrario de lo observado con las LIO pseudofáquicas con filtro UV este tipo de LIO no mostró ningún efecto protector a longitudes de onda del espectro del azul lo cual se corresponde con lo teóricamente esperado.

Con estas consideraciones previas, se plantean dos posibilidades. La primera, añadir el filtro azul como lo hacen algunos modelos de LIO pseudofáquicas. La segunda, implantar la LIO con la intención de evitar el deterioro del cristalino; esta posibilidad merece una reflexión teórica: como se puede ver en la bibliografía^{119,260,266}, el envejecimiento del cristalino aporta un buen filtro protector para la retina. Insistiendo en la idea anterior, cabe destacar que la luz UV y posiblemente la luz azul, inducen cambios en el cristalino que protegerían a la retina, pero que son intrínsecamente nocivos para el propio cristalino ya que disminuyen los filtros primarios y aumentan el estrés oxidativo conllevando su opacificación. Estas LIO podrían ayudar a disminuir o retrasar este proceso. El filtro UV que incorporan podría retrasar la degradación del cristalino y si además incorporasen un filtro azul podrían también imitar el efecto protector que tiene el cristalino envejecido sobre la retina. Es solo una teoría, pero tiene su lógica: una lente fáquica con filtro UV+azul podría proteger al cristalino y a la retina. Si además tuviese incorporado un conversor de

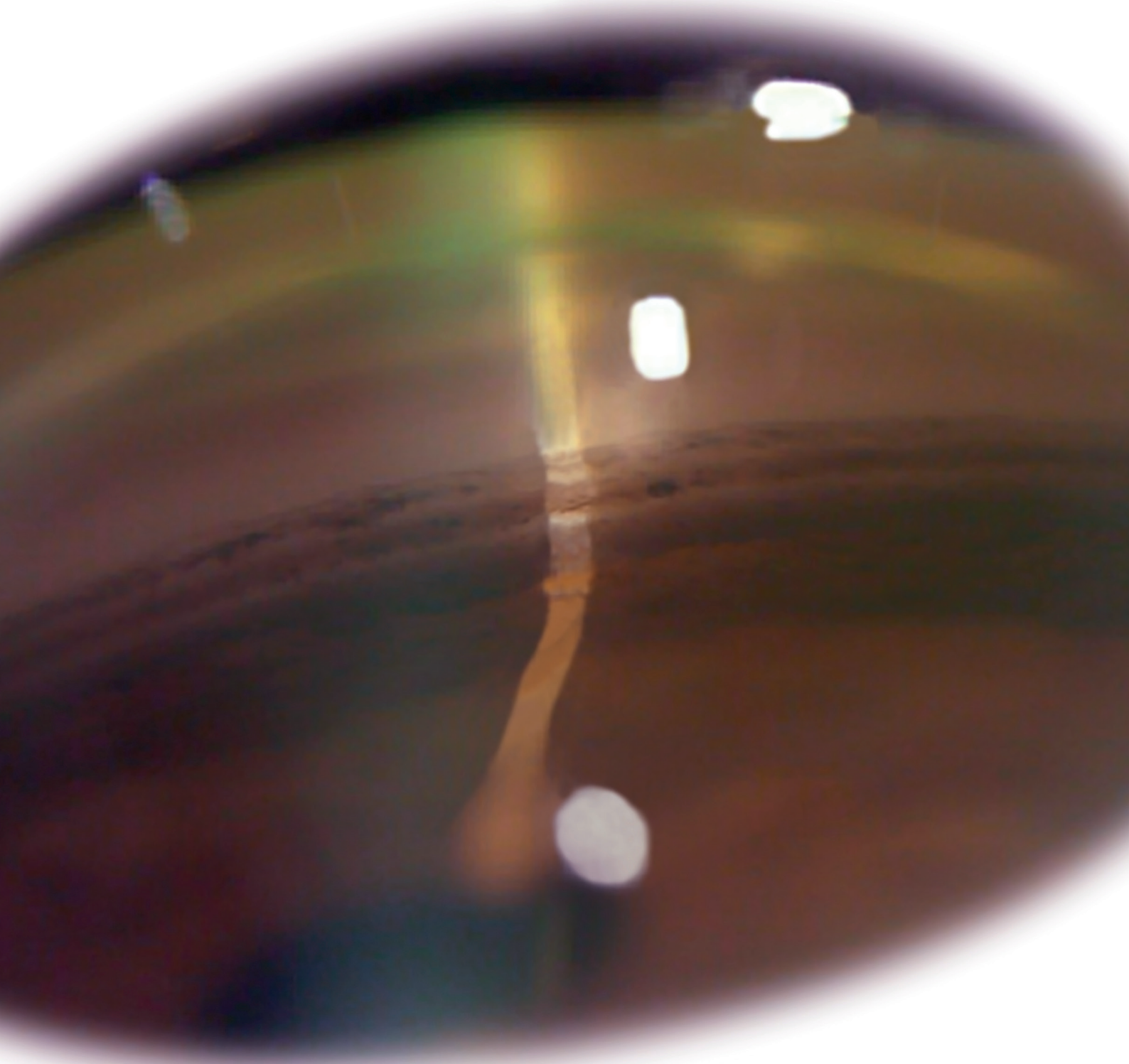
luz nociva (longitudes de onda corta) en luz beneficiosa (longitudes de onda larga) incrementaría su eficacia.

El capítulo 4 aporta los siguientes conceptos:

1. Tanto la luz UV como la azul son dañinas para las CGR y esto debe tenerse en consideración a la hora de buscar estrategias neuroprotectoras.
2. Se hace patente la necesidad de mejora de los filtros para la luz azul en el caso de las LIO con filtro UV+azul.
3. El desarrollo de LIO con conversores espectrales de luz de longitudes de onda corta (nociva) en luz de longitudes de onda más larga (beneficiosa) se plantea como una alternativa neuroprotectora a las LIO actuales.
4. La inclusión de un doble filtro UV+azul en las lentes fáquicas podría convertirse en una estrategia preventiva de la opacidad del cristalino y de la fototoxicidad retiniana.

Esta discusión pretende aportar una visión en conjunto de las realidades de la clínica diaria y de los futuros proyectos que se abren en este campo de la oftalmología.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



13

FUTUROS PROYECTOS

13. FUTUROS PROYECTOS

13.1. ESTUDIO DE LA CIRUGÍA PRECOZ DEL CRISTALINO EN LA PSEUDOEXFOLIACIÓN

El síndrome pseudoexfoliativo supone un factor de riesgo importante conocido para glaucoma. Igualmente, representa una de las condiciones oculares que más se asocia a complicaciones de la cirugía de catarata. Existe por tanto consenso en que no debe demorarse la extracción del cristalino en estos casos, para evitar que también sea un riesgo asociado en el manejo del glaucoma.

Por ello, ya se ha diseñado un estudio detallado que evalúa la eficacia y seguridad de la lensectomía temprana en diversas variantes clínicas de este síndrome, prestando especial atención a las características de las LIO implantadas (plataforma, diseño y material).

13.2. DEFINICIÓN DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS QUE EVALÚEN LA NEUROPROTECCIÓN

Una de las grandes limitaciones que existe en la actualidad acerca de los estudios de neuroprotección en glaucoma es la ausencia de parámetros definitivos medibles *in vivo* que permitan determinar efectividad. Parece consensado entre los expertos que la medida de la PIO no es útil por sí misma para establecer la efectividad de una sustancia o estrategia neuroprotectora sobre las CGR de un paciente con glaucoma.

Se han propuesto otras opciones, tales como aspectos estructurales medidos mediante OCT, variables perimétricas, otras pruebas funcionales como la electrofisiología o la SC, biomarcadores determinados en fluidos biológicos, o incluso aspectos de calidad visual o calidad de vida. Todos ellos tienen ventajas e inconvenientes.

Por consiguiente, sigue existiendo controversia acerca de cuáles podrían ser los parámetros más representativos y que mejor mostraran el efecto protector real de una estrategia neuroprotectora sobre la neuropatía óptica glaucomatosa.

Sería interesante diseñar posibles estudios futuros, en los que convivan la investigación básica y la investigación clínica, encaminados a clarificar estas incógnitas.

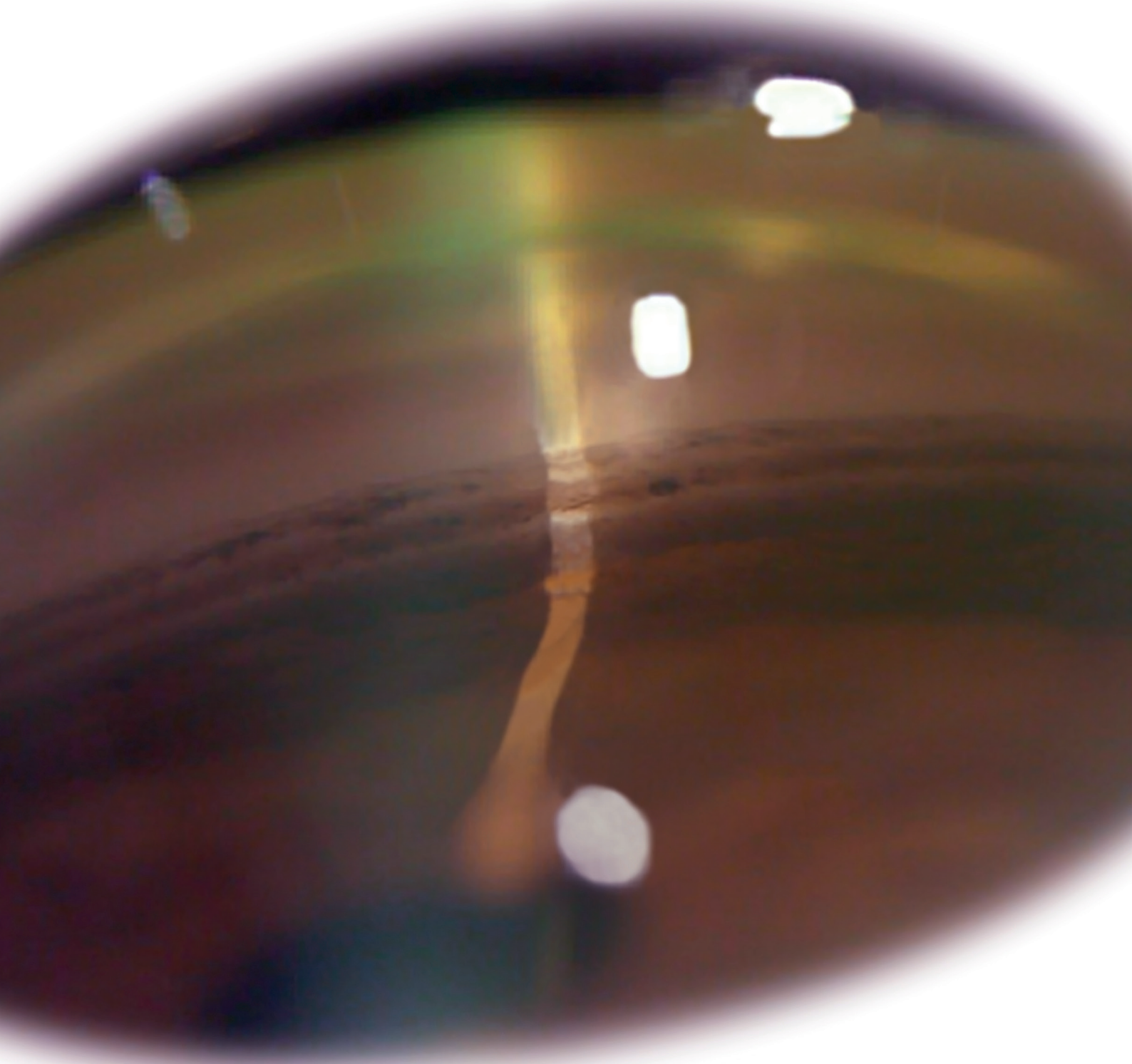
13.3. DESARROLLO DE UNALENTE INTRAOCULAR CON CONVERSION ESPECTRAL INCORPORADO

Nuestro grupo investiga desde hace años la capacidad neuroprotectora de longitudes de onda del espectro del rojo, y está en fase avanzada de desarrollar la incorporación de un conversor espectral para las lentes oftálmicas (gafas). Se está estudiando la posibilidad de introducir un conversor espectral similar en las LIO para transformar la luz UV+azul (dañina para la función mitocondrial de la CGR) en luz roja (beneficiosa en ese sentido); de este modo se tendría la LIO ideal para el glaucoma.

13.4. LENTES FÁQUICAS COMO LENTES PROTECTORAS DEL CRISTALINO Y DE LA RETINA

Parece que el “amarilleamiento” del cristalino podría proteger la retina y, por tanto, las CGR pudiendo tener un papel beneficioso en el glaucoma. Sin embargo, al formarse la catarata, los pacientes presentan una disminución importante de la cantidad y calidad visual pudiendo afectar a su vida diaria. Una alternativa en principio adecuada para la protección del cristalino y la retina sería implantar una LIO fáquica con un filtro adecuado. Esto retrasaría la formación de la catarata y por tanto atrasaría también la extracción del cristalino, lo cual conferiría una mayor protección retiniana. De este modo, existiría una doble protección: la LIO fáquica y el cristalino. Con todo, para aumentar la eficacia protectora de las LIO fáquicas, habría que mejorar su filtro que hasta la fecha absorbe radiación UV y ampliarlo a UV+azul.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



14

CONCLUSIONES

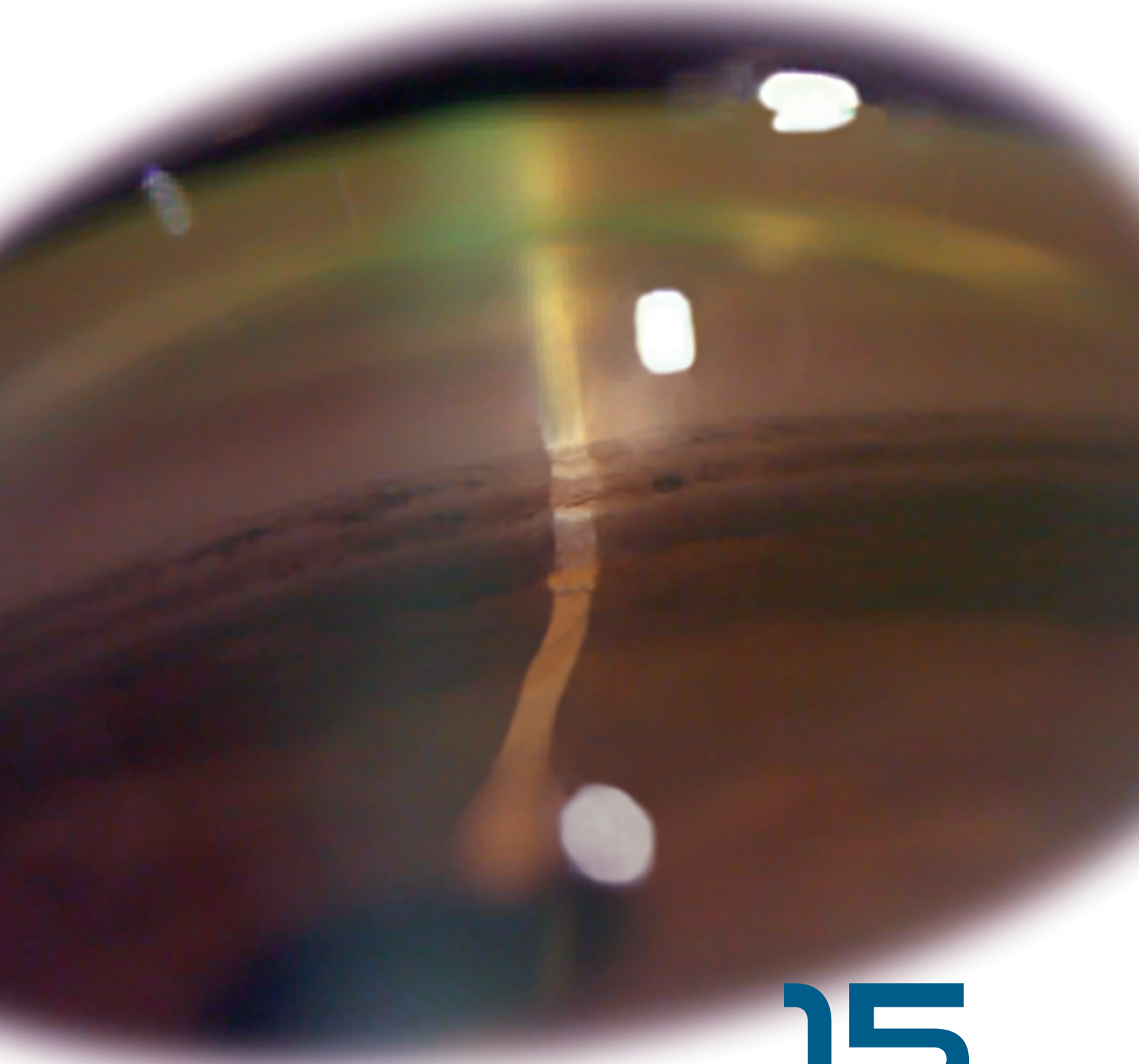
14. CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones inherentes a los tipos de estudios realizados, se puede concluir que:

1. La cirugía precoz del cristalino (lensexomía con implante de LIO) asistida por láser de femtosegundo es un procedimiento eficaz y seguro en ojos con CA estrecha, cuya existencia podría suponer una teórica situación predisponente para el glaucoma por CAP.
2. Este procedimiento consigue un aumento significativo de la profundidad de la CA, así como una reducción general de la PIO y del tratamiento hipotensor tópico.
3. No se encontraron diferencias clínicas significativas entre las LIO monofocales con filtro UV y las monofocales con filtro UV+azul, en cuanto a su papel neuroprotector en el GPAA.
4. El tipo de filtro incorporado en las LIO monofocales estudiadas no mostró influencia en la evolución campimétrica y estructural del GPAA, independientemente de la gravedad del mismo. Se demostró seguridad en cuanto a control tensional y fármacos hipotensores.
5. No se encontraron diferencias clínicas significativas entre las LIO monofocales y las difractivas en cuanto a su papel neuroprotector en el GPAA.
6. El diseño óptico de las LIO difractivas estudiadas no mostró influencia en la evolución estructural del GPAA cuando el glaucoma es moderado.
7. La cirugía de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO difractiva en pacientes con GPAA en estadio inicial/moderado demostró ser eficaz y segura en términos de AV, refracción y control de PIO.
8. Los modelos de LIO estudiados protegen frente a condiciones de radiación UV, sin embargo en el caso de las LIO con filtro UV+azul no se observó el efecto protector esperado frente a la luz del espectro del azul.

9. Las LIO fábricas resultaron efectivas en la protección frente a la radiación UV, por ello debería considerarse su uso potencial como una estrategia preventiva para la defensa del cristalino y retina.
10. Los filtros luminiscentes basados en conversores espectrales de la luz proporcionan una mayor ventaja neuroprotectora que los filtros convencionales de las LIO analizados. Al no ser filtros puramente absorbentes, el aporte extra de luz roja obtenida de la conversión espectral, dota a las células de un refuerzo frente a otros estímulos nocivos como ocurre en las CGR metabólicamente alteradas en el glaucoma.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



15

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kierstan, B. (2019). *What is glaucoma?* American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-glaucoma>.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(5):389-93.
3. Thylefors B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):323-6.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(3): 262-7
5. Alsagoff Z, Aung T, Ang LP, Chew PT. Long-term clinical course of primary angle-closure glaucoma in an Asian population. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2300-4.
6. 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.
7. Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(11):1277-82.
8. Aung T, Friedman DS, Chew PT, Ang LP, Gazzard G, Lai YF, et al. Long-term outcomes in asians after acute primary angle closure. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1464-9.
9. Ang LP, Aung T, Chua WH, Yip LW, Chew PT. Visual field loss from primary angle-closure glaucoma: a comparative study of symptomatic and asymptomatic disease. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1636-40.
10. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):532-8.
11. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(5):644-9.

12. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.
13. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(2):186-8.
14. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):85-9.
15. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):216-21.
16. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48(3): 295-313.
17. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(10):1499-504.
18. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(6): 821-9.
19. Kniestedt C, Lin S, Choe J, Nee M, Bostrom A, Sturmer J, et al. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. *J Glaucoma*. 2006;15(2):91-7.
20. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1613-7.
21. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102(1):54-60.
22. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994;101(11):1851-5.
23. 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. *The British journal of ophthalmology*. 2017;101(5):73-127.
24. Sommer A. Doyne Lecture. Glaucoma: facts and fancies. *Eye (Lond)*. 1996;10 (Pt 3):295-301.
25. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):498-505.
26. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-40.
27. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1627-35.
28. Reddy VN. Dynamics of transport systems in the eye. Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18(10):1000-18.
29. Brubaker RF. Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):633-7.
30. Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth W. The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology*. 1981;88(3):283-8.
31. McLaren JW, Brubaker RF. A scanning ocular spectrofluorometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(8):1285-93.
32. Toris CB, Koepsell SA, Yablonski ME, Camras CB. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma*. 2002;11(3):253-8.
33. Sit AJ, McLaren JW. Measurement of episcleral venous pressure. *Exp Eye Res*. 2011;93(3):291-8.
34. Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, Noth JM, Mori MM, Odunukwe EE. A practical venomanometer. Measurement of episcleral venous pressure and assessment of the normal range. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(9):1447-9.
35. Airaksinen PJ, Alanko HI. Effect of retinal nerve fibre loss on the optic nerve head configuration in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1983;220(4):193-6.
36. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):137-43.
37. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and

- in World Regions 1990 - 2010: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10): e0162229.
38. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(2):124-30.
39. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1958;133(5):662-70.
40. Lee AJ, Rochtchina E, Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):380-2.
41. Tuck MW, Crick RP. The projected increase in glaucoma due to an ageing population. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003;23(2):175-9.
42. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1090-5.
43. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology*. 1993;100(6):940-4.
44. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(5):837-9.
45. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: The Beaver Dam Eye Study. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(3):284-7.
46. Yoshida M, Ishikawa M, Kokaze A, Sekine Y, Matsunaga N, Uchida Y, et al. Association of life-style with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(2):191-8.
47. Anderson DR, Grant WM. The influence of position on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(3):204-12.
48. Dalton K. Influence of menstruation on glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 1967;51(10):692-5.
49. Phillips CI, Gore SM. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *The British Journal of Ophthalmology*. 1985;69(2):117-9.
50. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(1):23-7.
51. Pelit A, Altan-Yaycioglu R, Pelit A, Akova YA. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the Pascal dynamic contour,

- Canon TX-10 non-contact and Goldmann applanation tonometers in healthy subjects. *Clin Exp Optom*. 2009;92(1):14-8.
52. Grieshaber MC, Schoetzau A, Zawinka C, Flammer J, Orgul S. Effect of central corneal thickness on dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(6):740-4.
53. Rutkowski P, May CA. The peripheral and Central Humphrey visual field - morphological changes during aging. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):127.
54. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(12):1684-9.
55. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology*. 1995;102(1):21-6.
56. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(4):368-75.
57. Talbot R, Goldberg I, Kelly P. Evaluating the accuracy of the visual field index for the Humphrey Visual Field Analyzer in patients with mild to moderate glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1272-6.
58. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St Louis: CV Mosby Company; 1993.
59. Drance SM. Glaucoma: a look beyond intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(6):817-9.
60. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(7):1151-8.
61. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):2012-8.
62. Dandona L, Quigley HA, Brown AE, Enger C. Quantitative regional structure of the normal human lamina cribrosa. A racial comparison. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(3):393-8.
63. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology*. 1993;100(1):63-8.
64. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary mor-

- phometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(6):531-8.
65. Jonas JB, Fernandez MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 1994;78(2):99-102.
 66. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2(1-2):9-25.
 67. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6(2):89-95.
 68. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1889-98.
 69. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2278-82.
 70. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(1):177-89.
 71. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1999;106(3):570-9.
 72. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):228-35.
 73. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2185-91.
 74. American Academy of Ophthalmology (AAO) Glaucoma Panel, Primary Open Angle Glaucoma. San Francisco, CA: AAO PPP Glaucoma Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care; 2010. Available from: <http://www.aao.org/ppp>.
 75. Cohen LP, Pasquale LR. Clinical characteristics and current treatment of glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(6).

76. Stein JD, Ayyagari P, Sloan FA, Lee PP. Rates of glaucoma medication utilization among persons with primary open-angle glaucoma, 1992 to 2002. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1315-9, 9 e1.
77. Rachmiel R, Trope GE, Chipman ML, Gouws P, Buys YM. Effect of medical therapy on glaucoma filtration surgery rates in Ontario. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(10):1472-7.
78. Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1737-47.
79. Samples JR, Singh K, Lin SC, Francis BA, Hodapp E, Jampel HD, et al. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011; 118(11): 2296-302.
80. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology*. 2001;108(4):773-9.
81. Preussner PR, Ngounou F, Kouogan G. Controlled cyclophotocoagulation with the 940 nm laser for primary open angle glaucoma in African eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(10):1473-9.
82. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968;66(4):673-9.
83. Conlon R, Saheb H, Ahmed, II. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(1):114-24.
84. Salim S. Current variations of glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):89-95.
85. Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, Lim KS, Barton K, Goyal S, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 1 Year of Follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(5):650-63.
86. Casson RJ, Chidlow G, Ebnetter A, Wood JP, Crowston J, Goldberg I. Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):350-7.
87. Osborne NN, Chidlow G, Wood JP, Schmidt KG, Casson R, Melena J. Expectations in the treatment of retinal diseases: neuroprotection. *Curr Eye Res*. 2001;22(5):321-32.
88. Wiendl H, Elger C, Forstl H, Hartung HP, Oertel W, Reichmann H, et al. Gaps Between Aims and Achievements in Therapeutic Modification of Neuronal Damage (“Neuroprotection”). *Neurotherapeutics*. 2015;12(2): 449-54.

89. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9(6):1397-406.
90. McElnea EM, Quill B, Docherty NG, Irnaten M, Siah WF, Clark AF, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol Vis*. 2011;17:1182-91.
91. Wang L, Dong J, Cull G, Fortune B, Cioffi GA. Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):2-9.
92. Hildebrand C, Remahl S, Waxman SG. Axo-glial relations in the retina-optic nerve junction of the adult rat: electron-microscopic observations. *J Neurocytol*. 1985;14(4):597-617.
93. Reichenbach A, Schippel K, Schumann R, Hagen E. Ultrastructure of rabbit retinal nerve fibre layer--neuro-glial relationships, myelination, and nerve fibre spectrum. *J Hirnforsch*. 1988;29(5):481-91.
94. Hollander H, Makarov F, Dreher Z, van Driel D, Chan-Ling TL, Stone J. Structure of the macroglia of the retina: sharing and division of labour between astrocytes and Muller cells. *J Comp Neurol*. 1991;313(4):587-603.
95. Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, Turnbull DM. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. *The British journal of ophthalmology*. 1999;83(2):231-5.
96. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(2):81-114.
97. Lee S, Sheck L, Crowston JG, Van Bergen NJ, O'Neill EC, O'Hare F, et al. Impaired complex-I-linked respiration and ATP synthesis in primary open-angle glaucoma patient lymphoblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2431-7.
98. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):53-89.
99. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(4):465-81.
100. Szmajda BA, Buzas P, Fitzgibbon T, Martin PR. Geniculocortical relay of blue-off signals in the primate visual system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(51):19512-7.

101. Kabekkodu SP, Chakrabarty S, Shukla V, Varghese VK, Singh KK, Thangaraj K, et al. Mitochondrial biology: From molecules to diseases. *Mitochondrion*. 2015;24: 93-8.
102. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002;295(5557):1065-70.
103. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Hannibal J, Munarini A, Mantovani V, et al. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain*. 2010;133(Pt 8):2426-38.
104. Cui Q, Ren C, Sollars PJ, Pickard GE, So KF. The injury resistant ability of melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuroscience*. 2015;284: 845-53.
105. Gonzalez-Menendez I, Contreras F, Cernuda-Cernuda R, Garcia-Fernandez JM. Daily rhythm of melanopsin-expressing cells in the mouse retina. *Front Cell Neurosci*. 2009;3: 3.
106. Gonzalez-Menendez I, Contreras F, Garcia-Fernandez JM, Cernuda-Cernuda R. Perinatal development of melanopsin expression in the mouse retina. *Brain Res*. 2011;1419: 12-8.
107. Rozanowska M, Sarna T. Light-induced damage to the retina: role of rhodopsin chromophore revisited. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6): 1305-30.
108. Grimm C, Wenzel A, Williams T, Rol P, Hafezi F, Reme C. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(2):497-505.
109. Boulton M, Docchio F, Dayhaw-Barker P, Ramponi R, Cubeddu R. Age-related changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes and lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res*. 1990;30(9):1291-303.
110. Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B. Retinal photodamage. *J Photochem Photobiol B*. 2001;64(2-3):144-61.
111. Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(5):523-31.
112. Osborne NN. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(4):450-4.

113. Zhang B, Osborne NN. Oxidative-induced retinal degeneration is attenuated by epigallocatechin gallate. *Brain Res.* 2006;1124(1):176-87.
114. Zhang B, Safa R, Rusciano D, Osborne NN. Epigallocatechin gallate, an active ingredient from green tea, attenuates damaging influences to the retina caused by ischemia/reperfusion. *Brain Res.* 2007;1159: 40-53.
115. Zhang B, Rusciano D, Osborne NN. Orally administered epigallocatechin gallate attenuates retinal neuronal death in vivo and light-induced apoptosis in vitro. *Brain Res.* 2008;1198: 141-52.
116. Hunter JJ, Morgan JI, Merigan WH, Sliney DH, Sparrow JR, Williams DR. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(1):28-42.
117. Sliney DH. How light reaches the eye and its components. *Int J Toxicol.* 2002;21(6):501-9.
118. Behar-Cohen F, Martinsons C, Vienot F, Zissis G, Barlier-Salsi A, Cesarini JP, et al. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(4):239-57.
119. Said FS, Weale RA. The variation with age of the spectral transmissivity of the living human crystalline lens. *Gerontologia.* 1959;3: 213-31.
120. Pitts DG. Transmission of the visible spectrum through the ocular media of the bovine eye. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1959;36(6): 289-98.
121. Tuna D, Doslic N, Malis M, Sobolewski AL, Domcke W. Mechanisms of photostability in kynurenines: a joint electronic-structure and dynamics study. *J Phys Chem B.* 2015;119(6):2112-24.
122. Bova LM, Sweeney MH, Jamie JF, Truscott RJ. Major changes in human ocular UV protection with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1): 200-5.
123. Taylor A, Hobbs M. 2001 assessment of nutritional influences on risk for cataract. *Nutrition.* 2001;17(10):845-57.
124. Weale RA. The senescent lens and the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond).* 1988;2 Suppl: S157-63.
125. Gorn RA, Kuwabara T. Retinal damage by visible light. A physiologic study. *Arch Ophthalmol.* 1967;77(1):115-8.
126. Grignolo A, Orzalesi N, Castellazzo R, Vittone P. Retinal damage by visible light in albino rats. An electron microscope study. *Ophthalmologica.* 1969;157(1):43-59.
127. Kuwabara T, Gorn RA. Retinal damage by visible light. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol.* 1968;79(1):69-78.

128. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol.* 1966;5(5):450-73.
129. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci.* 2008;31(1):27-36.
130. Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci.* 2001;4(6):621-6.
131. Osborne NN, Kamalden TA, Majid AS, del Olmo-Aguado S, Manso AG, Ji D. Light effects on mitochondrial photosensitizers in relation to retinal degeneration. *Neurochem Res.* 2010;35(12):2027-34.
132. Fato R, Bergamini C, Leoni S, Pinna A, Carta F, Cardascia N, et al. Coenzyme Q10 vitreous levels after administration of coenzyme Q10 eye-drops in patients undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(4):e150-1.
133. Nucci C, Tartaglione R, Cerulli A, Mancino R, Spano A, Cavaliere F, et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82: 397-406.
134. Parisi V, Centofanti M, Gandolfi S, Marangoni D, Rossetti L, Tanga L, et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014;23(6):391-404.
135. Song W, Huang P, Zhang C. Neuroprotective therapies for glaucoma. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9: 1469-79.
136. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(2):152-81.
137. Chrysostomou V, Rezania F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):12-5.
138. Vasudevan SK, Gupta V, Crowston JG. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59 Suppl: S102-13.
139. Marangoz D, Guzel E, Eyuboglu S, Gumusel A, Seckin I, Ciftci F, et al. Comparison of the neuroprotective effects of brimonidine tartrate and melatonin on retinal ganglion cells. *Int Ophthalmol.* 2018;38(6):2553-62.
140. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012;119(5):979-86.

141. Valiente-Soriano FJ, Nadal-Nicolas FM, Salinas-Navarro M, Jimenez-Lopez M, Bernal-Garro JM, Villegas-Perez MP, et al. BDNF Rescues RGCs But Not Intrinsically Photosensitive RGCs in Ocular Hypertensive Albino Rat Retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(3):1924-36.
142. Osborne NN, del Olmo-Aguado S. Maintenance of retinal ganglion cell mitochondrial functions as a neuroprotective strategy in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):16-22.
143. Lascaratos G, Garway-Heath DF, Willoughby CE, Chau KY, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in glaucoma: understanding genetic influences. *Mitochondrion.* 2012;12(2):202-12.
144. Murphy MP, Smith RA. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47: 629-56.
145. Osborne NN, Alvarez CN, del Olmo Aguado S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and glaucoma. *Drug Discov Today.* 2014;19(10):1613-22.
146. Chidlow G, Wood JP, Casson RJ. Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs.* 2007;67(5):725-59.
147. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, et al. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma: Design and Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1874-85.
148. Osborne NN, Ugarte M, Chao M, Chidlow G, Bae JH, Wood JP, et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999;43 Suppl 1: S102-28.
149. Wang JW, Liu YM, Zhao XF, Zhang H. Gatrodin protects retinal ganglion cells through inhibiting microglial-mediated neuroinflammation in an acute ocular hypertension model. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(10):1483-9.
150. Schober MS, Chidlow G, Wood JP, Casson RJ. Bioenergetic-based neuroprotection and glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(4):377-85.
151. Wilson AM, Di Polo A. Gene therapy for retinal ganglion cell neuroprotection in glaucoma. *Gene Ther.* 2012;19(2):127-36.
152. Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2533-41.
153. Tezel G, Yang X, Luo C, Peng Y, Sun SL, Sun D. Mechanisms of immune system activation in glaucoma: oxidative stress-stimulated antigen presentation by the retina and optic nerve head glia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(2):705-14.

154. Osborne NN, Nunez-Alvarez C, Joglar B, Del Olmo-Aguado S. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *European journal of pharmacology*. 2016;787: 127-33.
155. Del Olmo-Aguado S, Nunez-Alvarez C, Osborne NN. Red light of the visual spectrum attenuates cell death in culture and retinal ganglion cell death in situ. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6): e481-91.
156. Osborne NN, Melena J, Chidlow G, Wood JP. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(10):1252-9.
157. Osborne NN, Lascaratos G, Bron AJ, Chidlow G, Wood JP. A hypothesis to suggest that light is a risk factor in glaucoma and the mitochondrial optic neuropathies. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(2):237-41.
158. Pipis A, Toulidou E, Pillunat LE, Augustin AJ. Effect of the blue filter intraocular lens on the progression of geographic atrophy. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25(2):128-33.
159. Downes SM. Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence? *Eye (Lond)*. 2016;30(2):215-21.
160. Mainster MA. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(6):784-92.
161. Ham WT, Jr., Mueller HA, Ruffolo JJ, Jr., Guerry D, 3rd, Guerry RK. Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(3):299-306.
162. Mainster MA. Spectral transmittance of intraocular lenses and retinal damage from intense light sources. *Am J Ophthalmol*. 1978;85(2):167-70.
163. Yang Y, Thompson K, Burns SA. Pupil location under mesopic, photopic, and pharmacologically dilated conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2508-12.
164. Rozanowska M, Jarvis-Evans J, Korytowski W, Boulton ME, Burke JM, Sarna T. Blue light-induced reactivity of retinal age pigment. In vitro generation of oxygen-reactive species. *J Biol Chem*. 1995;270(32):18825-30.
165. Mainster MA, Turner PL. Blue-blocking IOLs decrease photoreception without providing significant photoprotection. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):272-89.

166. Wirtitsch MG, Schmidinger G, Prskavec M, Rubey M, Skorpik F, Heinze G, et al. Influence of blue-light-filtering intraocular lenses on color perception and contrast acuity. *Ophthalmology*. 2009;116(1):39-45.
167. Henderson BA, Grimes KJ. Blue-blocking IOLs: a complete review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):284-9.
168. Zhu XF, Zou HD, Yu YF, Sun Q, Zhao NQ. Comparison of blue light-filtering IOLs and UV light-filtering IOLs for cataract surgery: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3): e33013.
169. Menendez-Velazquez A, Nuñez-Alvarez C, Del Olmo-Aguado S, Mera-yo-Lloves J, Fernández-Vega Cueto A, Osborne NN. Potential application of photoluminescent filters for use in ophthalmology. *Optical Materials Volume 86*, December 2018, Pages 505-511.
170. Quinlan RA. The eye lens - a paradigm for healthy living. *Exp Eye Res*. 2017;156: 1-2.
171. Grewal DS, Schultz T, Basti S, Dick HB. Femtosecond laser-assisted cataract surgery-current status and future directions. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(2):103-31.
172. Poyales F, Garzon N, Pizarro D, Cobreces S, Hernandez A. Stability and visual outcomes yielded by three intraocular trifocal lenses with same optical zone design but differing material or toricity. *Eur J Ophthalmol*. 2018:1120672118795065.
173. Yang S, Lim SA, Na KS, Joo CK. Comparison of Anterior Capsule Stability Following Implantation of Three Single Piece Acrylic Intraocular Lenses with Different Haptic Design. *Korean J Ophthalmol*. 2017; 31(1): 32-8.
174. Zhao Y, Yang K, Li J, Huang Y, Zhu S. Comparison of hydrophobic and hydrophilic intraocular lens in preventing posterior capsule opacification after cataract surgery: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44): e8301.
175. Giers BC, Khoramnia R, Weber LF, Tandogan T, Auffarth GU. Rotation and decentration of an undersized plate-haptic trifocal toric intraocular lens in an eye with moderate myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(3): 489-93.
176. Koshy J, Hirnschall N, Vyas AKV, Narendran R, Crnej A, Gangwani V, et al. Comparing capsular bag performance of a hydrophilic and a hydrophobic intraocular lens: A randomised two-centre study. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(6):639-44.

177. Nishi O, Nishi K, Osakabe Y. Effect of intraocular lenses on preventing posterior capsule opacification: design versus material. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(10):2170-6.
178. Hayashi K, Hayashi H. Posterior capsule opacification in the presence of an intraocular lens with a sharp versus rounded optic edge. *Ophthalmology.* 2005;112(9):1550-6.
179. Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG, Pande MV, Barman SA, Boyce JF, et al. The effect of polymethylmethacrylate, silicone, and polyacrylic intraocular lenses on posterior capsular opacification 3 years after cataract surgery. *Ophthalmology.* 1999;106(1):49-54; discussion -5.
180. Ram J, Pandey SK, Apple DJ, Werner L, Brar GS, Singh R, et al. Effect of in-the-bag intraocular lens fixation on the prevention of posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(7):1039-46.
181. Langeslag MJ, van der Mooren M, Beiko GH, Piers PA. Impact of intraocular lens material and design on light scatter: In vitro study. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(12):2120-7.
182. Rekas M, Krix-Jachym K, Zelichowska B. Comparison of higher order aberrations with spherical and aspheric IOLs compared to normal phakic eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(5):728-32.
183. Alfonso JF, Baamonde B, Fernandez-Vega L, Fernandes P, Gonzalez-Mejome JM, Montes-Mico R. Posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses to correct myopia: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(5):873-80.
184. Shimizu K, Kamiya K, Igarashi A, Shiratani T. Early clinical outcomes of implantation of posterior chamber phakic intraocular lens with a central hole (Hole ICL) for moderate to high myopia. *The British journal of ophthalmology.* 2012;96(3):409-12.
185. Guell JL, Morral M, Kook D, Kohnen T. Phakic intraocular lenses part 1: historical overview, current models, selection criteria, and surgical techniques. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(11):1976-93.
186. Alfonso JF, Lisa C, Fernandez-Vega Cueto L, Belda-Salmeron L, Madrid-Costa D, Montes-Mico R. Clinical outcomes after implantation of a posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lens with a central hole for myopic correction. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(6): 915-21.
187. Sanders DR, Brown DC, Martin RG, Shepherd J, Deitz MR, DeLuca M. Implantable contact lens for moderate to high myopia: phase 1 FDA clinical study with 6-month follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(5):607-11.

188. Taneri S, Oehler S, Heinz C. Inflammatory response in the anterior chamber after implantation of an angle-supported lens in phakic myopic eyes. *J Ophthalmol.* 2014;2014: 923691.
189. Sanchez-Galeana CA, Zadok D, Montes M, Cortes MA, Chayet AS. Refractory intraocular pressure increase after phakic posterior chamber intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(1):121-3.
190. Brandt JD, Mockovak ME, Chayet A. Pigmentary dispersion syndrome induced by a posterior chamber phakic refractive lens. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(2):260-3.
191. Bylsma SS, Zalta AH, Foley E, Osher RH. Phakic posterior chamber intraocular lens pupillary block. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(12): 2222-8.
192. Fernandes P, Gonzalez-Meijome JM, Madrid-Costa D, Ferrer-Blasco T, Jorge J, Montes-Mico R. Implantable collamer posterior chamber intraocular lenses: a review of potential complications. *J Refract Surg.* 2011;27(10):765-76.
193. Smallman DS, Probst L, Rafuse PE. Pupillary block glaucoma secondary to posterior chamber phakic intraocular lens implantation for high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(4):905-7.
194. Rodriguez-Una I, Rodriguez-Calvo PP, Fernandez-Vega Cueto L, Lisa C, Fernandez-Vega Cueto A, Alfonso JF. Intraocular Pressure After Implantation of a Phakic Collamer Intraocular Lens with a Central Hole. *J Refract Surg.* 2017;33(4):244-9.
195. Tourino Peralba R, Lamas-Francis D, Sarandeses-Diez T, Martinez-Perez L, Rodriguez-Ares T. Iris-claw intraocular lens for aphakia: ¿Can location influence the final outcomes? *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(7): 818-26.
196. Bouheraoua N, Bonnet C, Labbe A, Sandali O, Lecuen N, Ameline B, et al. Iris-fixated phakic intraocular lens implantation to correct myopia and a predictive model of endothelial cell loss. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(11):2450-7.
197. Jonker SMR, Berendschot T, Ronden AE, Saelens IEY, Bauer NJC, Nuijts R. Long-Term Endothelial Cell Loss in Patients with Artisan Myopia and Artisan Toric Phakic Intraocular Lenses: 5- and 10-Year Results. *Ophthalmology.* 2018;125(4):486-94.
198. Stamper RL. Psychophysical changes in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1989;33 Suppl:309-18.

199. Hawkins AS, Szlyk JP, Ardickas Z, Alexander KR, Wilensky JT. Comparison of contrast sensitivity, visual acuity, and Humphrey visual field testing in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12(2):134-8.
200. Teichman JC, Ahmed, II. Intraocular lens choices for patients with glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(2):135-43.
201. Bellucci R, Scialdone A, Buratto L, Morselli S, Chierago C, Criscuoli A, et al. Visual acuity and contrast sensitivity comparison between Tecnis and AcrySof SA60AT intraocular lenses: A multicenter randomized study. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(4):712-7.
202. Caporossi A, Martone G, Casprini F, Rapisarda L. Prospective randomized study of clinical performance of 3 aspheric and 2 spherical intraocular lenses in 250 eyes. *J Refract Surg*. 2007;23(7):639-48.
203. Munoz G, Albarran-Diego C, Montes-Mico R, Rodriguez-Galietero A, Alio JL. Spherical aberration and contrast sensitivity after cataract surgery with the Tecnis Z9000 intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(8):1320-7.
204. Kasper T, Buhren J, Kohnen T. Visual performance of aspherical and spherical intraocular lenses: intraindividual comparison of visual acuity, contrast sensitivity, and higher-order aberrations. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(12):2022-9.
205. Su PY, Hu FR. Intraindividual comparison of functional vision and higher order aberrations after implantation of aspheric and spherical intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2009;25(3):265-72.
206. Yu AY, Wang QM, Sun J, Xue AQ, Zhu SQ, Wang SL, et al. Spherical aberration after implantation of an aspheric versus a spherical intraocular lens in high myopia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(6):558-65.
207. Altmann GE, Nichamin LD, Lane SS, Pepose JS. Optical performance of 3 intraocular lens designs in the presence of decentration. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(3):574-85.
208. Wang L, Koch DD. Effect of decentration of wavefront-corrected intraocular lenses on the higher-order aberrations of the eye. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(9):1226-30.
209. Teichman JC, Vold SD, Ahmed, II. Top 5 pearls for implanting premium IOLs in patients with glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2012;52(2): 65-71.
210. Kumar BV, Phillips RP, Prasad S. Multifocal intraocular lenses in the setting of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(1):62-6.

211. Kamath GG, Prasad S, Danson A, Phillips RP. Visual outcome with the array multifocal intraocular lens in patients with concurrent eye disease. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(4):576-81.
212. Inoue M, Bissen-Miyajima H, Yoshino M, Suzuki T. Wavy horizontal artifacts on optical coherence tomography line-scanning images caused by diffractive multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(7):1239-43.
213. Paletta Guedes RA, Paletta Guedes VM, Aptel F. [Multifocal, toric, and aspheric intraocular lenses for glaucoma patients]. *J Fr Ophtalmol.* 2011;34(6):387-91.
214. Ichhpujani P, Bhartiya S, Sharma A. Premium IOLs in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2013;7(2):54-7.
215. Kung JS, Choi DY, Cheema AS, Singh K. Cataract surgery in the glaucoma patient. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(1):10-7.
216. Shingleton BJ, Marvin AC, Heier JS, O'Donoghue MW, Laul A, Wolff B, et al. Pseudoexfoliation: High risk factors for zonule weakness and concurrent vitrectomy during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(8):1261-9.
217. Cooke DL, Cooke TL. Comparison of 9 intraocular lens power calculation formulas. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(8):1157-64.
218. MacLaren RE, Natkunarajah M, Riaz Y, Bourne RR, Restori M, Allan BD. Biometry and formula accuracy with intraocular lenses used for cataract surgery in extreme hyperopia. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(6):920-31.
219. Day AC, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL, Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology D. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database Study of cataract surgery: report 2, relationships of axial length with ocular copathology, preoperative visual acuity, and posterior capsule rupture. *Eye (Lond).* 2015;29(12):1528-37.
220. Day AC, MacLaren RE, Bunce C, Stevens JD, Foster PJ. Outcomes of phacoemulsification and intraocular lens implantation in microphthalmos and nanophthalmos. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(1):87-96.
221. Kranitz K, Takacs AI, Gyenes A, Filkorn T, Gergely R, Kovacs I, et al. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in management of phacomorphic glaucoma. *J Refract Surg.* 2013;29(9):645-8.
222. Martin AI, Hodge C, Lawless M, Roberts T, Hughes P, Sutton G. Femtosecond laser cataract surgery: challenging cases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(1):71-80.

223. Teng CC. Phaco capsulotomy: a technique to prevent the Argentinean Flag Sign. *Clin Ophthalmol*. 2017;11: 1937-40.
224. Taravella MJ, Meghpara B, Frank G, Gensheimer W, Davidson R. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in complex cases. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(6):813-6.
225. Agarwal A, Jacob S. Current and effective advantages of femto phacoemulsification. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):49-57.
226. Diakonis VF, Yesilirmak N, Sayed-Ahmed IO, Warren DP, Kounis GA, Davis Z, et al. Effects of Femtosecond Laser-Assisted Cataract Pretreatment on Pupil Diameter: A Comparison Between Three Laser Platforms. *J Refract Surg*. 2016;32(2):84-8.
227. Conrad-Hengerer I, Al Juburi M, Schultz T, Hengerer FH, Dick HB. Corneal endothelial cell loss and corneal thickness in conventional compared with femtosecond laser-assisted cataract surgery: three-month follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(9):1307-13.
228. Mihaltz K, Knorz MC, Alio JL, Takacs AI, Kranitz K, Kovacs I, et al. Internal aberrations and optical quality after femtosecond laser anterior capsulotomy in cataract surgery. *J Refract Surg*. 2011;27(10):711-6.
229. Kranitz K, Mihaltz K, Sandor GL, Takacs A, Knorz MC, Nagy ZZ. Intraocular lens tilt and decentration measured by Scheimpflug camera following manual or femtosecond laser-created continuous circular capsulotomy. *J Refract Surg*. 2012;28(4):259-63.
230. Vasavada VA, Vasavada S, Vasavada AR, Vasavada V, Srivastava S. Comparative evaluation of femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional phacoemulsification in eyes with a shallow anterior chamber. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(5):547-52.
231. Day AC, Cooper D, Burr J, Foster PJ, Friedman DS, Gazzard G, et al. Clear lens extraction for the management of primary angle closure glaucoma: surgical technique and refractive outcomes in the EAGLE cohort. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(12):1658-62.
232. Kim YC, Sung MS, Heo H, Park SW. Anterior segment configuration as a predictive factor for refractive outcome after cataract surgery in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):179.
233. Alfonso JF, Fernandez-Vega Cueto L, Belda-Salmeron L, Montes-Mico R, Fernandez-Vega L. Visual function after implantation of a diffractive aspheric trifocal intraocular lens. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(5): 405-11.

234. Kane JX, Van Heerden A, Atik A, Petsoglou C. Intraocular lens power formula accuracy: Comparison of 7 formulas. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(10):1490-500.
235. Gavin EA, Hammond CJ. Intraocular lens power calculation in short eyes. *Eye (Lond).* 2008;22(7):935-8.
236. Hoffer KJ. Clinical results using the Holladay 2 intraocular lens power formula. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1233-7.
237. Hwang HB, Lyu B, Yim HB, Lee NY. Endothelial Cell Loss after Phacoemulsification according to Different Anterior Chamber Depths. *J Ophthalmol.* 2015;2015: 210716.
238. Jung KI, Yang JW, Lee YC, Kim SY. Cataract surgery in eyes with nanophthalmos and relative anterior microphthalmos. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(6):1161-8 e1.
239. Reuschel A, Bogatsch H, Oertel N, Wiedemann R. Influence of anterior chamber depth, anterior chamber volume, axial length, and lens density on postoperative endothelial cell loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(5):745-52.
240. Abell RG, Kerr NM, Howie AR, Mustaffa Kamal MAA, Allen PL, Vote BJ. Effect of femtosecond laser-assisted cataract surgery on the corneal endothelium. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 1777-83.
241. Dooley I, Charalampidou S, Malik A, Loughman J, Molloy L, Beatty S. Changes in intraocular pressure and anterior segment morphometry after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Eye (Lond).* 2010;24(4):519-26; quiz 27.
242. Altan C, Bayraktar S, Altan T, Eren H, Yilmaz OF. Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and intraocular pressure changes after uneventful phacoemulsification in eyes without glaucoma and with open iridocorneal angles. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(4):832-8.
243. Nihalani BR, Jani UD, Vasavada AR, Auffarth GU. Cataract surgery in relative anterior microphthalmos. *Ophthalmology.* 2005;112(8): 1360-7.
244. Chakrabarti A, Singh S. Phacoemulsification in eyes with white cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(7):1041-7.
245. Kranitz K, Takacs A, Mihaltz K, Kovacs I, Knorz MC, Nagy ZZ. Femtosecond laser capsulotomy and manual continuous curvilinear capsulorrhexis parameters and their effects on intraocular lens centration. *J Refract Surg.* 2011;27(8):558-63.

246. Mastropasqua L, Toto L, Mattei PA, Vecchiarino L, Mastropasqua A, Navarra R, et al. Optical coherence tomography and 3-dimensional confocal structured imaging system-guided femtosecond laser capsulotomy versus manual continuous curvilinear capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(12):2035-43.
247. Nagy ZZ, Kranitz K, Takacs AI, Mihaltz K, Kovacs I, Knorz MC. Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J Refract Surg.* 2011;27(8):564-9.
248. Filkorn T, Kovacs I, Takacs A, Horvath E, Knorz MC, Nagy ZZ. Comparison of IOL power calculation and refractive outcome after laser refractive cataract surgery with a femtosecond laser versus conventional phacoemulsification. *J Refract Surg.* 2012;28(8):540-4.
249. Findl O, Hirschschall N, Draschl P, Wiesinger J. Effect of manual capsulorhexis size and position on intraocular lens tilt, centration, and axial position. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(7):902-8.
250. Nanavaty MA, Raj SM, Vasavada VA, Vasavada VA, Vasavada AR. Anterior capsule cover and axial movement of intraocular lens. *Eye (Lond).* 2008;22(8):1015-23.
251. 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.
252. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90.
253. Rodrigues FW, Silva CM, Modesto DC, de Oliveira AW, da Silva RE. Intraocular pressure variation by pneumatic tonometer before and after phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(4):393-7.
254. 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.
255. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1902-13.

256. 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.
257. Armstrong JJ, Wasiuta T, Kiatos E, Malvankar-Mehta M, Hutnik CML. The Effects of Phacoemulsification on Intraocular Pressure and Topical Medication Use in Patients with Glaucoma: A Systematic Review and Meta-analysis of 3-Year Data. *J Glaucoma.* 2017;26(6):511-22.
258. 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.
259. 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.
260. Sakanishi Y, Awano M, Mizota A, Tanaka M, Murakami A, Ohnuma K. Age-related changes in spectral transmittance of the human crystalline lens in situ. *Ophthalmologica.* 2012;228(3):174-80.
261. Cuthbertson FM, Peirson SN, Wulff K, Foster RG, Downes SM. Blue light-filtering intraocular lenses: review of potential benefits and side effects. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(7):1281-97.
262. Shiraya T, Kato S, Shigeeda T. Influence of a yellow-tinted intraocular lens on laser beam transmittance. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):37-9.
263. Ao M, Chen X, Huang C, Li X, Hou Z, Chen X, et al. Color discrimination by patients with different types of light-filtering intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(3):389-95.
264. Edwards KH, Gibson GA. Intraocular lens short wavelength light filtering. *Clin Exp Optom.* 2010;93(6):390-9.
265. Yang H, Afshari NA. The yellow intraocular lens and the natural ageing lens. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(1):40-3.
266. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Fandino A, Artigas C. Spectral transmission of the human crystalline lens in adult and elderly persons: color and total transmission of visible light. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):4076-84.
267. Osborne NN, Nunez-Alvarez C, Del Olmo-Aguado S. The effect of visual blue light on mitochondrial function associated with retinal ganglions cells. *Exp Eye Res.* 2014;128: 8-14.

268. Nagai H, Hirano Y, Yasukawa T, Morita H, Nozaki M, Wolf-Schnurrbusch U, et al. Prevention of increased abnormal fundus autofluorescence with blue light-filtering intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(9):1855-9.
269. Downie LE, Wormald R, Evans J, Virgili G, Keller PR, Lawrenson JG, et al. Analysis of a Systematic Review About Blue Light-Filtering Intraocular Lenses for Retinal Protection: Understanding the Limitations of the Evidence. *JAMA Ophthalmol.* 2019.
270. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Artigas C, Garcia-Domene MC. Spectral transmittance of intraocular lenses under natural and artificial illumination: criteria analysis for choosing a suitable filter. *Ophthalmology.* 2011;118(1):3-8.
271. van Norren D, van de Kraats J. Spectral transmission of intraocular lenses expressed as a virtual age. *The British journal of ophthalmology.* 2007;91(10):1374-5.
272. Farid M, Chak G, Garg S, Steinert RF. Reduction in mean deviation values in automated perimetry in eyes with multifocal compared to monofocal intraocular lens implants. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(2):227-31 e1.
273. Chang A, Kugelberg M. Posterior capsule opacification 9 years after phacoemulsification with a hydrophobic and a hydrophilic intraocular lens. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(2):164-8.
274. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD006539.
275. Garway-Heath DF, Quartilho A, Prah P, Crabb DP, Cheng Q, Zhu H. Evaluation of Visual Field and Imaging Outcomes for Glaucoma Clinical Trials (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2017;115: T4.
276. De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2017;56: 107-47.
277. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology.* 1998;105(7):1146-64.
278. 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.

279. King AJ, Fernie G, Azuara-Blanco A, Burr JM, Garway-Heath T, Sparrow JM, et al. Treatment of Advanced Glaucoma Study: a multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma-study protocol. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(7):922-8.
280. Quaranta L, Riva I, Biagioli E, Rulli E, Rulli E, Poli D, et al. Evaluating the Effects of an Ophthalmic Solution of Coenzyme Q10 and Vitamin E in Open-Angle Glaucoma Patients: A Study Protocol. *Adv Ther*. 2019.
281. Cvenkel B, Kontestabile AS. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(4):575-84.
282. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *The British journal of ophthalmology*. 1998;82(6):643-9.
283. Hsu CH, Chen RI, Lin SC. Myopia and glaucoma: sorting out the difference. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):90-5.
284. Tan NYQ, Sng CCA, Jonas JB, Wong TY, Jansonius NM, Ang M. Glaucoma in myopia: diagnostic dilemmas. *The British journal of ophthalmology*. 2019.
285. Ding X, Chang RT, Guo X, Liu X, Johnson CA, Holden BA, et al. Visual field defect classification in the Zhongshan Ophthalmic Center-Brien Holden Vision Institute High Myopia Registry Study. *The British journal of ophthalmology*. 2016;100(12):1697-702.
286. Alencar LM, Medeiros FA. The role of standard automated perimetry and newer functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59 Suppl: S53-8.
287. Baskan C, Koz OG, Duman R, Gokce SE, Yarangumeli AA, Kural G. The Relation of White-on-White Standard Automated Perimetry, Short Wavelength Perimetry, and Optic Coherence Tomography Parameters in Ocular Hypertension. *J Glaucoma*. 2016;25(12):939-45.
288. Valente C, D'Alessandro E, Iester M. Classification and Statistical Trend Analysis in Detecting Glaucomatous Visual Field Progression. *J Ophthalmol*. 2019;2019: 1583260.
289. Wen JC, Lee CS, Keane PA, Xiao S, Rokem AS, Chen PP, et al. Forecasting future Humphrey Visual Fields using deep learning. *PLoS One*. 2019;14(4): e0214875.

290. Pierre-Filho Pde T, Gomes PR, Pierre ET, Pierre LM. Learning effect in visual field testing of healthy subjects using Humphrey Matrix frequency doubling technology perimetry. *Eye (Lond)*. 2010;24(5):851-6.
291. Walsh TJ. *Visual fields: examination and interpretation*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press in cooperation with the American Academy of Ophthalmology; 2011.
292. Talbot R, Goldberg I, Kelly P. Evaluating the accuracy of the visual field index for the Humphrey Visual Field Analyzer in patients with mild to moderate glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1272-6.
293. Tomairek RH, Aboud SA, Hassan M, Mohamed AH. Studying the role of 10-2 visual field test in different stages of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2019:1120672119836904.
294. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1264-70, 70 e1.
295. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1271-7.
296. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(6):775-81.
297. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Kunst S, Pfeiffer N, Grus FH. Biomarkers for glaucoma: from the lab to the clinic. *Eye (Lond)*. 2017;31(2):225-31.
298. Alayon S, Gonzalez de la Rosa M, Fumero FJ, Sigut Saavedra JF, Sanchez JL. Variability between experts in defining the edge and area of the optic nerve head. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(5):168-73.
299. Yang QS, Yu YJ, Li SN, Liu J, Hao YJ. Comparative study of optic disc measurement by Copernicus optical coherence tomography and Heidelberg retinal tomography. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(16):2858-61.
300. Rodriguez Una I, Mendez Hernandez CD, Saenz-Frances F, Garcia Feijoo J. [Correlating cup-to-disc ratios measured by HRT-III, SD-OCT and the new color imaging Laguna ONhE procedure]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(5):212-9.
301. Alba-Bueno F, Vega F, San Millan M. Design of a Test Bench for Intraocular Lens Optical Characterization. *Journal of Physics: Conference Series* 274 (2011) 012105.

302. Corsino P, Millán A. Efecto hipotensor de la cirugía de catarata. Lorente R “Catarata y glaucoma”. Monografía SECOIR, 2012: 165-167.
303. Linden C, Alm A. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*. 1999;14(5):387-98.
304. Sponsel WE, DePaul KL, Martone JF, Shields MB, Ollie AR, Stewart WC. Association of Vistech contrast sensitivity and visual field findings in glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 1991;75(9):558-60.
305. Hammel N, Belghith A, Weinreb RN, Medeiros FA, Mendoza N, Zangwill LM. Comparing the Rates of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Loss in Healthy Eyes and in Glaucoma Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2017;178: 38-50.
306. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3662-8.
307. Leung CKS, Ye C, Weinreb RN, Yu M, Lai G, Lam DS. Impact of age-related change of retinal nerve fiber layer and macular thicknesses on evaluation of glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2485-92.
308. Rodriguez-Una I, Azuara-Blanco A. New Technologies for Glaucoma Detection. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(6):394-404.
309. Thompson AC, Jammal AA, Medeiros FA. A Deep Learning Algorithm to Quantify Neuroretinal Rim Loss from Optic Disc Photographs. *Am J Ophthalmol*. 2019;201: 9-18.
310. Montes-Mico R, Espana E, Bueno I, Charman WN, Menezo JL. Visual performance with multifocal intraocular lenses: mesopic contrast sensitivity under distance and near conditions. *Ophthalmology*. 2004;111(1):85-96.
311. Khandelwal SS, Jun JJ, Mak S, Booth MS, Shekelle PG. Effectiveness of multifocal and monofocal intraocular lenses for cataract surgery and lens replacement: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(5):863-75.
312. Mesci C, Erbil HH, Olgun A, Aydin N, Candemir B, Akcakaya AA. Differences in contrast sensitivity between monofocal, multifocal and accommodating intraocular lenses: long-term results. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(8):768-77.
313. Vingolo EM, Grenga P, Iacobelli L, Grenga R. Visual acuity and contrast sensitivity: AcrySof ReSTOR apodized diffractive versus AcrySof SA60AT monofocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(7): 1244-7.

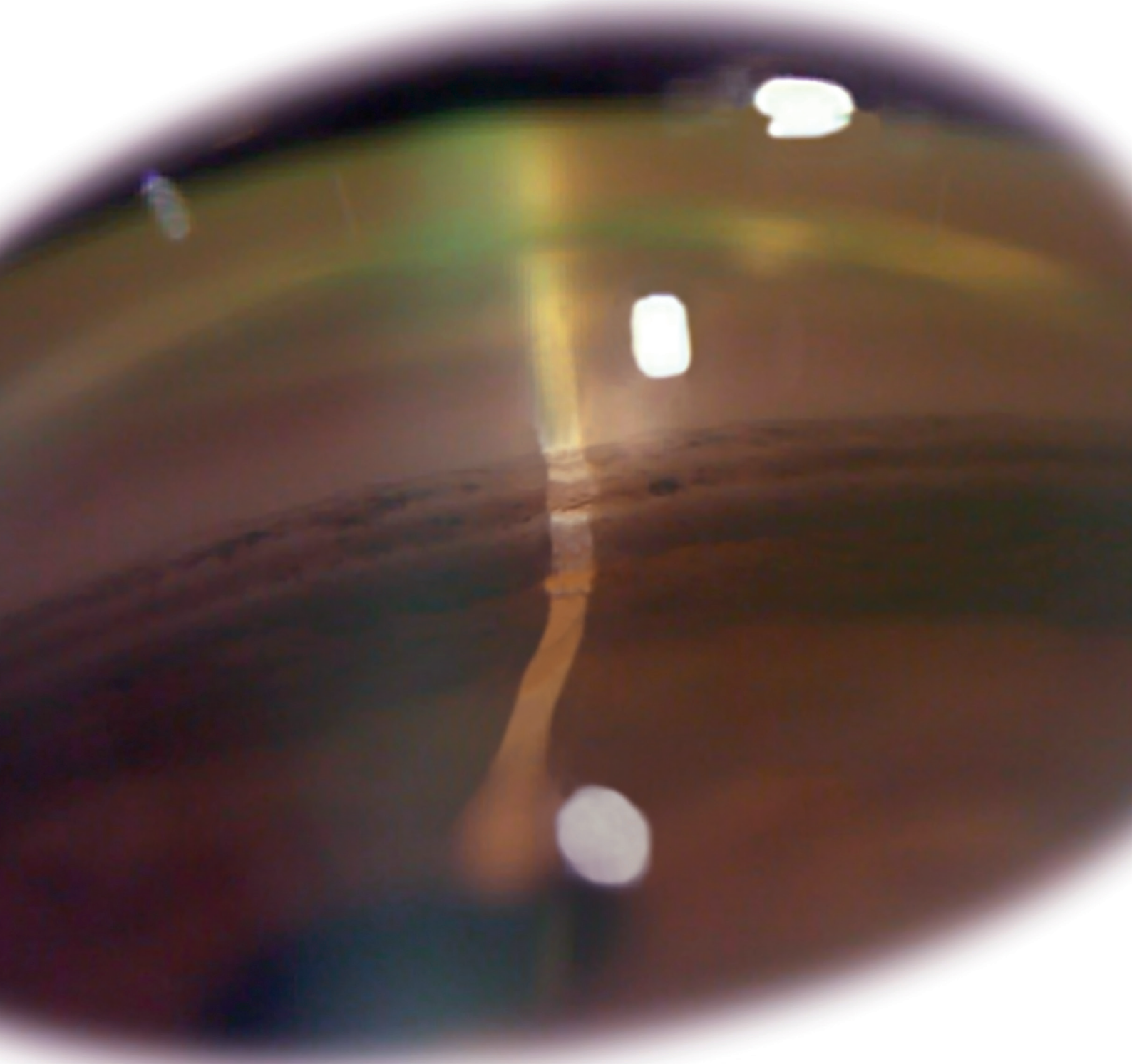
314. Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, Schwenn O, Krist R. Contrast sensitivity and glare disability by halogen light after monofocal and multifocal lens implantation. *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(10):1109-12.
315. Ahmed IK, Teichman JC. Multifocal IOLs and glaucoma: how much is too much? In: Chang DF, editor. *Transitioning to refractive IOLs: the art and science*. Thorofare, NJ: Slack Incorporated; 2008. P. 284-385.
316. Steinert RF. Visual outcomes with multifocal intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(1):12-21.
317. Martinez Palmer A, Gomez Faina P, Espana Albelda A, Comas Serrano M, Nahra Saad D, Castilla Cespedes M. Visual function with bilateral implantation of monofocal and multifocal intraocular lenses: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Refract Surg*. 2008;24(3):257-64.
318. Liu JW, Haw WW. Optimizing outcomes of multifocal intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(1):44-8.
319. Fontana L, Coassin M, Iovieno A, Moramarco A, Cimino L. Cataract surgery in patients with pseudoex-foliation syndrome: current updates. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1377-83.
320. Aychoua N, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Influence of multifocal intraocular lenses on standard automated perimetry test results. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):481-5.
321. de Silva SR, Evans JR, Kirthi V, Ziaei M, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD003169.
322. Cao K, Friedman DS, Jin S, Yusufu M, Zhang J, Wang J, et al. Multifocal versus monofocal intraocular lenses for age-related cataract patients: a system review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):647-58.
323. Shah S, Peris-Martinez C, Reinhard T, Vinciguerra P. Visual Outcomes After Cataract Surgery: Multifocal Versus Monofocal Intraocular Lenses. *J Refract Surg*. 2015;31(10):658-66.
324. Brown RH, Zhong L, Bozeman CW, Lynch MG. Toric Intraocular Lens Outcomes in Patients with Glaucoma. *J Refract Surg*. 2015;31(6):366-72.
325. Siak J, Quek D, Nongpiur ME, Ho SW, Htoon HM, Perera S, et al. Anterior Chamber Angle and Intraocular Pressure Changes After Phacoemulsification: A Comparison Between Eyes with Closed-angle and Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25(3): e259-64.

326. Muzyka-Wozniak M, Ogar A. Anterior chamber depth and iris and lens position before and after phacoemulsification in eyes with a short or long axial length. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(4):563-8.
327. Garcia-Bella J, Martinez de la Casa JM, Talavero Gonzalez P, Fernandez-Vigo JI, Valcarce Rial L, Garcia-Feijoo J. Variations in retinal nerve fiber layer measurements on optical coherence tomography after implantation of trifocal intraocular lens. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(1):32-5.
328. Jha B, Sharma R, Vanathi M, Agarwal T, Sidhu T, Tomar A, et al. Effect of phacoemulsification on measurement of retinal nerve fiber layer and optic nerve head parameters using spectral-domain-optical coherence tomography. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10(2):91-5.
329. Osborne NN, Nunez-Alvarez C, Del Olmo-Aguado S, Merrayo-Lloves J. Visual light effects on mitochondria: The potential implications in relation to glaucoma. *Mitochondrion.* 2017;36: 29-35.
330. Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, et al. Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience.* 2016;339: 296-307.
331. Cheng QE, Gao J, Kim BJ, Ying GS. Design Characteristics of Geographic Atrophy Treatment Trials: Systematic Review of Registered Trials in ClinicalTrials.gov. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(6):518-25.
332. Jaadane I, Villalpando Rodriguez GE, Boulenguez P, Chahory S, Carre S, Savoldelli M, et al. Effects of white light-emitting diode (LED) exposure on retinal pigment epithelium in vivo. *J Cell Mol Med.* 2017;21(12):3453-66.
333. Lin Q, Weis S, Yang G, Weng YH, Helston R, Rish K, et al. Heme oxygenase-1 protein localizes to the nucleus and activates transcription factors important in oxidative stress. *J Biol Chem.* 2007;282(28):20621-33.
334. Chidlow G, Wood JPM, Casson RJ. Investigations into Hypoxia and Oxidative Stress at the Optic Nerve Head in a Rat Model of Glaucoma. *Front Neurosci.* 2017;11: 478.
335. Xie C, Li X, Tong J, Gu Y, Shen Y. Effects of white light-emitting diode (LED) light exposure with different correlated color temperatures (CCTs) on human lens epithelial cells in culture. *Photochem Photobiol.* 2014;90(4): 853-9.
336. Kamari F, Hallaj S, Dorosti F, Alinezhad F, Taleschian-Tabrizi N, Farhadi F, et al. Phototoxicity of environmental radiations in human lens: revisiting the pathogenesis of UV-induced cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019.

337. Gaillard ER, Zheng L, Merriam JC, Dillon J. Age-related changes in the absorption characteristics of the primate lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(6):1454-9.
338. Lerman S. An experimental and clinical evaluation of lens transparency and aging. *J Gerontol* 1983;38: 293-301.
339. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr* 2003;23: 171-201.
340. Leske MC, Chylack LT, Jr., Wu SY. The Lens Opacities Case-Control Study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(2):244-51.
341. Kleinmann G, Hoffman P, Schechtman E, Pollack A. Microscope-induced retinal phototoxicity in cataract surgery of short duration. *Ophthalmology*. 2002;109(2):334-8.
342. Werner JS, Spillmann L. UV-absorbing intraocular lenses: safety, efficacy, and consequences for the cataract patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;227(3):248-56.
343. Whelan HT, Smits RL, Jr., Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, et al. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg*. 2001;19(6):305-14.
344. Lampl Y, Zivin JA, Fisher M, Lew R, Welin L, Dahlof B, et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). *Stroke*. 2007;38(6): 1843-9.
345. Hamblin MR. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery: A New Leap Forward into the Light for the 21(st) Century. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(8):395-6.
346. Naeser MA, Martin PI, Ho MD, Kregel MH, Bogdanova Y, Knight JA, et al. Transcranial, Red/Near-Infrared Light-Emitting Diode Therapy to Improve Cognition in Chronic Traumatic Brain Injury. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(12):610-26.
347. Poiani G, Zaninotto AL, Carneiro AMC, Zangaro RA, Salgado ASI, Parreira RB, et al. Photobiomodulation using low-level laser therapy (LLLT) for patients with chronic traumatic brain injury: a randomized controlled trial study protocol. *Trials*. 2018;19(1):17.
348. Santos L, Olmo-Aguado SD, Valenzuela PL, Winge K, Iglesias-Soler E, Arguelles-Luis J, et al. Photobiomodulation in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 2019;12(3):810-2.

349. Nunez-Alvarez C, Del Olmo-Aguado S, Merayo-Llves J, Osborne NN. Near infra-red light attenuates corneal endothelial cell dysfunction in situ and in vitro. *Exp Eye Res.* 2017;161: 106-15.
350. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion.* 2004;4(5-6):559-67.
351. Gkotsi D, Begum R, Salt T, Lascaratos G, Hogg C, Chau KY, et al. Recharging mitochondrial batteries in old eyes. Near infra-red increases ATP. *Exp Eye Res.* 2014;122: 50-3.
352. Beirne K, Rozanowska M, Votruba M. Photostimulation of mitochondria as a treatment for retinal neurodegeneration. *Mitochondrion.* 2017;36: 85-95.
353. Nunez-Alvarez C, Suarez-Barrio C, Del Olmo Aguado S, Osborne NN. Blue light negatively affects the survival of ARPE19 cells through an action on their mitochondria and blunted by red light. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1): e103-e15.
354. Merry GF, Munk MR, Dotson RS, Walker MG, Devenyi RG. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(4): e270-e7.
355. Nunez-Alvarez C, Osborne NN. Blue light exacerbates and red light counteracts negative insults to retinal ganglion cells in situ and R28 cells in vitro. *Neurochem Int.* 2019;125: 187-96.
356. Yu ZL, Qiu S, Chen XC, Dai ZH, Huang YC, Li YN, et al. Neuroglobin - a potential biological marker of retinal damage induced by LED light. *Neuroscience.* 2014;270: 158-67.
357. Mainster MA, Turner PL. Blue light's benefits vs blue-blocking intraocular lens chromophores. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(8):1245-6; author reply 7-8.
358. Millan MS, Vega F. Extended depth of focus intraocular lens: Chromatic performance. *Biomed Opt Express.* 2017;8(9):4294-309.
359. Mainster MA. Intraocular lenses should block UV radiation and violet but not blue light. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(4):550-5.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



16
GLOSARIO

16. GLOSARIO

Aberración:

Alteración inherente a determinados sistemas ópticos, debido a algunos defectos de diseño o imperfecciones en las lentes u otros componentes, dando lugar a imágenes con falta de nitidez o alteraciones.

Ácido desoxirribonucleico:

Transportador de la información hereditaria y material genético: la estructura es de doble hélice.

Afaquia:

Ausencia de cristalino en el ojo.

Apoptosis:

Vía de destrucción o muerte programada provocada por el propio organismo, la función es la destrucción de las células dañadas.

Axón:

Fibra nerviosa que se extiende desde el cuerpo de la célula nerviosa a una terminación nerviosa distal (dendrita).

Biocompatible:

Capacidad del material para actuar con una respuesta adecuada del medio biológico en el cual son utilizados.

Bioinerte:

Son aquellos que no se unen química o biológicamente con el tejido, por lo tanto, el organismo no los puede absorber, no producen ninguna reacción alérgica ni secundaria.

Catarata:

Opacificación parcial o completa del cristalino.

Cristalino:

Estructura del ojo humano con forma de lente biconvexa responsable de la acomodación.

Cromóforo:

Es la parte o conjunto de átomos de una molécula responsable de su color. También se puede definir como una sustancia que tiene electrones capaces de absorber energía y excitarse, a diferentes longitudes de onda.

Citosol:

Es la parte del citoplasma sin los orgánulos y sin el núcleo, es una sustancia acuosa semifluida formada en su mayor parte por agua en la que se encuentran disueltas una gran cantidad de moléculas e iones.

Dioptría:

Unidad que con valores positivos o negativos expresa el poder de refracción de una lente o potencia de la lente y equivale al valor recíproco o inverso de su distancia focal expresada en metros.

Eficacia, Índice de:

Agudeza visual sin corrección postoperatoria entre agudeza visual con corrección preoperatoria.

Escala LogMAR:

Test de agudeza visual comúnmente usado en oftalmología.

Estrategia:

Proceso regulable, conjunto de las reglas que aseguran una decisión óptima en cada momento.

Edema:

Hinchazón causada por la acumulación de líquidos en un tejido.

Filtro:

Dispositivo que elimina o selecciona ciertas frecuencias de un espectro eléctrico, acústico, óptico o mecánico.

Fotón:

Es una partícula elemental que, de acuerdo a los principios de física cuántica compone la luz, carecen de estructura interna y no están formados por otras partículas menores.

Fotorreceptores:

Son neuronas especializadas sensibles a la luz, localizadas en la retina. Los conos y los bastones son de las células con mayor complejidad de nuestro cuerpo.

Fóvea:

Es la depresión que se encuentra en el centro de la mácula, donde la visión es más nítida, es el área de la retina donde se enfocan los rayos luminosos. Posee conos que son los responsables de la percepción de los colores.

Gonioscopia:

Examen del ángulo de la cámara anterior.

Hidrófilo:

Dicho de una materia o una sustancia que adsorbe el agua con gran facilidad.

Homeostasis:

Conjunto de fenómenos de autorregulación que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición y propiedades del medio interno de un organismo.

Intumesciente:

Lo que tiene cualidad de hincharse.

Limbo:

Limite, borde de una cosa. En este contexto, zona de transición de la córnea a la esclera.

Luxación:

Desplazamiento de la posición normal.

Melanopsina:

Es un fotopigmento que se encuentra en las células ganglionares fotosensibles de la retina, es más sensible a la luz azul.

Oligodendrocitos:

Tipo de célula glial. Su función es la de formar la vaina de mielina del sistema nervioso central, asegurando así la propagación rápida de las señales eléctricas.

Paquimetría:

Medida del grosor corneal.

Pigmento:

Sustancia que bloquea o absorbe parte del espectro de luz.

Prevalencia:

Proporción de individuos de una población que presenta un evento en un momento determinado. Su valor oscila entre 0 y 1, aunque también se puede expresar en porcentaje.

Refracción:

Poder de enfoque del ojo o de un sistema óptico.

Rodopsina:

Proteína transmembranal que, en humanos, se encuentra en los discos de los bastones de la retina y son estos los responsables de la visión en condiciones de baja luminosidad.

Seguridad, Índice de:

Agudeza visual con corrección postoperatoria entre agudeza visual con corrección preoperatoria.

Síndrome:

Conjunto de varios signos y síntomas.

Sinequia:

Adhesión especialmente del iris a la córnea o al cristalino.

Trabeculectomía:

Cirugía realizada para reducir la presión intraocular. Consiste en canalizar el humor acuoso fuera del ojo a través de un nuevo canal escleral.

Transducción:

En biología celular es el proceso por el que una célula convierte una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica.

Vasoconstrictor:

Sustancia y acto de estrechar el diámetro de un vaso sanguíneo.

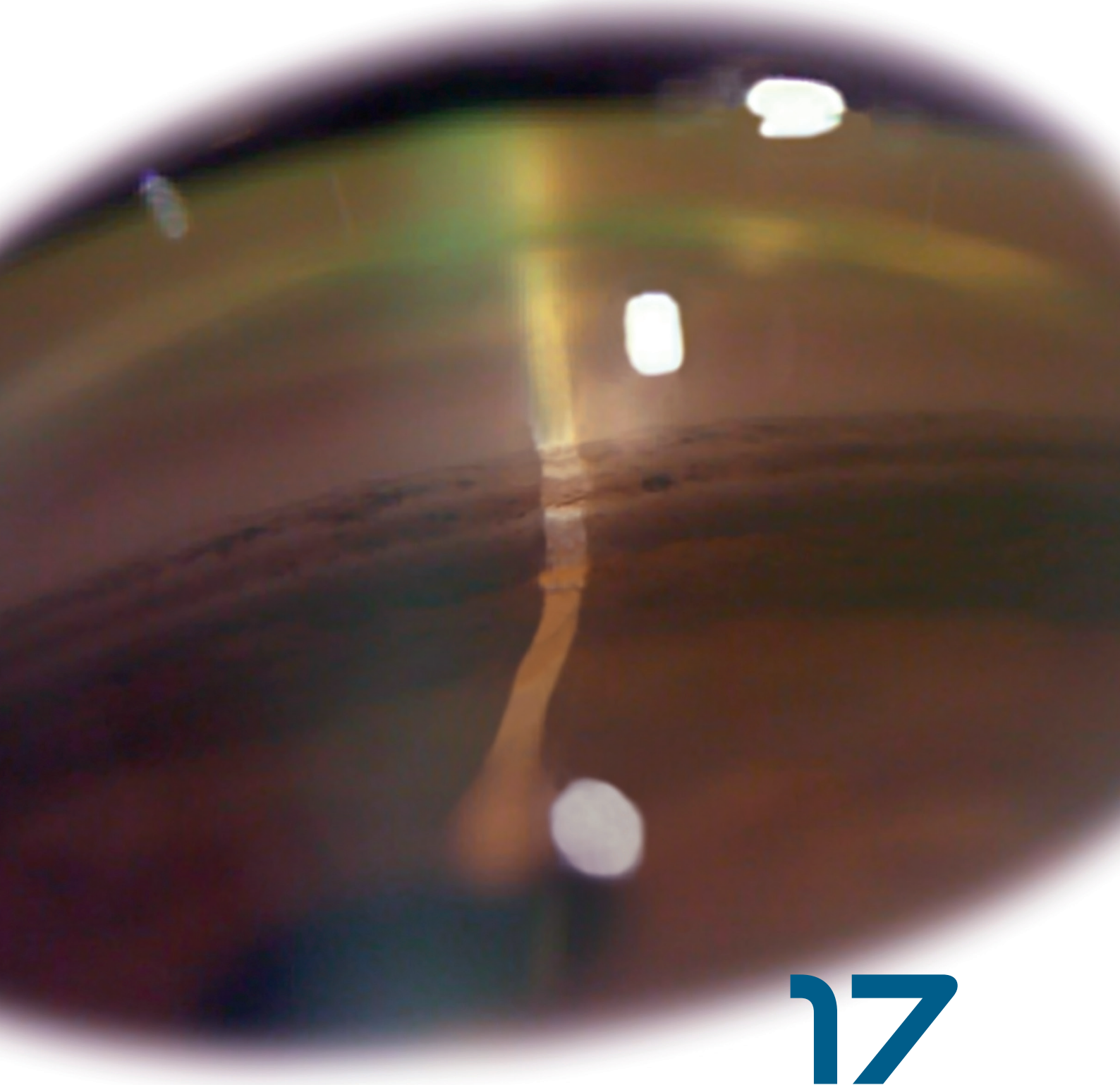
Vault:

Distancia entre la cara posterior de la lente intraocular fáquica y la cara anterior del cristalino.

Yatrogénico:

Relativo a los efectos nocivos producidos por la actuación médica.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



17

**ÍNDICE DE ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

17. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A

ACD: Profundidad de la cámara anterior. Acrónimo en inglés de *anterior chamber depth*

ACR: Arteria central de la retina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ALT: Trabeculoplastia con láser argón

ANR: Anillo neurorretiniano

ARN: Ácido ribonucleico

ATP: Adenosín trifosfato

AV: Agudeza visual

AVcc: Agudeza visual de lejos con corrección

AVsc: Agudeza visual de lejos sin corrección

B

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro. Acrónimo en inglés de *Bra-
in-Derived Neurotrophic Factor*

BSS: Solución salina balanceada

C

CA: Cámara anterior

CAP: Cierre angular primario

CCC: Capsulorrexis circular continua

CCCP: Carbonilcianuro-m-clorofenilhidrazona

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

CGR: Células ganglionares de la retina

CIT: Contacto iridotrabecular

CLR: Distancia virtual entre el punto máximo de la cara anterior del cristalino y la línea que une ambos ángulos iridocorneales opuestos. Acrónimo en inglés de *Crystalline lens rise*

CoQ10: Coencima Q10

CV: Campo visual

D

D: Dioptrías

dB: Decibelios

DE: Desviación estándar

DHE: Dihidroetidio

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

DM: Desviación media

E

ECD: Densidad de células endoteliales centrales.

EE: Equivalente esférico

EGS: Sociedad Europea de Glaucoma

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ERO: Especies reactivas del oxígeno

E/P: Índice excavación/papila

F

FDA: Agencia americana de medicamentos y alimentos. Acrónimo en inglés de *Food and Drug Administration*

FIO: Fundación de Investigación Oftalmológica

FLACS: Cirugía de catarata asistida por láser de femtosegundo. Acrónimo en inglés de *Femtosecond laser-assisted catarat surgery*

G

GCP: Glaucoma congénito primario

GPA: Análisis de progresión guiada. Acrónimo en inglés de *Guided Progression Analysis*

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GPAC: Glaucoma primario de ángulo cerrado

H

HEMA: Hidroxi-etil-metacrilato

HRT: Tomografía retiniana de Heidelberg

HTO: Hipertensión ocular

HO-1: Hemo-oxigenasa 1

I

ICE: Iridocorneoendotelial.

ICL: Lente de colámero implantable. Acrónimo en inglés de *Implantable Collamer lens*

IOFV: Instituto Oftalmológico Fernández-Vega

IUFV: Instituto Universitario Fernández-Vega

L

LED: Diodos emisores de luz. Acrónimo en inglés de *Light-Emitting Diodes*

LIO: Lente intraocular

M

M: Media

mmHg: Milímetros de mercurio

MT: Malla trabecular

N

Nd:YAG: Granate de Itrio y aluminio dopado con impurezas de Neodimio.

Acrónimo en inglés de *Neodymium-doped yttrium aluminium garnet*

NO: Óxido nítrico

NOG: Neuropatía óptica glaucomatosa

O

OCP: Opacidad de la cápsula posterior

OCT: Tomografía de coherencia óptica

P

PBS: Solución salina tamponada. Acrónimo en inglés de *phosphate-buffered saline*

PIO: Presión intraocular

PMMA: Polimetilmetacrilato

R

REDD1: Proteína regulada en desarrollo y respuesta a daño de ADN. Acrónimo en inglés de “*Protein regulated in development and DNA damage response 1*”

S

SAP: Sinequias periféricas anteriores

SBF: Suero bovino fetal

SC: Sensibilidad al contraste

SCAP: Sospecha de cierre angular primario

SITA: Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos, acrónimo en inglés de *Swedish Interactive Threshold Algorithm*

SLT: Trabeculoplastia láser selectiva

T

TA: Tensión arterial

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral-alfa. Acrónimo en inglés de *tumor necrosis factor-alpha*

U

UV: Ultravioleta

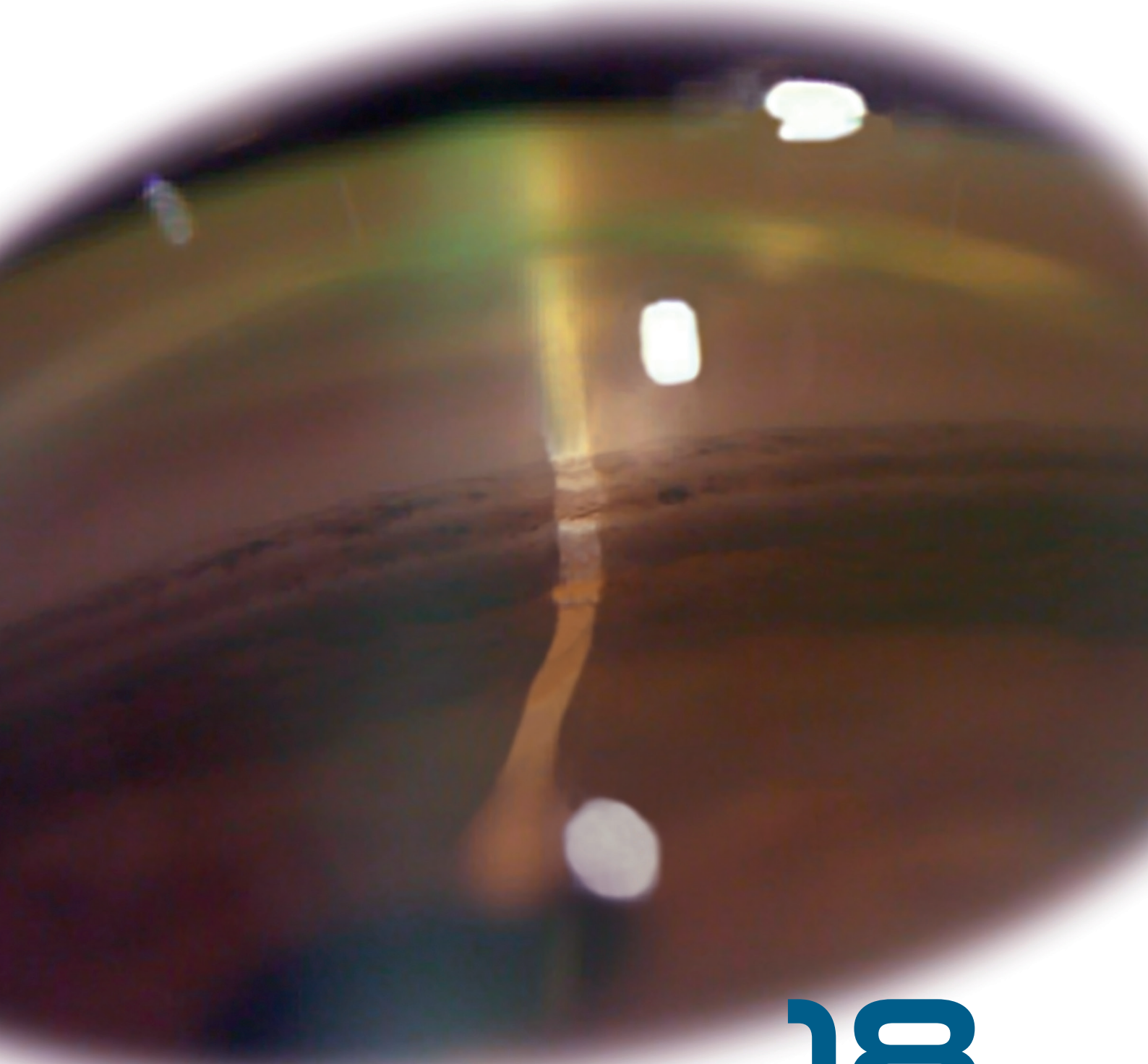
V

VFI: Índice del campo visual, acrónimo en inglés de *Visual Field Index*

Z

ZO-1: Zónula occludens

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



18

**ÍNDICE DE FIGURAS
Y TABLAS**

18. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1: Campo visual que muestra un daño glaucomatoso severo.

Figura 2: Alteración papilar en paciente con glaucoma.

Figura 3: Gráficos y tablas de los valores de CFNR obtenidas mediante OCT Optovue.

Figura 4: Posibles vías de drenaje del humor acuoso.

Figura 5: Análisis de progresión con GPA (Software de progresión campimétrica del perímetro Humphrey) que en este caso muestra una tasa de progresión moderada.

Figura 6: Síndrome pseudoexfoliación, depósitos de proteínas en este caso sobre la superficie anterior del cristalino.

Figura 7.1 y 7.2: Cámara anterior estrecha.

Figura 8: Análisis del ángulo iridocorneal obtenido con OCT de segmento anterior Casia2 (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan).

Figura 9: Índices de fiabilidad y sensibilidad en campo visual 24-2.

Figura 10: Imagen de OCT Cirrus (Carl Zeiss, Jena, Alemania), donde se puede apreciar un adelgazamiento superior de la CFNR.

Figura 11: Imágenes obtenidas con HRT-III, de un paciente sano.

Figura 12: Imágenes obtenidas con HRT-III, de un paciente con neuropatía óptica glaucomatosa.

Figura 13: Láser pulsado de Neodimio-YAG. Trabeculoplastia selectiva láser (SLT).

Figura 14: Imagen obtenida con OCT de segmento anterior Casia2 (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan) tras EPNP.

Figura 15: Espectro de luz.

Figura 16: Tomada del artículo: Mainster MA, Turner PL. Blue-blocking IOLs decrease photoreception without providing significant photoprotection. *Surv Ophthalmol.* 2010 May-Jun; 55(3): 272-89.

Figura 17: Evolución de los últimos modelos de ICL.

Figura 18: Implante de ICL.

Figura 19: Imagen obtenida con OCT de segmento anterior Casia (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan) posterior al implante de una lente fáquica de apoyo en surco ciliar (ICL).

Figura 20: Imagen obtenida con OCT de segmento anterior Casia (Tomey technology and visión, Aichi-ken, Japan) posterior al implante de una lente fáquica de fijación iridiana.

Figura 21: Proporción acumulada de ojos con una agudeza visual de lejos sin corrección (AVsc) y con la mejor corrección (AVcc) para los grupos de LIO monofocal y multifocal a los 6 meses tras la cirugía.

Figura 22: Refracción esfero equivalente postoperatoria (D) para el grupo monofocal y multifocal a los 6 meses tras la cirugía.

Figura 23: Porcentaje de ojos que requieren tratamiento hipotensor tras la cirugía. Notar que todos los ojos pertenecen al grupo de LIO monofocal.

Figura 24: Cambio en la presión intraocular (mmHg) para el grupo monofocal y multifocal a los 6 meses tras la cirugía.

Figura 25: Cambio en la presión intraocular (mmHg) versus la profundidad de la cámara anterior para el grupo monofocal y trifocal a los 6 meses tras la cirugía. Las líneas continua y discontinua representan el mejor ajuste lineal para el grupo monofocal y trifocal, respectivamente (las ecuaciones de ajuste y el valor de R^2 están mostrados en la gráfica).

Figura 26: Tomografía de coherencia anterior del mismo ojo antes (arriba) y a los 6 meses de la cirugía (abajo). Notar el cambio en la profundidad de la cámara anterior, antes (1,53 mm) y tras la cirugía (3,69 mm).

Figura 27: Disminución de la transmitancia del cristalino en ojos de más de 60 años²⁶⁶.

Figura 28: Variación de la transmitancia del cristalino en ojos de entre 40 y 59 años²⁶⁶.

Figura 29: Variación de la transmitancia del cristalino en ojos colaterales en función a la edad²⁶⁶.

Figura 30: Modelos de LIO implantadas en el estudio clasificadas en función a la aberración esférica y filtro.

Figura 31: LIO Acrysof® monobloque SA60AT.

Figura 32: LIO Acrysof® natural MN60AC.

Figura 33: LIO Acrysof® IQ SN60WF.

Figura 34: LIO Acrysof® IQ Toric SN6AT4-T5.

Figura 35: Distribución de las LIO implantadas en el estudio

Figura 36A, 36B: Variación de la PIO postoperatoria en función a la PIO intraoperatoria. 36A, en mm Hg y 36B en porcentaje.

Figura 37A, 37B, 37C, 37D: Variación de la DM del CV. 37A en función al tipo de LIO, 37B en función a la gravedad del glaucoma. Variación del VFI del CV 37C en función al tipo de LIO, 37D en función a la gravedad del glaucoma.

Figura 38A, 38B, 38C, 38D, 38E: Variación de la CFNR en función de tipo de LIO y gravedad de glaucoma, 38A en la muestra total, 38B en el grupo de LIO filtro UV+azul, 38C en el grupo leves, 38D en el grupo de glaucomas moderados, 38E en el grupo de glaucomas avanzados.

Figura 39: Medida experimental de la transmitancia espectral para 3 LIO con filtro UV+azul de diferente potencia (SN60WF) y una LIO sin filtro (ZCBOO)³⁰¹.

Figura 40: Modelos de LIO implantadas en el estudio clasificadas en función al diseño óptico de la LIO.

Figura 41: LIO Acrysof® IQ SN6AD1.

Figura 42: LIO Acrysof® IQ SND1T5.

Figura 43: Distribución de las LIO implantadas en el estudio.

Figura 44A, 44B, 44C, 44D: Variación de la DM del CV. 44A en función al tipo de LIO, 44B en función a la gravedad del glaucoma. Variación del VFI del CV. 44C en función al tipo de LIO, 44D en función a la gravedad del glaucoma.

Figuras 45A, 45B: Variación de la CFNR en función de tipo de LIO, 45A LIO monofocales, 45B LIO difractiva.

Figura 46: Incidencia de la radiación UV en las diferentes estructuras oculares. La córnea y el cristalino son las estructuras que más radiación UV absorben. Modificado de Sliney (2002)¹¹⁷.

Figura 47: Absorción diferenciada de la radiación electromagnética con el envejecimiento. El cristalino es más transparente a la radiación de longitud de onda corta, UV y azul, durante la primera década de vida, permitiendo el paso de longitudes de onda de hasta 320 nm, que inciden en la retina. Con el envejecimiento la capacidad de transmisión de la luz del cristalino va se reduciendo progresivamente y de este modo la cantidad de luz que llega hasta la retina. Modificado de Sliney (2002)¹¹⁷.

Figura 48: Diseño experimental del modelo *in vitro* utilizado.

A) Representación gráfica del procedimiento experimental, donde se muestra la colocación de la iluminación LED, las LIO y las muestras celulares.

B) Imágenes de microscopia de contraste de fases de células ARPE-19 control, mantenidas en oscuridad (izquierda) y, células tras la exposición a luz azul

(470 nm, 400 lux, 17 w/m²) que muestran la pérdida celular producida por la luz (derecha).

- C) Ejemplo del espectro de emisión de bombillas tipo LED blanca con recubrimiento de fósforo, donde se observa un pico máximo de emisión en el espectro del azul.

Figura 49:

- A) Espectro de absorción (azul) y emisión (rojo) de la luz del filtro luminiscente FV100. Este filtro absorbe el 85% de la luz a 390 nm y posteriormente tiene otro pico de absorción menor del 35% al 550 nm. La luz absorbida se transforma, emitiendo luz con un pico de emisión a 630 nm.
- B) Gráfico de la transmitancia del filtro FV100. El filtro permite el paso del 10 % de luz de longitud de onda a 390 nm e incrementa su transmitancia hasta el 84,36% a los 440 nm. Presenta un segundo pico donde se reduce la transmitancia a valores del 57,19% a 550 nm. A partir de los 600 nm presenta valores de transmitancia por encima del 90%.

Figura 50: Medida de la transmitancia.

- A) Representación gráfica global de la transmitancia para el total de las LIO analizadas donde se observan diferencias en el patrón de paso de la luz a través de las LIO.
- B) Gráfica de la transmitancia de los modelos de LIO fáquicas con filtro UV.
- C) Representación de la transmisión de la luz en los modelos de LIO pseudofáquicas de Abbott con filtro UV.
- D) Gráfica de la transmitancia de los modelos de LIO pseudofáquicas de Zeiss con filtro UV.
- E) Transmisión de la luz de las LIO pseudofáquicas de Alcon con filtro UV+azul.
- F) Representación gráfica de la transmitancia de la LIO pseudofáquica de PhysiOL con filtro UV+azul.

Figura 51: Viabilidad con el uso de LIO pseudofáquicas. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz blanca (1000 lux, 9,6 w/m²) (A) o luz azul (470 nm, 400 lux, 17 w/m²) (B) tipo LED, por un periodo de 48- 36 horas respectivamente, con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas del uso de LIO frente a la exposición a la luz blanca (A) y a la luz azul (B), * p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,0005, **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media ± EEM, donde N=9.

Figura 52: Interacción de la luz, LIO y ERO. Las células ARPE-19 expuestas a la luz azul no redujeron sus niveles de ERO por el uso de LIO. Únicamente el modelo Tecnis Symphony mostró niveles de ERO reducidos en comparación a las células expuestas exclusivamente a la luz. Escala 50 μm .

Figura 53: Preservación del potencial de membrana mitocondrial con el uso de LIO. El análisis del estado del potencial de membrana mitocondrial con el colorante JC-1 mostró el efecto nocivo que ejerce la luz de 470 nm sobre las células ARPE-19. El uso de LIO redujo, de manera generalizada, la alteración del potencial de membrana mitocondrial.

Figura 54: Alteración de la expresión de NF κ B. La luz azul produjo un incremento en la expresión de NF κ B (verde) con respecto a las células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad. La localización de NF κ B fue citoplasmática siendo mayoritariamente observada alrededor de los núcleos (azul, DAPI). El uso de LIO redujo la expresión de NF κ B en todas las LIO estudiadas, aunque su intensidad difería según el modelo de LIO utilizado. Escala 50 μm .

Figura 55: Modificación de la expresión de proteínas relacionadas con el daño oxidativo. Inmunofluorescencia de HO-1 (verde) en células ARPE-19, en oscuridad (control) o tras 36 horas de exposición a luz de 470 nm con o sin uso de LIO. La luz provocó un incremento en la expresión de HO-1 variable. El uso de LIO redujo en algunos casos la intensidad de la expresión sin llegar a los niveles basales detectados en las células control. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm .

Figura 56: Conservación de la estructura celular con el uso de LIO. Inmunofluorescencia de ZO-1 (rojo) para las uniones estrechas intercelulares de las células ARPE-19. La exposición a luz azul (470 nm, 400 lux, 18 w/m^2) produjo una pérdida de ZO-1. La integridad de las uniones estrechas se vio favorecida dependiendo del modelo de LIO empleada. Escala 50 μm .

Figura 57: Viabilidad celular con el uso de LIO fáquicas. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz azul (470 nm, 400 lux, 17 w/m^2) durante 36 horas con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados no mostró diferencias significativas del uso de LIO fáquicas frente a la luz azul, **** $p < 0,0001$. Los resultados se expresan como el valor de la media \pm EEM, donde $N=10$.

Figura 58: Producción de ERO. El uso de las LIO fáquicas, Visian ICL y Artisan, no contrarrestaron el incremento de ERO provocado por la exposición a

la luz azul, pudiéndose observar el marcaje nuclear con DHE en diversas células. Escala 50 μm .

Figura 59: El uso de LIO fáquicas no reduce la alteración del potencial de membrana mitocondrial producido por la luz azul. El marcaje con el colorante JC-1 mostró un incremento de la despolarización de la membrana mitocondrial que no fue reducido con el empleo de la LIO Visian ICL ni con la LIO Artisan.

Figura 60: Modificación de la expresión de NFkB. La luz azul produjo un incremento en la expresión de NFkB (verde) con respecto a las células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad que las LIO Visian ICL y Artisan no contrarrestaron. Los núcleos fueron marcados con DAPI (azul). Escala 50 μm .

Figura 61: Cambios en la expresión de HO-1. El uso de LIO fáquicas no redujo la expresión incrementada por la exposición a luz azul. Los núcleos celulares fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm .

Figura 62: Mantenimiento de la integridad de la estructura celular. El marcaje con ZO-1 pone de manifiesto el efecto nocivo de la luz azul sobre las uniones intercelulares, observándose una reducción en aquellas muestras expuestas a la luz. El uso de las Visian ICL y Artisan no mostró un efecto beneficioso. Escala 50 μm .

Figura 63: Cuantificación de la viabilidad celular tras la exposición a luz UV. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz UV (390 nm, 0,4 W/m²) durante 12 horas con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas con el uso de LIO pseudofáquicas frente a la luz azul, * p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,0005, **** p<0,0001. Los resultados se expresan como el valor de la media \pm EEM, donde N=8.

Figura 64: Detección de ERO. El uso de las LIO pseudofáquicas, redujo los niveles ERO producidos por la exposición a la luz UV. Escala 50 μm .

Figura 65: Mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial con el uso de LIO pseudofáquicas y exposición a luz UV. El análisis con JC-1 mostró el efecto nocivo que ejerce la luz de 390 nm sobre las células ARPE-19, reduciendo la polarización de la membrana. El uso de LIO redujo, de manera generalizada, la alteración del potencial de membrana mitocondrial.

Figura 66: Cambios en la expresión de NFkB. La luz UV produjo un incremento en la expresión de NFkB (verde) con respecto a las células ARPE-19 mantenidas en condiciones de oscuridad que las LIO pseudofáquicas redujeron ligeramente. Los núcleos fueron marcados con DAPI (azul). Escala 50 μm .

- Figura 67:** Cambios en la expresión de HO-1. El uso de LIO pseudofáquicas no redujo la expresión incrementada por la exposición a luz UV. Los núcleos celulares fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm .
- Figura 68:** Integridad de la estructura celular. El marcaje con ZO-1 puso de manifiesto el efecto nocivo de la luz de 390 nm sobre las uniones estrechas, observándose una reducción en aquellas muestras expuestas directamente a la luz. El uso de las LIO mostró un efecto beneficioso generalizado, aunque variable entre los diversos modelos. Escala 50 μm .
- Figura 69:** Cuantificación de la viabilidad celular tras la exposición a luz UV. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz UV (390 nm, 0,4 W/m²) durante 12 horas con o sin LIO. Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró diferencias significativas con el uso de LIO fáquicas frente a la luz UV, **** $p < 0,0001$. Los resultados se expresan como el valor de la media \pm EEM, donde N=14.
- Figura 70:** Detección de la producción de ERO. El uso de las LIO Visian ICL y Artisan redujo el incremento producido por la luz UV de 390 nm.
- Figura 71:** Potencial de membrana mitocondrial. La luz de 390 nm alteró notablemente el potencial de membrana. El uso de las LIO fáquicas no contrarrestó la despolarización (verde) observada, pero sí preservó los niveles de polarización (rojo) que la luz UV redujo.
- Figura 72:** Expresión de NF κ B tras exposición a luz UV. La luz de 390 nm provocó el incremento de NF κ B en las células ARPE-19 expuestas directamente a la luz. El uso de las LIO fáquicas redujo ligeramente su expresión. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm .
- Figura 73:** Alteración en la expresión de HO-1. La luz UV incrementó sustancialmente los niveles de HO-1 en las células ARPE-19. El empleo de las LIO Visian ICL y Artisan no tuvieron efecto significativo en su reducción. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala 50 μm .
- Figura 74:** Conservación de las uniones estrechas. La luz de 390 nm fragmentó las uniones intercelulares de las células. El uso de las LIO fáquicas contrarrestó notablemente el efecto nocivo de la luz. Escala 50 μm .
- Figura 75:** Cuantificación de la viabilidad celular tras la exposición a luz UV. Las células ARPE-19 fueron expuestas a oscuridad y luz UV (390 nm, 0,4 W/m²) durante 12 horas con o sin filtro luminiscente y/o CCCP (5 μM). Al finalizar el tiempo de exposición, las células viables fueron cuantificadas con WST-1. El análisis estadístico t de Student de datos no pareados mostró

diferencias significativas con el uso del filtro FV100 frente a la luz UV. El empleo del filtro además redujo de manera significativa la muerte producida por acción del CCCP. **** $p < 0,0001$. Los resultados se expresan como el valor de la media \pm EEM, donde $N=8$.

Figura 76: Alteración en la producción de ERO. El filtro luminiscente FV100 reduce el incremento de ERO inducida por la luz UV. Además, es capaz de reducir el efecto nocivo añadido que presenta el CCCP ($5\mu\text{M}$), reduciendo los niveles de manera llamativa. Escala $50\ \mu\text{m}$.

Figura 77: Mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial. El uso del colorante JC-1 mostró una pérdida de la polarización junto con un incremento de la despolarización de la membrana en aquellas células expuestas directamente a la luz UV. La despolarización resultó aún mayor en el caso de las células alteradas con CCCP ($5\mu\text{M}$). El uso del filtro FV100 en ambos casos redujo los efectos nocivos y mantuvo mejores niveles de polarización. Escala $50\ \mu\text{m}$.

Figura 78: Niveles de expresión de NF κ B. La luz UV (390nm) y/o el CCCP ($5\mu\text{M}$) incrementaron la expresión de los niveles de NF κ B. El uso del filtro FV100 redujo en ambos casos su expresión. Núcleos marcados con DAPI. Escala $50\ \mu\text{m}$

Figura 79: Expresión de HO-1. La luz UV (390nm) y/o el CCCP ($5\mu\text{M}$) incrementaron la expresión de HO-1. El uso del filtro FV100 redujo considerablemente el efecto sobre HO-1 en condiciones de exposición únicamente a luz UV o en combinación con CCCP. Los núcleos fueron marcados con DAPI. Escala $50\ \mu\text{m}$.

Figura 80: Mantenimiento de la integridad intercelular. La luz UV rompe las uniones intercelulares marcadas con ZO-1. Este daño fue mayor en el caso de células tratadas con CCCP ($5\mu\text{M}$). El empleo del filtro FV100 redujo el daño, pudiéndose observar una integridad de las estructuras intercelulares en ambos casos. Escala $50\ \mu\text{m}$.

Tablas

Tabla 1: Clasificación de los glaucomas (resumen)

Tabla 2: Clasificación de Hodapp del daño glaucomatoso basada en la perimetría.

Tabla 3: Características detalladas de los pacientes antes de la cirugía.

Tabla 4: Características de las LIO intraoculares del estudio.

- Tabla 5:** Características clínicas de los pacientes/ojos en el momento del diagnóstico de glaucoma, tanto en la muestra global como por subgrupos clasificados en función del tipo de LIO.
- Tabla 6:** Características clínicas y demográficas de la muestra total y de los dos subgrupos de LIO analizados, en la visita previa a la cirugía de catarata.
- Tabla 7:** Características clínicas y demográficas de los subgrupos de glaucoma analizados, en la visita previa a la cirugía de catarata.
- Tabla 8:** Datos intraoperatorios de la muestra total y de los dos subgrupos de LIO analizados.
- Tabla 9:** Datos intraoperatorios de los subgrupos de gravedad de glaucoma analizados.
- Tabla 10:** Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos grupos de LIO estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.).
- Tabla 11:** Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos subgrupos de glaucoma estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.).
- Tabla 12:** Tasas de progresión de DM entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio.
- Tabla 13:** Tasas de progresión de VFI entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los subgrupos analizados en el estudio.
- Tabla 14:** Resultados de la revisión retrospectiva de historias clínicas para identificar el valor de la relación diámetro excavación/diámetro papila óptica (E/P).
- Tabla 15:** Características de las LIO implantadas en el estudio.
- Tabla 16:** Características clínicas de los pacientes/ojos en el momento del diagnóstico de glaucoma, tanto en la muestra global como por subgrupos clasificados en función del tipo de LIO.
- Tabla 17:** Características clínicas y demográficas de la muestra total y de los dos grupos de LIO analizados, en la visita previa a la cirugía de catarata.
- Tabla 18:** Características clínicas y demográficas de los subgrupos de glaucoma analizados, en el momento de la cirugía de catarata.
- Tabla 19:** Datos intraoperatorios de los dos grupos de LIO analizados.
- Tabla 20:** Datos intraoperatorios de los grupos de gravedad de glaucoma analizados.

Tabla 21: Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos grupos de LIO estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.).

Tabla 22: Comparación de los resultados obtenidos tras el seguimiento postoperatorio (Postop.) en los distintos subgrupos de glaucoma estudiados, con respecto al preoperatorio (Preop.).

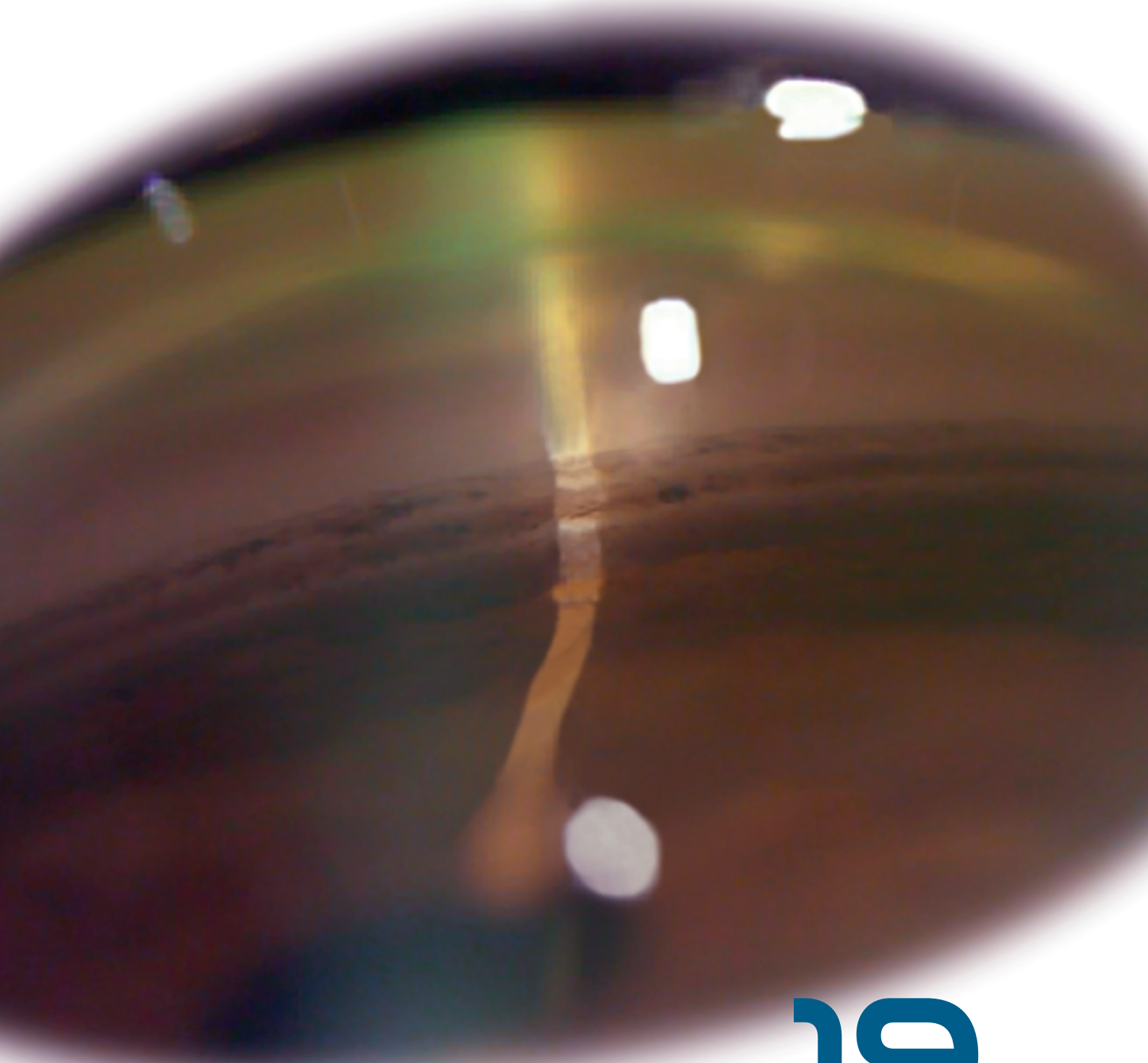
Tabla 23: Tasas de progresión de DM entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los grupos analizados en el estudio.

Tabla 24: Tasas de progresión de VFI entre las diversas visitas de análisis, en la muestra global y todos los grupos analizados en el estudio.

Tabla 25: Resultados de la revisión retrospectiva de historias clínicas para identificar el valor de la relación diámetro excavación/diámetro papila óptica (E/P), en la muestra global.

Tabla 26: Resumen de las características de las LIO empleadas en el estudio.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



19

DIVULGACIÓN
CIENTÍFICA

19. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

19.1. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

1. *García B, Merayo-Llodes J, Rodríguez D, Alcalde I, García-Sáez O, Alfonso JF, Baamonde B, **Fernández-Vega Cueto A**, Vázquez F, Quirós LM.* Different Use of Cell Surface Glycosaminoglycans As Adherence Receptors to Corneal Cells by Gram Positive and Gram Negative Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016 Nov 30; 6:173.
2. *Rodríguez-Uña I, Rodríguez-Calvo PP, Fernández-Vega Cueto L, Lisa C, **Fernández-Vega Cueto A**, Alfonso JF.* Study of intraocular pressure after implantation of a posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lens with central hole. *J Refract Surg.* 2017 Apr 1; 33(4):244-249.
3. *Lisa C, Zaldívar R, **Fernández-Vega Cueto A**, Sánchez-Ávila RM, Madrid-Costa D, Alfonso JF.* Clinical outcomes of sequential intrastromal corneal ring segments and an extended range of vision intraocular lens implantation in patients with keratoconus and cataract. *J Ophthalmol.* 2018; 19; 2018:8328134.
4. *Sánchez-Ávila RM, Merayo-Llodes J, Fernández ML, Rodríguez-Gutiérrez LA, Rodríguez-Calvo PP, **Fernández-Vega Cueto A**, Muruzabal F, Orive G, Anitua E.* Plasma Rich in Growth Factors eye drops to treat secondary Ocular Surface Disorders in patients with glaucoma. *Int Med Case Rep J.* 2018 May 1; 11:97-103.
5. *Menéndez-Velázquez A, Núñez-Álvarez C, Del Olmo-Aguado S, Merayo-Llodes J, **Fernández-Vega Cueto A**, Osborne NN.* Potential application of photoluminescent filters for use in ophthalmology. *Optical Materials.* 2018 July 25; 86:505-511.
6. *Rodríguez-Menéndez S, García M, Fernández B, Álvarez L, **Fernández-Vega Cueto A**, Coca-Prados M, Pereiro R, González-Iglesias H.* The zinc-metallothionein redox system reduces oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *Nutrients.* 2018 Dec 2; 10(12).

7. Canut MI, Cobián R, **Fernández-Vega Cueto A**, Julio G, Barraquer RI. Long-term follow-up of partial bleb excision in late-onset bleb-related complications by a single surgeon using conjunctival advancement. *J Glaucoma*. 2019 Jun; 28(6):546-549.
8. Fernández-Vega B, García M, Álvarez L, González-Fernández A, Artime E, **Fernández-Vega Cueto A**, Cobo T, Coca-Prados M, Vega JA, González-Iglesias H. 1. The association study of lipid metabolism gene polymorphisms with AMD identifies a protective role for APOE-E2 allele in the wet form in a Northern Spanish population. *Acta Ophthalmologica*. 2019 Sept. Aceptado. doi:10.1111/aos.14280.
9. Alfonso JF, **Fernández-Vega Cueto A**, Alfonso B, Rodríguez-Uña I, Montes-Micó R. Visual and refractive outcomes in hyperopic pseudophakic patients implanted with a trifocal intraocular lens. *Clinical Ophthalmology*. En revisión.
10. **Fernández-Vega Cueto A**, Álvarez L, García M, Artime E, Rodríguez-Uña I, Alfonso JF, Coca-Prados M, González-Iglesias H. Systemic molecular changes identify immune response-related proteins altered in the glaucoma mouse model DBA/2J. *Experimental Eye Research*. En revisión.
11. **Fernández-Vega Cueto A**, Del Olmo-Aguado S, García-Pérez E, Rodríguez-Uña I, Mar S, Alfonso JF, Merayo-Llodes J. Neuroprotector role of intraocular lenses under artificial light conditions. *Translational Vision Science and Technology*. En revisión.
12. **Fernández-Vega Cueto A**, Rodríguez-Uña I, Rodríguez-Calvo PP, Alfonso JF. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in shallow anterior chamber cases. *Ophthalmic Research*. En revision.

19.2. LIBROS/ CAPÍTULOS DE LIBROS

1. Canut MI, Rebolleda G, **Fernández-Vega Cueto A**, Mármol M. Libro Defectos campimétricos no glaucomatosos. Barcelona: Glosa, 2018.
2. Merayo-Llodes J, **Fernández-Vega Cueto A**. Heridas químicas. *Traumatología ocular*. Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2018: 467-476.
3. Llovet A, **Fernández-Vega Cueto A**. Conceptos generales: definición, clasificación. *Cirugía de la hipermetropía*. Monografía de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva. 2019: 21-26.

4. **Fernández-Vega Cueto A**, Martínez-Carneros A. Indicaciones de las lentes intraoculares tóricas. Iniciación con lentes intraoculares tóricas. Monografía de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva Formación. 2019: 25-38.

19.3. COMUNICACIONES ORALES EN CONGRESOS

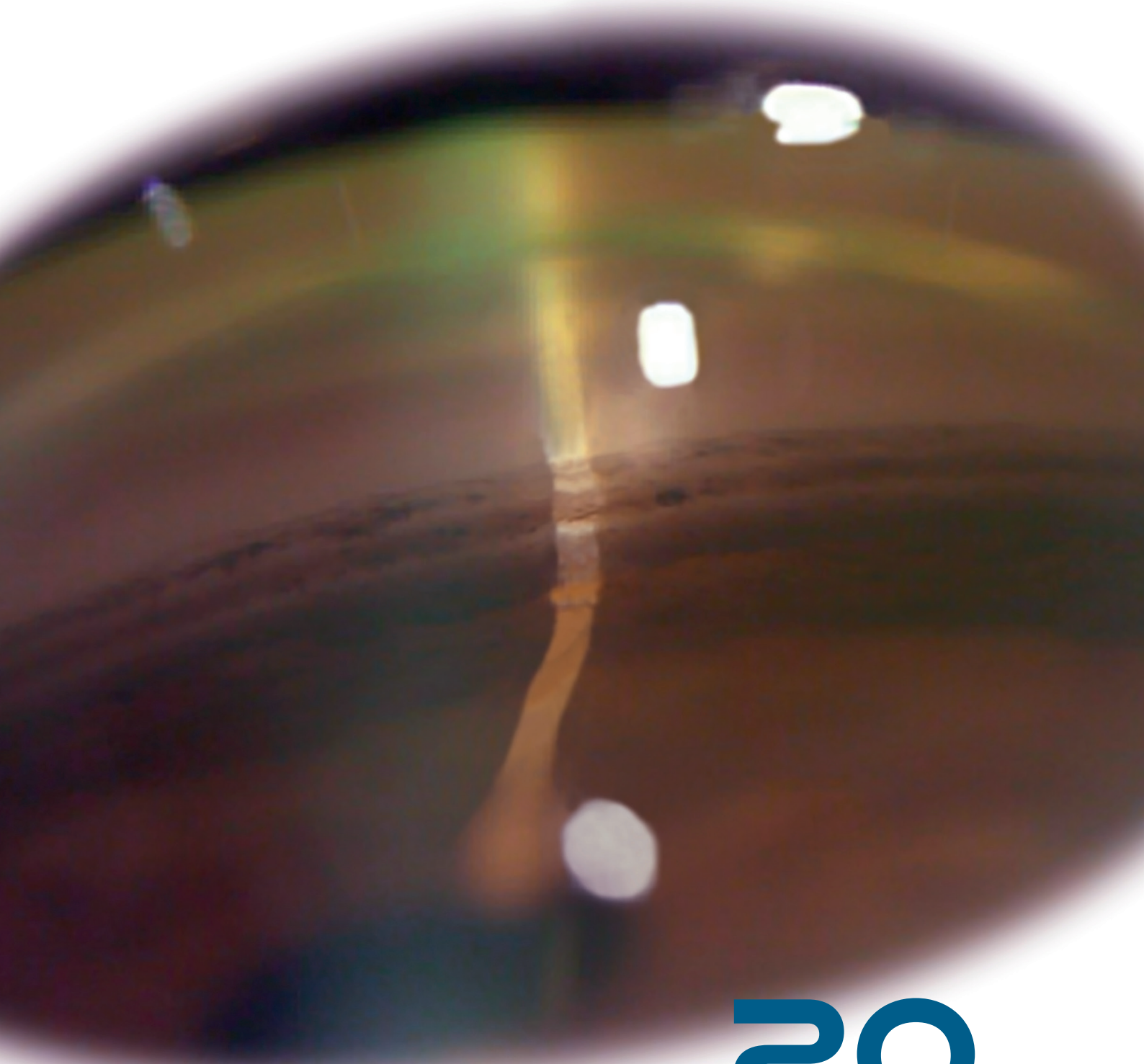
1. Resultados morfológicos y funcionales de las lentes de colámero en pacientes entre 40 y 50 años. **Fernández-Vega Cueto A**, Alfonso JF. Sociedad Española de Oftalmología. Septiembre 2016, Málaga.
2. Lentes trifocales vs lentes de foco elongado. Resultados visuales y refractivos. **Fernández-Vega Cueto A**, Fernández-Vega L, Alfonso JF. Sociedad Española de Oftalmología (AJOE). Septiembre 2016, Málaga.
3. Lentes intraoculares: material, diseño e indicaciones. **Fernández-Vega Cueto A**, Alfonso JF. Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva Formación. Enero 2017, Toledo.
4. Femtofacó en cámara anterior estrecha. **Fernández-Vega Cueto A**, Fernández-Vega L, Alfonso JF. Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva. Mayo 2017, Oviedo.
5. Óptica y diseño de las lentes intraoculares/ Tipos de LIO más allá de la monofocal. **Fernández-Vega Cueto A**, Alfonso JF. Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva Formación. Enero 2018, Toledo.
6. Resultados a largo plazo de la trabeculectomía de rescate tras fracaso de la cirugía filtrante previa. Rodríguez-Uña I, **Fernández-Vega Cueto A**, King A. Sociedad Española de Glaucoma. Marzo 2018, Bilbao.
7. Lo peor del año: Cómo afrontar el nanofthalmos. **Fernández-Vega Cueto A**, Canut MI, Nadal J. Sociedad Española de Glaucoma. Marzo 2018, Bilbao.
8. Pros and cons of ICL. **Fernández-Vega Cueto A**. 3rd European Meeting of Young Ophthalmologists. Julio 2018, Cracovia.
9. Eficacia y seguridad de la lensectomía asistida por láser femtosegundo en casos con cámara anterior estrecha. **Fernández-Vega Cueto A**, Alfonso JF, Rodríguez-Uña I. Sociedad Española de Oftalmología. Septiembre 2018, Granada.
10. Técnicas de fractura: divide y vencerás. **Fernández-Vega A**, Lorente R. Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva Formación. Enero 2019, Toledo.

19.4. PANELES EN CONGRESOS

1. Control tensional tras la resección parcial de la ampolla de filtración en ampollas fistulizadas y/o avasculares. **Fernández-Vega Cueto A**, *Canut MI*. Sociedad Española de Oftalmología. Septiembre 2016, Málaga.
2. Desprendimiento coroideo bilateral tras cirugía de cataratas asistida con láser de femtosegundos. **Fernández-Vega Cueto A**, *Kudsieh B, Álvarez de Toledo JP*. Societat Catalana d'Oftalmologia. Diciembre 2016, Barcelona.
3. Estudio sobre el control de la presión intraocular tras la resección parcial de ampollas de filtración disestésicas y/o fistulizadas. **Fernández-Vega Cueto A**, *Cobian R, Canut MI*. Sociedad Española de Glaucoma. Marzo 2017, Valencia.
4. Resultados tras trabeculoplastia selectiva laser: nuestra experiencia. *Llovet A, Fernández-Vega Cueto A, Ruiz Tolosa F*. Sociedad Española de Glaucoma. Marzo 2017, Valencia.
5. Miopización de paciente pseudofáquico por desplazamiento anterior de lente intraocular en cuadro de un síndrome de pseudo glaucoma maligno. *Jurado N, Rodríguez-Uña I, Fernández-Vega Cueto A, Alfonso JF*. Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva. Mayo 2017, Oviedo
6. Conjunctival coating for treating avascular and cystic blebs. Analysis using anterior segment optical coherence tomography. **Fernández-Vega Cueto A**, *Ruiz-Tolosa F*. European Society of Ophthalmology. Junio 2017, Barcelona.
7. Bilateral exudative choroidal detachment after femto-phaco-emulsification. **Fernández-Vega Cueto A**, *Álvarez de Toledo JP*. European Society of Ophthalmology. Junio 2017, Barcelona.
8. Study of intraocular pressure control after partial resection of polycystic and avascular filtering blebs. **Fernández-Vega Cueto A**, *Cobian R, Canut MI*. World Glaucoma Congress. Julio 2017, Helsinki.
9. Conjunctival coating for avascular and polycystic filtering blebs. Analysis using anterior segment optical coherence tomography. **Fernández-Vega Cueto A**, *Ruiz Tolosa F*. World Ophthalmology Congress. Junio 2018, Barcelona.
10. Conjunctival and scleral covering surgery for implant XEN exposure. *Torres B, Fernández-Vega Cueto A*. World Ophthalmology Congress. Junio 2018, Barcelona.

11. Bilateral choroidal effusion after femto-faco-emulsification. **Fernández-Vega Cueto A**. 3rd European Meeting of Young Ophthalmologists. Premio al mejor panel del congreso. Julio 2018, Cracovia.
12. Protective role of intraocular lenses under led illumination. *Rodríguez-Uña I, **Fernández-Vega Cueto A**, Del Olmo-Aguado, S, Merayo-Lloves J*. ARVO Annual Meeting. Mayo 2019, Vancouver.
13. Papel protector de las lentes intraoculares bajo condiciones de luz artificial. **Fernández-Vega Cueto A**, *Del Olmo-Aguado S, García Pérez E, Rodríguez-Uña I, Mar S, Merayo-Lloves J*. Sociedad Española de Oftalmología. Premio al mejor panel del congreso. Septiembre 2019, Madrid.

GLAUCOMA:
NEUROPROTECCIÓN BASADA EN LENTES INTRAOCULARES



20
FINANCIACIÓN
DE LA TESIS

20. FINANCIACIÓN DE LA TESIS

TITULO DEL PROYECTO: Lentes oftálmicas con películas luminiscentes en la neuroprotección de superficie ocular, córnea y retina: la gafa terapéutica (EYECARELENS).

ENTIDAD FINANCIADORA: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. Retos-Colaboración del Programa Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación Orientada a los Retos de la Sociedad.

REFERENCIA: RTC-2016-4964-1.

TITULO DEL PROYECTO: Neuroprotección de las lentes intraoculares con filtro amarillo en la enfermedad del glaucoma.

ENTIDAD FINANCIADORA: Instituto de Desarrollo Económico del Principado de Asturias (IDEPA).

REFERENCIA: IDE/2017/000653.

