



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Original

Manejo de la ampolla isquémica hiperfiltrante: crosslinking mediante el uso de riboflavina y radiación ultravioleta versus deslizamiento conjuntival y autotrasplante de conjuntiva



N. Romanic Bubalo^{a,*}, J. Loscos Arenas^a, P. Romera Romero^a, A. Moll Udina^b,
S. Grixolli Mazzon^a y P. Díaz Aljaro^a

^a Departamento de Oftalmología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España

^b Departamento de Oftalmología, Institut Clínic d'Oftalmologia, Hospital Clínic y Provincial de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2019

Aceptado el 13 de octubre de 2019

On-line el 23 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Crosslinking ampolla conjuntival

Riboflavina

Ampolla isquémica

Deslizamiento conjuntival

Autotrasplante conjuntival

R E S U M E N

Introducción: En este estudio se compara y evalúa la seguridad y los resultados clínicos de 3 técnicas para el manejo de las ampollas isquémicas hiperfiltrantes en glaucoma: el crosslinking con riboflavina (CXL) respecto al deslizamiento y el autotrasplante conjuntival. **Métodos:** Se seleccionaron un total de 24 ojos de 18 pacientes con ampollas isquémicas intervenidos de cirugía filtrante de glaucoma entre 2012 y 2017. Fueron intervenidos de CXL mediante el uso de riboflavina (n = 4), autotrasplante conjuntival (n = 5) y deslizamiento conjuntival (n = 15). Se comparan los resultados de la presión intraocular (PIO) previa al procedimiento y a los 12 meses, así como de la agudeza visual y de la medicación antiglaucomatosa previa y a los 12 meses.

Resultados: Los 4 de la riboflavina pasaron de una PIO media previa de $12,11 \pm 3,14$ a una PIO al año de $12,32 \pm 5,29$ ($p = 0,655$). Los 5 ojos del autotrasplante de conjuntiva tuvieron una PIO previa media de $11,65 \pm 5,76$ y al año de $14,68 \pm 7,21$ ($p = 0,273$). Los 15 ojos tratados mediante deslizamiento conjuntival presentaron una PIO previa de $9,32 \pm 5,34$ y al año de $15,16 \pm 9,24$ ($p = 0,021$). No hubo efectos adversos ni complicaciones asociadas a ninguna de las 3 técnicas.

Conclusiones: El manejo de la ampolla isquémica hiperfiltrante resulta difícil. Los procedimientos quirúrgicos se asocian a incrementos tensionales y a necesidad de medicación, mientras que el CXL mediante el uso de riboflavina y radiación UV no parece tener un efecto sobre la revitalización de la ampolla.

© 2019 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nevenaromanic@gmail.com (N. Romanic Bubalo).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2019.10.003>

0365-6691/© 2019 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Management of the hyper-filtrating ischaemic bleb: crosslinking with riboflavin and UV radiation versus a conjunctival sliding flap and conjunctival autologous graft

A B S T R A C T

Keywords:

Collagen crosslinking
Riboflavin
Ischaemic bleb
Conjunctival sliding
Conjunctival autologous graft

Introduction: This article compares and evaluates the safety and clinical results of 3 techniques for the management of hyper-filtrating ischaemic bleb in glaucoma, such as collagen crosslinking (CXL) with riboflavin versus conjunctival sliding and conjunctival autologous graft.

Methods: A total of 24 eyes were selected from 18 patients with ischemic blebs that underwent filtering glaucoma surgery between 2012 and 2017 and subjected them to crosslinking using riboflavin (n=4), conjunctival autologous graft (n=5), and conjunctival sliding (n=15). The results of the intraocular pressure (IOP) prior to the procedure and at 12 months were compared, as well as visual acuity and previous anti-glaucoma medication at 12 months.

Results: The 4 eyes that underwent CXL, went from a previous mean IOP of 12.11 ± 3.14 to an IOP of 12.32 ± 5.29 at one year ($P=.655$). Five eyes were treated by conjunctival autologous graft, had a previous mean IOP of 11.65 ± 5.76 and an IOP at one year of 14.68 ± 7.21 ($P=.273$). Fifteen eyes subjected to conjunctival sliding had a previous IOP of 9.32 ± 5.34 and at one year it was 15.16 ± 9.24 ($P=.021$). There were no adverse effects or complications associated with any of the 3 techniques.

Conclusions: The management of the hyper-filtrating ischaemic bleb is difficult. Surgical procedures are associated with increased IOP and need for medication, while CXL using riboflavin and UV radiation does not seem to have an effect on the revitalisation of the bleb.

© 2019 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las ampollas isquémicas suponen un problema después de la cirugía filtrante del glaucoma, pues pueden resultar en hipotonía y mayor riesgo de endoftalmitis.

Dicha cirugía tiene por objetivo la creación de una fístula que permita drenar el humor acuoso de la cámara anterior al espacio subconjuntival. Independientemente de que pequeñas modificaciones de la técnica busquen potenciar la vía de drenaje uveoescleral, es deseable la formación de una ampolla conjuntival funcionante. En las ampollas conjuntivales tienen lugar fenómenos fibróticos activos durante el postoperatorio que pueden conducir al fracaso más o menos inmediato de la cirugía. Para evitarlo se utilizan citostáticos, sobre todo la mitomicina C y el 5-fluorouracilo, como terapia coadyuvante^{1,2}.

Existe una gran variedad en el efecto de los citostáticos: en algunos pacientes se obtiene una hiperrespuesta que comporta una ampolla conjuntival isquémica, de paredes finas con exceso de filtración, fenómenos de fuga tardía y una presión intraocular muy baja³. Esta presión intraocular tan baja puede conllevar potenciales complicaciones, como la maculopatía por hipotensión, y aumentar el riesgo de blebitis y endoftalmitis, con funestos resultados. La actitud en estos pacientes puede ser médica, quirúrgica o bien ambas. Al principio se suele optar por un manejo expectante, aumentando el seguimiento. Sin embargo, si el riesgo de infección es muy elevado o la hipotonía sintomática, se procede a la reparación de la ampolla avascular^{4,5}.

Existen varias técnicas, como la reparación mediante la resección del tejido isquémico con deslizamiento o el autotrasplante con conjuntiva sana. En algunos casos esta reparación puede comportar un fallo en la ampolla conjuntival secundario a la manipulación quirúrgica, con aumento de la presión intraocular y riesgo de progresión de la enfermedad glaucomatosa⁶⁻¹⁰. Técnicas como el CXL del colágeno con riboflavina A estimulada con luz ultravioleta vienen siendo utilizadas desde hace años, con buenos resultados en casos de ectasias corneales. El objetivo de la técnica es inducir la formación de enlaces covalentes en las fibras de colágeno que refuerzan la estructura corneal e incrementan su rigidez, lo que disminuye la progresión de las ectasias. Con la misma intención se ha postulado su uso sobre ampollas de paredes finas, lo que sería una alternativa no invasiva en estos casos, además de potencialmente repetible¹¹⁻¹³.

El objetivo de nuestro trabajo es comparar los resultados de forma retrospectiva de una técnica no invasiva como el CXL conjuntival con riboflavina frente a 2 técnicas quirúrgicas: el deslizamiento y el autotrasplante conjuntival.

Métodos

Se diseñó un estudio que recogió los datos de ojos intervenidos de glaucoma y que presentaron una ampolla conjuntival de paredes finas con hiperfiltración, hipotonía o riesgo de infección. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro y por la Comisión de Medicamentos Especiales del Hospital Universitario Germans

Trias i Pujol. Los ojos seleccionados fueron tratados por la Unidad de Glaucoma del hospital entre 2010 y 2017. Se comparan los resultados del grupo de ojos tratados con la técnica del CXL con riboflavina versus el grupo de ojos intervenidos quirúrgicamente, bien de deslizamiento conjuntival, bien de autotrasplante de conjuntiva sana. No existe grupo control, ya que no se dispone actualmente de ningún tratamiento médico conservador que haya demostrado eficacia en este grupo de pacientes.

Respecto a la técnica quirúrgica, el deslizamiento conjuntival consiste en hacer una escisión de la ampolla isquémica y desplazar anteriormente la conjuntiva más posterior libre y despegada del tejido fibroso subconjuntival, cubriendo el defecto restante y suturando con Nylon[®] de 10/0 en los márgenes. Si la conjuntiva perilímbica no queda correctamente posicionada, se pueden dar 2 puntos de colchonero o en forma de «U» con el mismo tipo de hilo.

El autotrasplante de conjuntiva libre es efectivo para la reparación de las ampollas isquémicas a pesar del tamaño de la ampolla. El injerto se toma del área conjuntival superior del mismo ojo que se somete a la técnica. Después de medir el defecto, el injerto de conjuntiva libre se coloca en la zona que se quiere cubrir y el defecto conjuntival se cierra. Se puede usar el autotrasplante de conjuntiva de 2 formas: o con una escisión previa de la ampolla o sin reseca la ampolla, realizando una transposición de la conjuntiva con la tenon. Se puede suturar con 2 puntos de Nylon[®] 10/0.

En ambas técnicas la anestesia utilizada fue inyección retrobulbar de 4 mL de lidocaína al 2% y bupivacaína al 0,75% o bien anestesia tópica compuesta por oxibuprocaina al 0,4% y tetracaína al 0,1% (Colirio Anestésico Doble[®], Laboratorio Alcon Cusí, Barcelona, España) en función de la colaboración del paciente y de sus características. Ambas técnicas quirúrgicas pueden suponer la aparición de ptosis, necesidad de futuras cirugías, diplopía, retracción conjuntival, aumento de la presión intraocular, adición de medicación hipotensora, hipotonía e hiperfiltración repetidas.

La técnica del CXL consiste en la instilación previa de anestesia tópica y la posterior aplicación de gotas de riboflavina (0,1% con dextrano, Mediocross © M, Avedro, Boston, Estados Unidos) cada 2 min durante 20 min, seguidos de irradiación UVA a una energía de 9 mW/cm² durante 10 min (CCL Vario System, Ophtec[®], Peshcke Trade, Huenenberg, Suiza).

Respecto al análisis histopatológico de la fístula tratada con CXL, cabe decir que previamente se realizó la escisión de 2 ampollas isquémicas para tratarlas *ex vivo* del mismo modo, con el objetivo de evaluar mediante métodos histológicos los efectos celulares después de la aplicación del tratamiento con CXL. Tras la escisión, una pieza fue tratada con CXL y riboflavina *ex vivo* y la otra se mantuvo como control. Las muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica mediante el anticuerpo Ki67 (anticuerpo monoclonal que detecta un antígeno nuclear que se expresa en aquellas células que entran dentro del ciclo celular)¹⁴.

Se esperó que, tras la aplicación del CXL, el marcador mostrara un descenso significativo. Sin embargo, el marcador de proliferación celular epitelial Ki67 fue detectado en ambas piezas tratadas con un aumento significativo en las células epiteliales proliferativas de un caso, pero no del otro¹⁵ (figs. 1 y 2).

Una vez estudiados los efectos del CXL sobre las ampollas isquémicas *ex vivo*, se decidió aplicar la técnica *in vivo* en 4 pacientes. Se estudió la mejor agudeza visual corregida, la presión intraocular por tonometría de aplanación de Goldmann previa al tratamiento, a las 24 h, al mes, a los 6 meses y al año. Se recogieron datos biomicroscópicos, tomografías de segmento anterior, densidad corneal endotelial previa y posterior al tratamiento. Se comparó el número de colirios hipotensores previos y posteriores al procedimiento.

El tratamiento postoperatorio en las 3 técnicas fue oclusión nocturna el primer día y, posteriormente, se combinó tratamiento con cortisona y antibiótico (ciprofloxacino y tobramicina) en pauta de cada 3 veces al día durante los siguientes 2 meses.

Análisis estadístico

Para la comparación de medias se utilizaron las pruebas de paramétricas de Kruskal-Wallis para el estudio de todas las variables cuantitativas entre los diferentes grupos y la prueba de Wilcoxon para la comparación de las variables prequirúrgicas y posquirúrgicas a los 12 meses y para determinar si existían variaciones.

Resultados

Las características de la muestra se representan en la [tabla 1](#). La mitad de los pacientes fueron intervenidos de trabeculectomía y un 41,67% de esclerectomía profunda no perforante. El antifibrótico usado en todos los casos fue la mitomicina C al 0,02%, y el tiempo de exposición dependió de las características del ojo del paciente. En cuanto al estado del cristalino, un 41,67% eran fáquicos mientras que el 58,33% eran pseudo-fáquicos.

Se realizó análisis estadístico para comprobar si los grupos eran homogéneos con la prueba de Kruskal-Wallis: el valor de *p* para la edad fue de 0,376 y para el sexo de 0,497, sin diferencias significativas.

En la [figura 3](#) se observan las imágenes biomicroscópicas de las ampollas isquémicas previas al tratamiento con CXL (columnas izquierdas) con su respectivo resultado mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA VISANTE-Zeiss[®] Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, Estados Unidos) y los mismos ojos a los 12 meses (columnas derechas).

Se estudió el recuento endotelial previo al CXL y posterior a los 12 meses. Por microscopia especular se determinaron los siguientes parámetros morfológicos: coeficiente de variación, densidad endotelial y porcentaje de variación. Los resultados se muestran en [tabla 2](#), sin diferencias significativas (*p* = 0,715). Se realizó la comparación de datos por OCT-SA y se estudió la presencia de quistes, el grosor de la pared de la ampolla, la altura y el volumen de la ampolla. Los resultados se muestran en la [tabla 2](#), sin diferencias significativas.

El grupo de CXL presentó una presión intraocular previa de 12,11 ± 3,14; a las 24 h de 11,13 ± 6,61, al mes de 9,36 ± 4,32; a los 3 meses de 10,95 ± 5,88; a los 6 meses de 14,22 ± 7,72 y a los 12 meses de 12,32 ± 5,29. En los ojos tratados con autotrasplante conjuntival, la presión intraocular previa fue

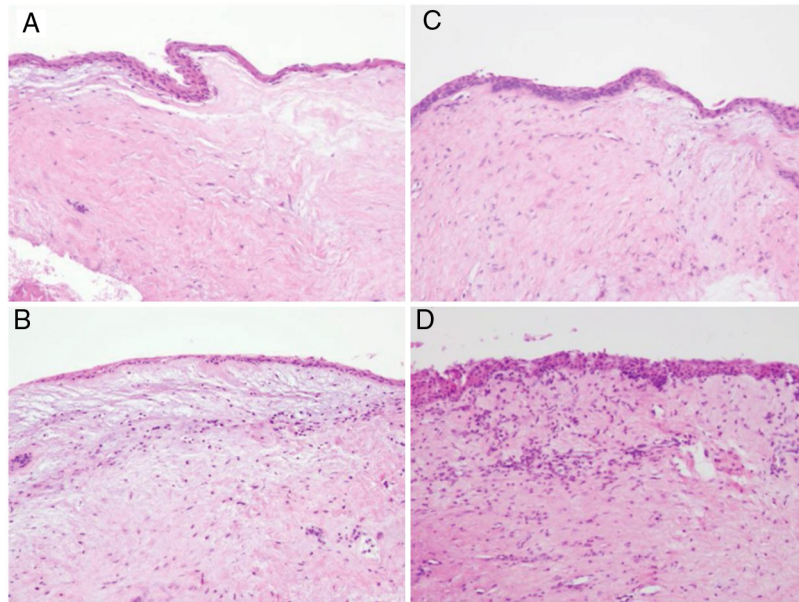


Figura 1 – Muestras histopatológicas de conjuntiva teñidas mediante hematoxilina eosina a un aumento de $\times 100$. Las 2 muestras superiores fueron tratadas mediante crosslinking (CXL) con riboflavina y las inferiores no se trataron. No se observaron cambios histológicos significativos.

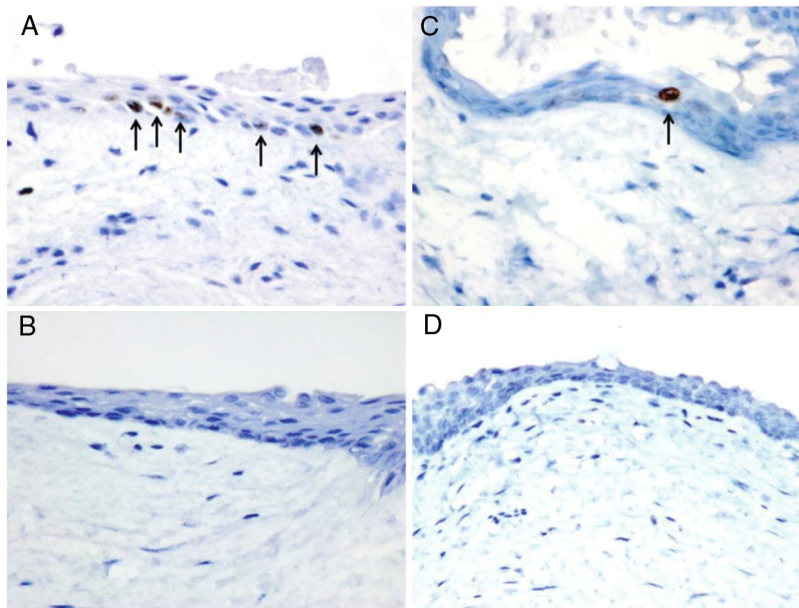


Figura 2 – Imágenes de inmunohistoquímica, muestras conjuntivales tratadas con el anticuerpo monoclonal Ki67. El anticuerpo se detectó en ambas piezas tratadas A y C y en una de ellas se produjo un aumento significativo en cuanto a proliferación celular respecto a la otra.

de $11,65 \pm 5,76$; a las 24 h de $5,58 \pm 6,34$; al mes de $12,13 \pm 5,22$; a los 3 meses de $11,56 \pm 6,26$; a los 6 meses de $13,21 \pm 10,21$ y a los 12 meses de $14,78 \pm 7,21$. En el caso del grupo tratado con deslizamiento conjuntival los datos previos fueron de $9,32 \pm 5,34$; a las 24 h de $7,41 \pm 12,73$; al mes de $16,21 \pm 5,74$; a los 3 meses de $13,16 \pm 5,57$; a los 6 meses de $14,28 \pm 5,88$ y a los 12 meses de $15,16 \pm 9,24$.

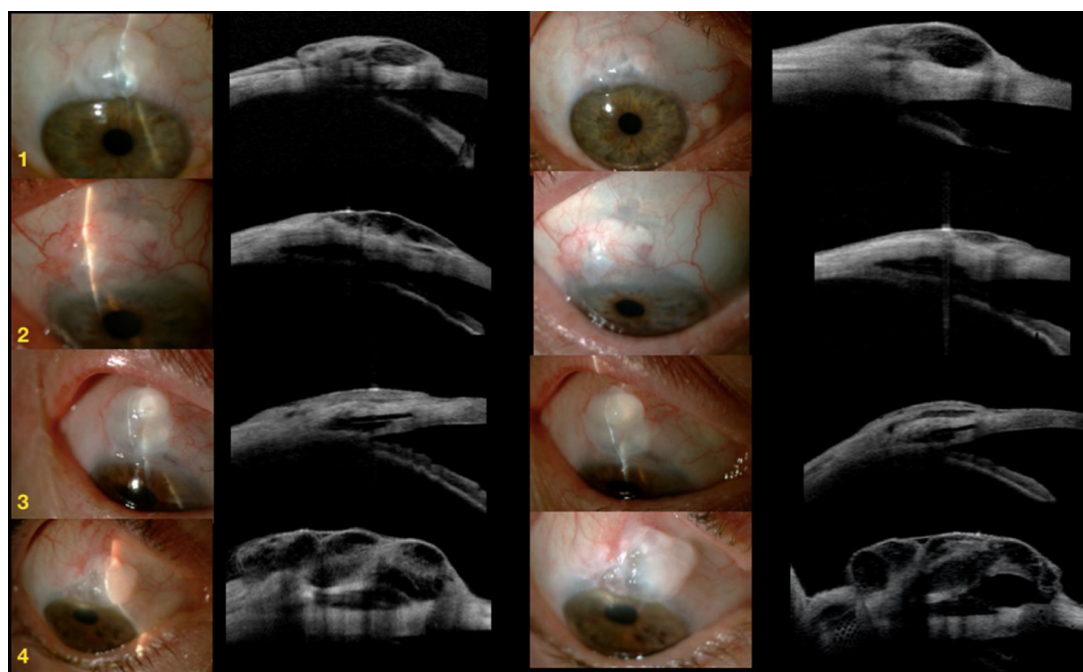
Por tanto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto la presión intraocular previa y a los 12 meses ($p = 0,655$) (tabla 3).

Se comparó la agudeza visual previa respecto a los 12 meses de tratamiento en cada uno de los 3 grupos, sin diferencias estadísticamente significativas: CXL $p = 0,083$; autotrasplante conjuntival $p = 1,000$ y deslizamiento conjuntival $p = 0,317$. Por

Tabla 1 – Datos demográficos de los 3 grupos en los que se recoge edad, sexo, cirugía previa, uso de metabolito y estado previo del cristalino

	Crosslinking con riboflavina	Autotrasplante	Deslizamiento
Número sujetos (N)	4	5	15
Edad media	74,88 ± 14,02	79,14 ± 9,18	72,06 ± 12,36
Sexo en %			
Hombre	75	40	66,67
Mujer	25	60	33,33
Cirugía previa en %			
TBC	25	40	60
EPNP	75	20	33
Uso de MMC 0,02%	100	100	100
Estado del cristalino en %			
Fáquico	50	20	46,67
Pseudofáquico	50	80	53,33

EPNP: esclerectomía profunda no perforante; MMC: mitomicina C; TBC: trabeculectomía.

**Figura 3 – Estudio macroscópico y de tomografía de coherencia óptica (OCT-SA) de los pacientes tratados mediante crosslinking (CXL) con riboflavina. Las 2 primeras columnas izquierdas son previas al procedimiento. Las 2 columnas derechas son a los 12 meses del procedimiento. No se observaron diferencias a los 12 meses después del tratamiento.****Tabla 2 – Análisis del recuento endotelial y análisis morfológico de la ampolla de filtración previos al crosslinking con riboflavina y a los 12 meses del tratamiento**

	Pre-crosslinking con riboflavina	Post-crosslinking con riboflavina	
Análisis del recuento endotelial			
Coefficiente de variación	34,07 ± 6,35	35,56 ± 10,08	
Densidad endotelial (células/mm ²)	1657,52 ± 495,66	1645,28 ± 527,51	
Porcentaje de hexagonalidad	57,09 ± 10,50	58,22 ± 14,25	
Paquimetría	513,72 ± 32,43	493,45 ± 19,84	
p del análisis del recuento	0,715		
Análisis morfológico de la ampolla			
Altura	0,51 ± 0,12	0,59 ± 0,01	p
Ancho	2,64 ± 0,15	2,75 ± 0,02	0,713
Largo	4,09 ± 1,16	4,75 ± 2,32	0,273
Volumen	2,89 ± 1,39	4,03 ± 1,91	0,144

Tabla 3 – Síntesis de datos por grupos, agudeza visual previa y a los 12 meses, medicación previa y a los 12 meses y presión intraocular previa y a los 12 meses

	CXL	Autotrasplante	Deslizamiento
AV previa	0,35 ± 0,39	0,39 ± 0,40	0,91 ± 0,13
AV 12 meses	0,27 ± 0,37	0,27 ± 0,46	0,65 ± 0,27
p	0,083	1,000	0,317
Medicación previa	0,5	0,8	0,13
Medicación 12 meses	1	0,6	0,66
p	0,317	1,000	0,046
PIO previa	12,11 ± 3,14	11,65 ± 5,76	9,32 ± 5,34
PIO 12 meses	12,33 ± 5,29	14,78 ± 7,31	15,16 ± 9,24
p	0,655	0,273	0,021

AV: agudeza visual; PIO: presión intraocular.

tanto, no se observaron diferencias significativas en cuanto a agudeza visual en ninguno de los 3 grupos ni antes ni después del procedimiento a los 12 meses. En cuanto a presión intraocular y al número de medicamentos previo y a los 12 meses no hubo diferencias ni en el grupo CXL ni el grupo autotrasplante, mientras que sí que las hubo en el grupo del deslizamiento conjuntival ($p = 0,021$ y $p = 0,046$, respectivamente) (tabla 3).

Discusión

Tannenbaum et al.¹⁶ se propusieron estudiar los resultados obtenidos tras la resección de la ampolla isquémica y el avance conjuntival en pacientes con ampollas hiperfiltrantes hipotónicas. Para ello analizaron una serie retrospectiva de casos tratados con dicha técnica y observaron resultados de presión intraocular previa al procedimiento de $3,2 \pm 2,4$ a $13,8 \pm 4,8$ al final del seguimiento ($p < 0,0001$), por lo que declararon que era una buena técnica para la reparación de dichas fístulas, ya que controlaba de forma segura el glaucoma. Si bien su presión intraocular previa era mucho menor que en nuestra serie, nuestro resultado a los 12 meses es similar ($15,6$ mmHg), con un incremento significativo ($p = 0,021$).

En un estudio retrospectivo publicado por Panday et al.¹⁷ en el que se comparó una serie de 51 casos de pacientes con ampollas isquémicas hiperfiltrantes que fueron tratados mediante autotrasplante conjuntival, la media de seguimiento fue de 80 semanas y sus resultados de presión intraocular pasaron de $4,41 \pm 4,61$ mmHg a $12,67 \pm 4,83$ mmHg ($p < 0,001$), con un porcentaje de fracaso del 20,6%. Los autores concluyeron que el autotrasplante conjuntival podría ser una técnica efectiva para el manejo de la ampolla isquémica hiperfiltrante. Comparando con nuestros resultados, su presión intraocular previa era mucho menor que la nuestra, pero el resultado a los 12 meses poscirugía se asemeja: en nuestro caso es de $14,78$ mmHg ($p = 0,273$).

Recientemente, Choy et al.¹², en un estudio prospectivo, realizaron una única sesión de CXL sobre 5 ampollas isquémicas, con incremento de la presión significativa al final del seguimiento. Concluyeron que una única sesión de CXL era efectiva para limitar el proceso de una ampolla quística, manteniendo el efecto desde la semana 1 post-CXL hasta los 5 meses posteriores sin efectos adversos. Wang et al.¹¹, en un estudio retrospectivo de una serie de 7 pacientes con ampolla isquémica, al año del tratamiento con CXL observaron que en 5 casos se resolvió completamente el exceso de

filtración y pasaron de una presión intraocular de $3,9 \pm 1,0$ a $9,6 \pm 3,0$ mmHg sin efectos adversos. En ambos trabajos los resultados no se correlacionan con los nuestros, ya que en nuestro caso únicamente aumentó $0,22$ mmHg ($p = 0,655$).

La revisión quirúrgica de la ampolla de filtración isquémica puede causar de forma inmediata elevaciones postoperatorias de la presión intraocular, persistencia y repeticiones de las fugas, dehiscencias conjuntivales, disestesia conjuntival y requerimientos de cirugías posteriores adicionales. En nuestra experiencia el deslizamiento conjuntival favorece el incremento tensional, pero va asociado a una mayor necesidad de tratamiento, mientras el autotrasplante y el CXL no parecen tener menor efecto sobre la presión intraocular, aunque en el caso de la primera pueden ayudar a disminuir el área conjuntival isquémica. Si la hipotonía es severa y compromete la agudeza visual o existe riesgo de *melting* escleral, la revisión debajo del flap escleral debería realizarse.

En nuestra experiencia los buenos resultados obtenidos por otros autores podrían no ser atribuidos al tratamiento con CXL^{11,12}, ya que la ampolla isquémica hiperfiltrante sin tratamiento puede mostrar una cierta tendencia a la autorresolución con fenómenos de Seidel autolimitados y agudeza visual fluctuante. Ni a nivel biomicroscópico ni mediante el estudio con OCT-SA encontramos diferencias al final del tratamiento en cuanto a la estructura y morfología de la ampolla.

Como conclusión, el manejo de la ampolla isquémica es difícil y constituye un desafío. Aunque coincidimos con Choy et al.¹² en que el CXL podría ser una alternativa no invasiva, económica, segura y repetible, en nuestra corta serie, una sola sesión no es efectiva ni en cambios macroscópicos estudiados ni por OCT-SA, ni en la modificación de la presión intraocular. Nuestro estudio presenta las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, la falta de un grupo control, así como un limitado número de sujetos, pero no parece que el CXL sea un método efectivo para el manejo de la ampolla isquémica, aunque un grupo más grande podría ofrecer conclusiones más definitivas. En pacientes con presión intraocular objetiva más baja, el autotrasplante de conjuntiva podría ser la técnica de elección y el deslizamiento conjuntival, aunque más ágil y sencillo, podría tener una mayor influencia sobre la presión intraocular.

Financiación

No se ha obtenido financiación para la elaboración del trabajo.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duke-Elder S, Ashton N. Action of cortisone on tissue reactions of inflammation and repair with special reference to the eye. *Br J Ophthalmol*. 1951;35:695-707.
2. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, Greenfield DS, Feure W, Liebmann JM, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:338-42.
3. Wise JB. Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:827-30.
4. Nuyts RM, Greve EL, Geijssen C, Langerhost CT. Treatment of hypotonous maculopathy after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993;118:322-31.
5. Smith MF, Magauran R, Doyle JW. Treatment of postfiltration bleb leak by bleb injection of autologous blood. *Ophthalmic Surg*. 1994;25:636-7.
6. Kawai M, Nakabayashi S, Shimizu K, Hanada K, Yoshida A. Autologous transplantation of a free tenon's graft for repairing excessive bleb leakage after trabeculectomy: A case report. *Case Rep Ophthalmol* [Internet]. 2014;5:297-301 [consultado 8 nov 2019]. Disponible en: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000368159>.
7. Schnyder CC, Shaarawy T, Ravinet E, Achache F, Uffer S, Mermoud A. Free conjunctival autologous graft for bleb repair and bleb reduction after trabeculectomy and nonpenetrating filtering surgery. *J Glaucoma*. 2002;11:10-6.
8. Panday M, Shantha B, George R, Boda S, Vijaya L. Outcomes of bleb excision with free autologous conjunctival patch grafting for bleb leak and hypotony after glaucoma filtering surgery. *J Glaucoma*. 2011;20:392-7.
9. Buxton JN, Lavery KT, Liebmann JM, Buxton DF, Ritch R. Reconstruction of filtering blebs with free conjunctival autografts. *Ophthalmology*. 1994;101:635-9.
10. Budenz DL, Chen PP, Weaver YK. Conjunctival advancement for late onset filtering bleb leaks. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1014-9.
11. Wang Q, Harasymowycz P. Collagen cross-linking for late-onset bleb leakage: 1-year results. *J Glaucoma*. 2016;25:e273-6.
12. Choy BN, Zhu MM, Shum JW, Ho WL, Chan JC, Ng AL, et al. Collagen crosslinking in the management of leaking cystic blebs: A prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:529-33, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-015-3245-2>.
13. Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea*. 2011;30:1448-54.
14. Loscos Arenas J, Tapia G, Moll-Udina A, Romanic-Bubalo N, Romera-Romero P. Conjunctival leaking bleb after cross-linking using riboflavin and UVA: A histopathological study. *J Clin Res Ophthalmol*. 2017;4:022-4.
15. Tannenbaum DP, Hoffman D, Greaney MJ, Caprioli J. Outcomes of bleb excision and conjunctival advancement for leaking or hypotonous eyes after glaucoma filtering surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014;88:99-103.
16. Manish Panday MS, Balekudaru Shantha DNB, Ronnie George MS, Shilpa Boda MS, Lingam Vijaya MS. Outcomes of bleb excision with free autologous conjunctival patch grafting for bleb leak and hypotony after glaucoma filtering surgery. *J Glaucoma*. 2011;20:392-7.
17. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182:311-22.