



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Revisión

Glaucoma avanzado. Guía de práctica clínica

L. Díez-Álvarez^{a,b,*}, L. Beltrán-Agullo^c, J. Loscos^{b,d}, M. Pazos^{b,e}, B. Ponte-Zúñiga^{b,f},
M.D. Pinazo-Durán^{b,g}, R. Giménez-Gómez^{b,h}, F. Ussa^{b,i,j}, L.M. Pinilla^c,
L. Jaumandreu^{a,b,j}, G. Rebolleda^{a,b} y F.J. Muñoz-Negrete^{a,b}

^a Departamento de Oftalmología, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Red de Oftalmología RETICS OFTARED del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

^c Institut Català de la Retina (ICR), Barcelona, España

^d Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Institut Clínic d'Oftalmologia, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^g Unidad Investigación Oftalmológica Santiago Grisolia/FISABIO; Unidad de Oftalmobiología Celular y Molecular, Universidad de Valencia, Valencia, España

^h Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

ⁱ Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^j Department of Ophthalmology, The James Cook University Hospital, Middlesbrough, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2022

Aceptado el 24 de mayo de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Glaucoma

Avanzado

OCT

Campimetría

Tratamiento médico

Tratamiento quirúrgico

RESUMEN

Objetivo: Realización de una guía de práctica clínica actualizada que sirva de orientación para la detección, el manejo y el tratamiento de pacientes con glaucoma avanzado en la edad adulta.

Métodos: Tras la definición de los objetivos y alcance de la guía se constituyó el grupo de trabajo que formuló las preguntas clínicas estructuradas siguiendo el formato PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes). Se realizó una revisión de la literatura publicada hasta el momento, incluyendo guías de práctica clínica internacionales, utilizándose las herramientas AMSTAR-2 (Assessment of Multiple systematic Reviews) y «Risk of Bias» de Cochrane para la evaluación de la calidad de la información de forma independiente por, al menos, 2 revisores. El nivel de evidencia y la elaboración del grado de recomendación se establecieron siguiendo la metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Resultados: Se presentan recomendaciones con sus correspondientes niveles de evidencia que pueden ser de utilidad para la detección, el seguimiento y el tratamiento de pacientes con glaucoma avanzado en la edad adulta.

Conclusiones: A pesar de que la evidencia científica existente es escasa y el nivel de evidencia para muchas de las preguntas planteadas no es muy alto, esta guía de práctica clínica ofrece una revisión actualizada de las recomendaciones existentes para el manejo del glaucoma avanzado en el adulto.

© 2022

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: diezalvarezl@gmail.com (L. Díez-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2022.05.006>

0365-6691/© 2022

Cómo citar este artículo: Díez-Álvarez L, et al. Glaucoma avanzado. Guía de práctica clínica. Arch Soc Esp Oftalmol. 2022.

Descargado para Anónimo Usar (n/a) en Government of Castile and Leon Ministry of Health de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 02, 2022.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Advanced glaucoma. Clinical practice guideline

A B S T R A C T

Keywords:

Glaucoma
Advanced
OCT
Campimetry
Medical treatment
Surgical treatment

Objective: To present an update clinical practice guideline that serve as a guide for the detection, evaluation and treatment of adults patients with advanced glaucoma.

Methods: After defining the objectives and scope of the guide, the working group was formed and structured clinical questions were formulated following the PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes) format. Once all the existing clinical evidence had been independently evaluated with the AMSTAR-2 (Assessment of Multiple systematic Reviews) and Cochrane «Risk of bias» tools by at least 2 reviewers, recommendations were formulated following the Scottish Intercollegiate methodology Guideline Network (SIGN).

Results: Recommendations with their corresponding levels of evidence that may be useful in the diagnosis, monitoring and treatment of adults patients with advanced glaucoma.

Conclusions: Despite the fact that for many of the questions the level of scientific evidence available is not very high, this clinical practice guideline offers an updated review of the different existing aspects related to the evaluation and management of advanced glaucoma.

© 2022 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Alcance y objetivos

Necesidad clínica de esta guía clínica

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial. Se estima que la prevalencia global en personas de 40 a 80 años es del 3,5%, habiéndose calculado que en 2040 111,8 millones de personas tendrán glaucoma¹. El glaucoma es una enfermedad típicamente asintomática en estadios iniciales, por lo que no es infrecuente que se produzca un diagnóstico tardío con un daño glaucomatoso avanzado ya presente.

La presencia de glaucoma avanzado (GA) conlleva una pérdida de la calidad de vida en los pacientes afectados², asociándose con una limitación importante, e incluso la incapacidad, para el desarrollo de múltiples actividades de la vida cotidiana como leer, escribir, conducir, subir escaleras, reconocer personas, etc. así como un mayor riesgo de sufrir accidentes^{3,4}. Se ha constatado que la existencia de daño avanzado en el campo visual (CV) en el momento del diagnóstico de glaucoma es uno de los principales factores de riesgo para evolucionar a ceguera⁵.

La realización de un diagnóstico, seguimiento y tratamiento adecuados son fundamentales para limitar la discapacidad del paciente en estadios avanzados de glaucoma. Existen diferentes instrumentos y estrategias para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía óptica glaucomatosa, siendo importante determinar aquellos más idóneos y recomendables en este grupo de pacientes. Asimismo, el manejo terapéutico es prioritario en pacientes con GA. Hasta el momento, el único abordaje que ha demostrado ser eficaz para la preservación de la función visual en pacientes con glaucoma es la disminución de la presión ocular (PIO), resultando de gran importancia determinar qué PIO objetivo debería alcanzarse en pacientes con GA. Desde el punto de vista terapéutico, disponemos de diversos fármacos antiglaucomatosos tópicos y sistémicos, que pueden ser usados de

forma aislada y en combinación, así como diferentes procedimientos láser o quirúrgicos. El tratamiento de elección en pacientes con GA continúa siendo un tema que genera debate y controversia. Es importante tener en cuenta que, aunque en muchos de los estudios realizados en pacientes con glaucoma se engloban glaucomas con diferente grado de severidad, incluyendo pacientes con glaucomas leves, moderados y avanzados, las publicaciones centradas de forma concreta y exclusiva en pacientes con GA son mucho más escasas. Además, la mayoría de los conocimientos se basan en información sobre la reducción de la PIO, pero no cubren adecuadamente otros parámetros importantes como la preservación de la función visual, la calidad de vida o el coste-efectividad.

Por todo ello, parece claramente justificada la realización de una guía terapéutica sobre la evaluación y el manejo del GA. Tanto la Sociedad Española de Glaucoma (SEG) como la RETICS OFTARED del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Economía y Competitividad español han promovido y avalado la realización de esta guía de práctica clínica (GPC), en la que han participado expertos en glaucoma de ambas organizaciones.

Objetivos de la guía

El objetivo de esta GPC es presentar unas directrices y recomendaciones generales que sirvan de orientación para la detección, el seguimiento y el tratamiento de pacientes con GA.

Pretende servir como una herramienta que facilite pautas de actuación recomendadas para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con GA a partir de la evaluación del conocimiento actual, que puedan ser de utilidad en el manejo y la toma de decisiones en este tipo de glaucoma.

Se sugerirán líneas de actuación, sin pretender establecer criterios de obligado cumplimiento, ni eximir al oftalmólogo ni al médico de atención primaria de su responsabilidad de

reflexionar ante un caso concreto y actuar según su buen criterio profesional. Además, en modo alguno limita o vincula la libertad del médico en su toma de decisiones para el manejo de un paciente determinado. Puede así optar por otra pauta distinta, dentro de las técnicas diagnósticas y terapéuticas habituales, si entiende que, según su experiencia, el resultado buscado exige otro tipo de actuación. El que dicha opción no esté contemplada en este documento como pauta de actuación recomendada no puede considerarse en modo alguno como una mala praxis profesional o una vulneración de la *lex artis ad hoc*.

Población

La población diana de esta guía son personas mayores de 18 años con diagnóstico de GA. Se incluyen todos los tipos de glaucoma, aunque la mayor parte de la evidencia científica existente y utilizada en esta guía se basa en estudios realizados con pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto. No se incluye población menor de 18 años al considerarse que las características generales, seguimiento y manejo de la enfermedad son diferentes en la población pediátrica.

Ámbito asistencial

La guía está orientada a la detección y manejo de pacientes con GA en la que están implicados profesionales de atención primaria y especialistas en Oftalmología del Sistema Nacional de Salud.

Proceso asistencial

La guía abordará aspectos relacionados con la detección, el seguimiento y el tratamiento de pacientes con GA.

- **Definición y factores de riesgo.** La guía recogerá la definición de GA, así como los principales factores de riesgo oculares y no oculares para su desarrollo.
- **Seguimiento.** La guía valorará los intervalos de seguimiento recomendados en pacientes con GA así como las pruebas de diagnóstico y seguimiento más convenientes en este grupo de pacientes, valorando diferentes características de la campimetría y de la tomografía de coherencia óptica (OCT). También se evaluará el seguimiento mediante telemedicina en casos de GA.
- **Tratamiento médico.** La guía valorará la PIO objetivo en pacientes con GA y los principios activos iniciales de elección. También se evaluará la conveniencia de la introducción del tratamiento médico de forma escalonada o mediante combinación de fármacos y/o la indicación de tratamiento médico máximo desde el inicio, así como la evaluación del papel de otras terapias neuroprotectoras en el GA.
- **Tratamiento láser.** La guía evaluará la evidencia científica para la recomendación del tratamiento con láser en el GA, tanto de la trabeculoplastia con láser argón (TLA), como la trabeculoplastia selectiva con láser Nd-YAG (TLS), así como los tratamientos ciclodestructivos.
- **Tratamiento quirúrgico.** La guía evaluará la evidencia científica para recomendar el tratamiento quirúrgico como terapia de primera elección en el manejo del GA. Se valorará

también la evidencia existente para la recomendación de las diferentes técnicas quirúrgicas, incluyendo la trabeculectomía (TBC), la cirugía filtrante no penetrante, los implantes de drenaje y las técnicas MIGS (*Minimally Invasive Glaucoma Surgery*).

- **Fenómeno de «wipe out».** La guía evaluará la evidencia existente acerca de la existencia del fenómeno de «wipe-out», los factores de riesgo asociados y la técnica quirúrgica de elección para los pacientes con mayor riesgo.
- **Calidad de vida.** La guía evaluará la evidencia científica relacionada con la calidad de vida de los pacientes con GA.

Validez y actualización

El conocimiento científico se encuentra en constante evolución y la aparición de nuevos estudios conlleva la necesidad de continua revisión de las GPC para mantener la vigencia y la calidad de sus recomendaciones. Aunque no es factible conocer el tiempo en el que aparecerá información relevante que pueda modificar las recomendaciones vertidas en esta guía, se calcula que la mitad de las GPC se encuentran desactualizadas en un periodo medio de 5,8 años⁶. El manual metodológico de Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud recomienda actualizar las GPC al menos una vez cada 3 años y, en cualquier caso, no sobrepasar los 5 años⁷, siendo este el tiempo en el que se estima que esta GPC debería ser revisada, salvo que aparezca nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones que aquí se ofrecen y que haga aconsejable una revisión más precoz.

Metodología

De forma general, las etapas para la realización de esta GPC han sido:

- Definición del alcance y objetivos de la guía generando un documento que delimitara claramente los aspectos a tratar y los objetivos que se pretendían alcanzar con ella.
- Constitución del grupo de trabajo de la guía, formado por especialistas en oftalmología con amplia experiencia, miembros de la SEG y adscritos a los equipos de investigación de la RETICS OFTARED del ISCIII. Todas las personas que participaron en la elaboración de la guía realizaron una declaración de intereses; ninguno de los integrantes presentó intereses que pudieran condicionar su participación en la elaboración de la misma.
- Formulación de las preguntas clínicas estructuradas siguiendo el formato PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcomes*) y posterior debate de las mismas por el grupo elaborador.
- Búsqueda y selección de la evidencia científica. En una primera etapa se identificaron las GPC, revisiones sistemáticas, metaanálisis y otros documentos de síntesis crítica de literatura científica. En una segunda fase, se realizaron búsquedas específicas de estudios individuales para actualizar las revisiones sistemáticas relevantes y para tratar de responder las preguntas en las cuales no se identificaron estudios en la primera fase. Se llevó a cabo una búsqueda en lengua inglesa y española en las siguientes bases de datos: MEDLINE (accedido mediante PubMed), NHS Evidence,

Tabla 1 – Niveles de evidencia científica de SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1–	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2–	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 2 – Grados de recomendación SIGN

Grados de recomendación SIGN	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Los estudios clasificados como 1– y 2– no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library) y EMBASE, sin límite temporal, aunque priorizando las publicaciones más recientes, de los últimos 5 años. La fecha de cierre de la búsqueda fue 30 noviembre 2021.

- Evaluación y síntesis de la evidencia científica. Las referencias seleccionadas fueron revisadas de forma independiente por al menos 2 revisores para asegurar la calidad metodológica y relevancia de dicha evidencia. Se empleó el instrumento AGREE II⁸ para la evaluación de las GPC. La evaluación de la calidad metodológica en el caso de metaanálisis o revisiones sistemáticas se realizó con la herramienta AMSTAR-2 (Assessment of Multiple systematic Reviews)⁹ categorizándose las publicaciones en calidad críticamente baja, baja, moderada o alta. En los casos en los que fue necesario recurrir a ensayos clínicos u otros artículos de menor relevancia científica, se utilizó la herramienta «Risk of bias» de Cochrane¹⁰, clasificándose los artículos en 3 categorías según los criterios de calidad metodológica que se hubieran cumplido (–, +, ++). Para equipar las clasificaciones de ambas herramientas utilizadas, las publicaciones valoradas con AMSTAR-2 cuyo resultado fue calidad críticamente baja o baja fueron consideradas como –, las de calidad moderada como + y las de calidad alta como ++.
- Formulación de las recomendaciones. A partir del resumen de la evidencia disponible para cada pregunta clínica se pasó a la formulación de recomendaciones siguiendo la metodología del Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). En esta clasificación los niveles de evidencia científica van desde 1++ (metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo) a 4 (opinión de

expertos) (tabla 1), mientras que el grado de recomendación va de A (máxima recomendación) a D (nivel más bajo) (tabla 2).

Definición de glaucoma avanzado

El glaucoma se define como una neuropatía óptica de origen multifactorial, en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina, que produce un daño característico de la cabeza del nervio óptico, originando la consiguiente pérdida del CV. Sin embargo, no existe una definición unánime de GA.

Aunque hay diferentes escalas que categorizan el grado de daño glaucomatoso en función del aspecto de la cabeza del nervio óptico¹¹, en el momento actual las clasificaciones más empleadas para determinar el grado de daño se basan en criterios perimétricos. Existen diferentes clasificaciones y modificaciones de las mismas. Una de las más extendidas y utilizadas es la de Hodapp-Parrish-Anderson (HPA)¹², basada en el mapa de desviación del modelo del campímetro Humphrey y que tiene en cuenta 2 criterios: la extensión total del daño campimétrico (desviación media, DM) y la proximidad del defecto a la fijación. Se considera defecto severo cuando presenta alguna de las siguientes características: la DM es inferior a –12 dB, presenta más del 50% de los puntos deprimidos por debajo del 5% o más del 25% de los puntos deprimidos por debajo del 1% en el mapa de probabilidad de desviación del modelo, presenta al menos un punto en los 5° centrales con sensibilidad de 0 dB o presenta al menos un punto en cada hemiscampo con sensibilidad < 15 dB en los 5° de fijación (tabla 3).

Tabla 3 – Clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson del grado de daño glaucomatoso*Glaucoma leve*

- DM > -6 dB
- Menos del 25% de los puntos deprimidos por debajo del 5% y menos del 15% de los puntos por debajo del 1% en el mapa de probabilidades de desviación del modelo
- Ningún punto con sensibilidad < 15 dB en los 5° centrales

Glaucoma moderado

- DM entre -6 dB y -12 dB
- Menos del 50% de los puntos deprimidos por debajo del 5% y menos del 25% de los puntos por debajo del 1% en el mapa de probabilidades de desviación del modelo
- Ningún punto en los 5° centrales con sensibilidad de 0 dB
- Solo un hemisferio con un punto con sensibilidad < 15 dB en los 5° de fijación

Glaucoma severo (cualquiera de las siguientes premisas)

- DM < -12 dB
- Más del 50% de los puntos deprimidos por debajo del 5% o más del 25% de los puntos por debajo del 1% en el mapa de probabilidades de desviación del modelo
- Al menos 1 punto en los 5° centrales con sensibilidad de 0 dB
- Al menos un punto en cada hemisferio con sensibilidad < 15 dB en los 5° de fijación

Esta clasificación es la aceptada por el *National Institute for Health Care and Excellence* (NICE) del Reino Unido. La Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, *European Glaucoma Society*) propone una versión simplificada de la clasificación HPA para la estadificación de glaucoma, considerando pérdida glaucomatosa precoz si $DM \leq 6$ dB, pérdida glaucomatosa moderada si DM entre 6 dB y 12 dB y pérdida glaucomatosa avanzada si $DM > 12$ dB¹³.

En 2006, Mills et al.¹⁴ propusieron una nueva clasificación similar a la de HPA pero con 6 estadios, en los que debe cumplirse el criterio de DM y, además, alguno de los criterios adicionales (tabla 4). En este caso, el GA se subdivide en: defecto avanzado (DM entre -12,01 y -20 dB), defecto severo ($DM \leq -20,01$ dB) y estadio final si no es posible realizar CV, existe una ausencia de CV atribuida a un escotoma central en el peor ojo o agudeza visual (AV) del peor ojo $\leq 20/200$ atribuible a glaucoma. La clasificación ha sido adaptada para diferentes tipos de campos visuales Humphrey (10-2, 24-2 y 30-2), así como para Octopus¹⁴.

Asimismo, la Sociedad Americana de Glaucoma, ha elaborado un sistema de codificación de los estadios de glaucoma (GSC, *Glaucoma Staging Codes*) que se encuentra reflejado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Se considera daño glaucomatoso severo cuando existen anomalías del nervio óptico compatibles con glaucoma y alteraciones campimétricas glaucomatosas en ambos hemisferios y/o el defecto incluye los 5° de fijación en al menos un hemisferio^{15,16}.

El estudio AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) empleó un sistema de estadificación basado en el mapa de desviación total del campímetro Humphrey Field Analyser (HFA) 24-2¹⁷. La puntuación es asignada en función de la depresión de la sensibilidad en dB observada en diferentes áreas del CV y se encuentra comprendida entre 0 (ausencia de daño campimétrico) y 20 (daño campimétrico máximo), siendo considerado GA las puntuaciones entre 12 y 17 y daño terminal entre 18 y 20. Este método permite una clasificación estandarizada de la severidad del daño glaucomatoso siendo útil para estudios clínicos, pero debido a su mayor complejidad, ya que idealmente requiere del uso de un programa informático o plantilla de puntuación que evalúa el CV punto por punto, no es empleada habitualmente en la práctica

clínica diaria. Lo mismo ocurre con la clasificación de daño glaucomatoso propuesta en el estudio CIGTS (*Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*), que utiliza un método de estadificación similar¹⁸.

Aunque se han propuesto algunas clasificaciones para la estadificación del glaucoma teniendo en cuenta mediciones de daño estructural¹⁹⁻²², hasta el momento, su uso no se ha extendido.

Factores de riesgo para glaucoma avanzado

Factores de riesgo oculares

Entre los factores de riesgo oculares que se pueden considerar implicados en el manejo del paciente con GA, el glaucoma bilateral, la hemorragia papilar²³ y la miopía magna tienen mayor riesgo de lesión de la lámina cribosa²⁴. A pesar de que el espesor corneal central y la histéresis corneal han demostrado su utilidad en el diagnóstico del glaucoma, no existe evidencia científica suficiente para considerarlos en GA, aunque Chan et al.²⁵ describieron que pacientes de mayor edad con menor espesor corneal central progresaban más rápidamente que los más jóvenes.

La PIO elevada al inicio y la necesidad de un mayor número de colirios hipotensores están relacionados con la progresión del glaucoma^{2,23,25,26}. Por otro lado, se ha observado que los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo (GPX) tienden a progresión glaucomatosa a pesar de un buen control de la PIO, por lo que la pseudoexfoliación debe considerarse un factor de riesgo para desarrollar GA²⁶.

El daño avanzado en el momento del diagnóstico debe considerarse un factor predictivo para la severidad del glaucoma^{4,23,25,27}. Se ha observado que la presencia de GA en la primera visita es el mayor factor de riesgo para desarrollar ceguera durante la vida². Jones et al.²⁸ han determinado que, en Canadá, Australia y Reino Unido, 2 de cada 5 pacientes de reciente diagnóstico presentan GA en un ojo. Además, Kastner et al.⁴ encontraron que el 14,8% de pacientes con GA al diagnóstico padecen comorbilidades retinianas que empeoran el pronóstico del glaucoma.

Tabla 4 – Sistema de estadificación de glaucoma propuesto por Mills et al.¹⁴

Estadio	DM (dB)	Criterios adicionales
Estadio 0: Hipertensión ocular	>0 dB	- No cumple ningún criterio del estadio 1
Estadio 1: Defecto leve	≥ -6 dB	- >3 puntos contiguos en el mapa de probabilidad de desviación sobre modelo (DSM) por debajo del 5% y, al menos, uno de los puntos por debajo del 1% - DSM significativos $p < 0,05$ - GHT «fuera de los límites normales»
Estadio 2: Defecto moderado	Entre -6,01 dB y -12 dB	- Entre 19 y 36 puntos en el mapa de probabilidad de DSM por debajo del 5% y entre 12 y 18 puntos por debajo del 1% - >1 punto en los 5° centrales con sensibilidad < 15 dB y ningún punto en los 5° centrales con sensibilidad 0 dB - 1 o 2 puntos con sensibilidad < 15 dB en los 5° de fijación solo en un hemisferio
Estadio 3: Defecto avanzado	Entre -12,01 dB y -20 dB	- Entre 37 y 55 puntos en el mapa de probabilidad de DSM por debajo del 5% y entre 19 y 36 puntos por debajo del 1% - Solo un punto en los 5° centrales con sensibilidad 0 dB - Al menos un punto en cada hemisferio con sensibilidad < 15 dB en los 5° de fijación
Estadio 4: Defecto severo	≤ -20,01 dB	- Entre 56 y 74 puntos en el mapa de probabilidad de DSM por debajo del 5% y entre 37 y 74 puntos por debajo del 1% - Entre 2 y 4 puntos en los 5° centrales con sensibilidad 0 dB - Al menos 2 puntos en cada hemisferio con sensibilidad < 15 dB en los 5° de fijación
Estadio 5: Estadio final	No realizable en el peor ojo	- Ausencia de campo visual atribuida a escotoma central en el peor ojo - Agudeza visual del «peor ojo» ≤ 20/200 atribuible a glaucoma - El «mejor ojo» puede encontrarse en cualquiera de los estadios anteriores

Factores de riesgo no oculares

Los factores de riesgo no oculares más relacionados con el GA son la edad (con mayor edad al diagnóstico mayor severidad del CV)^{23,27}, la enfermedad cardiovascular (2,3 veces más) y la hipotensión arterial. Otros factores como la diabetes, la migraña o el vasoespasma no mostraron significación estadística como predictores de progresión a GA²⁵. Ayaki et al.²⁹ tampoco encuentran relación significativa entre el insomnio y el daño glaucomatoso. En cuanto a los factores socioeconómicos, pacientes marginados de raza negra se quedan ciegos 10 años antes que pacientes de otras razas y estatus social⁴.

Seguimiento en glaucoma avanzado

Monitorización del paciente con glaucoma avanzado

En paciente de nuevo diagnóstico

Existen muy pocas publicaciones que aborden el tema del tipo de pruebas e intervalos de seguimiento necesario para la correcta monitorización del GA, por lo que la evidencia directa específica sobre esta cuestión es muy baja. En las guías de la EGS se establecen una serie de recomendaciones basadas en un consenso de expertos sobre qué exámenes deben realizarse en la primera visita (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)¹³ (tabla 5) en cualquier paciente con glaucoma, independientemente del grado de daño glaucomatoso:

- AV y error refractivo
- Exploración en lámpara de hendidura
- Gonioscopia
- Tonometría
- Grosor corneal central (aunque no se recomienda ajustar la PIO en función de la paquimetría)
- Campimetría computarizada
- Exploración clínica del nervio óptico, capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) y mácula. La exploración binocular

bajo dilatación pupilar es preferible (excepto en cierre angular). Puede usarse fotografía del nervio o de la CFNR

- OCT del nervio/CFNR/mácula.

En el caso del GA, debido a su mayor riesgo de progresión, se recomienda repetir la PIO, examen de fondo en lámpara de hendidura y campimetría cada 2-3 meses; y las pruebas de imagen (retinografía y/o OCT) cada 3-6 meses³⁰. Una vez determinada la tasa de progresión inicial, la frecuencia de realización de las pruebas puede reducirse e individualizarse en función de la progresión de la enfermedad y del estadio del glaucoma¹³.

En paciente de largo seguimiento

Del mismo modo, y al haber evidencia muy baja en las publicaciones, nos basaremos de nuevo en las guías de la EGS para las recomendaciones de las pruebas necesarias para la monitorización del glaucoma que podrían aplicarse al GA con las particularidades propias del mismo (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)¹³ (tabla 5).

- AV
- Campimetría computarizada: Es la prueba más importante para la detección de progresión en GA, recomendándose siempre el mismo instrumento y estrategia para el seguimiento y el uso de *software* de análisis de progresión.
- Tonometría
- Examen clínico del nervio y la CFNR. OCT de nervio/CFNR/mácula: siempre usando el mismo instrumento. Puede ser útil el *software* de análisis de progresión de los distintos instrumentos, pero en ningún caso puede sustituir al análisis de progresión del CV. Debe tenerse en cuenta que no está corregido por edad y que hay una disminución fisiológica con el envejecimiento. Por otro lado, la aparente progresión del OCT no siempre está correlacionada con progresión campimétrica.
- En algunas circunstancias también se recomienda repetir la gonioscopia

Tabla 5 – Nivel de evidencia y recomendación sobre el seguimiento en glaucoma avanzado

Seguimiento en glaucoma avanzado (GA)	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Los exámenes que deben realizarse en la primera visita son: AV, error refractivo, lámpara de hendidura, gonioscopia, tonometría, grosor corneal central, campimetría computarizada y exploración clínica del nervio óptico, CFNR y mácula. La OCT del nervio/CFNR/mácula puede ser útil.	4	D
Las pruebas necesarias para la monitorización en GA son: AV, campimetría computarizada, tonometría, examen clínico del nervio y la CFNR, OCT de nervio/CFNR/mácula. En algunas circunstancias también se recomienda repetir la gonioscopia	4	D
El «efecto suelo» en imagen retiniana se define como el punto a partir del cual no se puede detectar más pérdida estructural y afecta a todas las mediciones obtenidas con el OCT	2+	B
La CFNRp sería el valor más afectado por el efecto suelo y el grosor de la GCIPL sería el mejor candidato para detectar progresión en daño avanzado	2+	C
El aumento de la excavación papilar y la pérdida de tejido neural continúan incluso en los estadios más tardíos del glaucoma	2–	D
El mejor parámetro para detectar cambio estructural en GA podrían ser las modificaciones del volumen tridimensional completo de la cabeza del nervio óptico (esquema de detección bayesiano-Kernel -BKDS-)	2–	D
Los cambios estructurales maculares pueden detectarse más frecuentemente que los propios cambios funcionales en el campo visual 10-2, lo que reforzaría la idea de usar este tipo de parámetros para detectar de forma óptima la progresión central	2+	C
El GPA GCIPL podría ser más útil que el GPA-CFNRp en la detección de progresión en GA	2+	C
Los parámetros del OCT-A (densidad vascular, índice de flujo) podrían ser mejores biomarcadores de la función visual de los ojos con glaucoma comparado con los parámetros estructurales de la OCT (CFNR y GCC)	2–	D
La OCT-A podría ser una herramienta potencialmente útil para detectar progresión en glaucomas avanzados	2–	D
Se considera útil evaluar el campo visual central con una estrategia 10-2 para pacientes con GA, utilizando un estímulo v (64 mm ²) en lugar de un estímulo III (4 mm ²)	2–	D
En el GA el porcentaje de puntos centrales fuera de la normalidad en perimetría Humphrey SITA 24-2 exceden el porcentaje de puntos periféricos anormales sugiriendo un relativo respeto de las zonas periféricas, lo cual está a favor de la existencia de la isla de visión temporal clásicamente descrita en glaucoma avanzado y terminal	2+	C
Dada la gran variabilidad del VFI cuando la MD sobrepasa los –20 dB, no se recomienda considerarlo como herramienta habitual en el seguimiento de GA	2+	C
Los modelos predictivos utilizando métodos de inteligencia artificial aplicados al CV 24-2 para predecir los valores de la desviación total del CV 10-2 en ojos con GA no tienen la precisión necesaria para reemplazar el uso de la campimetría 10-2	2–	D
El daño glaucomatoso más precoz en GA ocurre en zona nasal del CV central lo que se correlaciona con el escalón nasal del CV 24-2	2+	C
No se recomienda la telemedicina en exclusiva para GA, aunque puede ser útil en asociación con visitas presenciales	2+	C

OCT en el seguimiento del glaucoma avanzado

¿Hasta cuándo OCT en glaucoma avanzado? Efecto suelo

A pesar de los avances en la OCT de dominio espectral (SD-OCT), hay pocos estudios que evalúen si la SD-OCT es capaz de detectar progresión en GA. En términos generales, las pruebas estructurales estándar parecen tener menos valor para detectar progresión en el GA frente a las pruebas funcionales³¹. Esto se explica por el menor rango dinámico según se va adelgazando la CFNR en los estadios más severos. El «efecto suelo» se define como el punto a partir del cual no se puede detectar más pérdida estructural y afecta a todas las mediciones obtenidas con la OCT (nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)^{32,33} (tabla 5). Se postula que este efecto suelo está producido probablemente por la presencia de tejido residual (células gliales, vasos sanguíneos...), o por un fallo en los algoritmos de segmentación de los tejidos³⁴.

La mayoría de los estudios han evaluado el efecto suelo de las medidas de CFNR a nivel peripapilar (CFNRp), que varía según el instrumento utilizado. En un estudio comparando las 3 plataformas de OCT más utilizadas, el efecto suelo se objetivó en los siguientes valores de campimetría y de grosor residual de la CFNRp³²: 1) Cirrus: –22 dB y 57 micras; 2) Spectralis: –25,3 dB y 49,2 micras y 3) OptoVue: –24,6 dB y 64,7 micras. En otro estudio que compara distintos parámetros estructurales mediante OCT-Spectralis en ojos con glaucoma moderado-avanzado, aunque todos los parámetros estructurales fueron capaces de detectar algo de cambio se llegó al efecto suelo a partir de las 105 (± 15) μm para la mínima anchura del anillo (MRW), 38 (± 3,4) μm para la capa de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL) y 38 (± 4,2) μm para la CFNRp³³. En ese mismo estudio el porcentaje de las regiones de interés de la imagen que no alcanzaron el efecto suelo en la medida basal para cada uno de los parámetros fue del 19,

36 y 15% para la MRW, GCIPL y CFNRp, respectivamente. Por lo que, a priori, la CFNRp parecería el valor más afectado por el efecto suelo y el grosor de la GCIPL sería el mejor candidato para detectar progresión en GA (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)³³ (tabla 5).

Parámetros de nervio óptico y CFNRp: ¿Algún parámetro o índice puede ser útil?

Como hemos visto, la CFNRp tendría menos utilidad para detectar progresión estructural en el GA³⁵, pero existen otros parámetros de nervio óptico como el área del anillo y la relación excavación/papila media y vertical, que se asocian significativamente a la pérdida de CV en el GA^{35,36}. Estos cambios en la cabeza del nervio óptico observados en GA indicarían que la excavación y la pérdida de tejido neural continúan incluso en los estadios más tardíos (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)³⁶ (tabla 5).

En un estudio prospectivo de 35 ojos con glaucoma muy avanzado (DM < -21 dB) seguidos durante una media de 3,5 años encontraron que el mejor parámetro para detectar cambio estructural eran las modificaciones del volumen tridimensional completo de la cabeza del nervio óptico (esquema de detección bayesiano-Kernel -BKDS-) que permitía detectar cambio en el 37% de los ojos, frente al 11% del MRW y solo el 4% de la CFNRp³⁷. Sin embargo, se necesitan estudios con un mayor tiempo de seguimiento para determinar si estos cambios observados son verdaderamente progresión glaucomatosa y si estos parámetros de nervio óptico tendrían utilidad en el seguimiento del GA (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)³⁷ (tabla 5).

Células ganglionares: ¿Alguna segmentación o combinación de segmentaciones puede ser útil?

Existe evidencia de que, en el GA, el haz papilomacular es más resistente al daño glaucomatoso y tiene un mejor nivel de acuerdo con la progresión campimétrica que la CFNRp, por lo que se ha sugerido que la zona macular podría ser utilizada para monitorizar cambio glaucomatoso en los estadios finales de la enfermedad³⁸.

En un estudio reciente que evaluó la relación longitudinal estructura-función de la campimetría 10-2 y las distintas segmentaciones maculares (grosor macular completo y capa de células ganglionares: GCIPL, GCC-«Ganglion Cell Complex» y GCL-«Ganglion Cell Layer») en ojos con GA y/o afectación central durante 3 años, se observó que aunque la mejor correlación se obtenía con el GCC, las diferencias no eran estadísticamente significativas³⁹. En este trabajo, además, los cambios estructurales maculares se detectaron más frecuentemente que los propios cambios funcionales en el CV 10-2, lo que reforzaría la idea de usar este tipo de parámetros para detectar de forma óptima la progresión central (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)³⁹ (tabla 5).

Células ganglionares: ¿Algún parámetro o índice puede ser útil?

Las medidas de GCIPL macular tienen una reproducibilidad excelente, y han mostrado alcanzar el efecto suelo más tarde que la CFNRp, lo que sugeriría que este parámetro sería mejor para detectar progresión glaucomatosa en ojos con daño avanzado^{33,35-37}.

En el estudio prospectivo de 35 ojos con GA comentado anteriormente, la GCIPL fue capaz de diagnosticar cambio en el 31% de ojos con GA, siendo el mayor porcentaje de detección de los parámetros comercialmente disponibles. Además, en estos ojos con glaucoma tan avanzado la media de cambio de la GCIPL fue diferente a 0, mientras que eso no fue así para la CFNRp ni para el MRW³⁷.

En la misma dirección, en otro estudio evaluando el software de análisis de progresión (GPA, *Glaucoma Progression Analysis*) de los distintos parámetros en ojos con glaucoma moderado y avanzado, la tasa de progresión de la GCIPL fue superior en ojos que progresaban frente a los ojos que no estaban progresando, independiente del grado de severidad del glaucoma, mientras que la tasa de cambio medida con CFNRp no mostró diferencias entre ojos que progresaban y los que no³⁹. Estos hallazgos indicarían que el GPA-GCIPL podría ser más útil que el GPA-CFNRp en la detección de progresión en GA (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)³⁹ (tabla 5).

¿Aporta algo más la angiografía con OCT (OCT-A)?

Existen distintos estudios que han encontrado que los parámetros de la OCT-A (densidad vascular, índice de flujo) podrían ser mejores biomarcadores de la función visual de los ojos con glaucoma comparado con los parámetros estructurales del OCT (CFNR y GCC) (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)^{40,41} (tabla 5).

No hay demasiadas publicaciones que valoren el efecto suelo de la OCT-A y la mayoría de las que hay se han realizado con los parámetros del área peripapilar. Así, Rao et al.⁴² mostraron que la densidad vascular alcanzaba un nivel basal por debajo de una pérdida de sensibilidad de -15 dB, mientras que la CFNRp alcanzaba este nivel en pérdidas de sensibilidades de entre -10 y -15 dB. En otro estudio realizado en estadios todavía más avanzados de glaucoma (DM de -20 a -30 dB), la capacidad diagnóstica de la densidad vascular fue mejor que la de la CFNRp⁴³. En un estudio prospectivo observacional reciente se observó que en los casos de GA, especialmente en DM inferior a -14 dB, la densidad vascular perifoveal medida con OCT-A no tiene un efecto suelo detectable, todavía mejor que la densidad vascular peripapilar y por encima de los parámetros estructurales como la CFNR y la GCC⁴⁴. Por todos estos motivos, al OCT-A podría ser una herramienta potencialmente útil para detectar progresión en glaucomas avanzados (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)⁴⁰⁻⁴⁴ (tabla 5).

Campimetría en glaucoma avanzado

Clasificación campimétrica clínica para glaucoma avanzado

Como ya se ha mencionado previamente, la definición de GA se basa principalmente en criterios campimétricos. Existen numerosas clasificaciones de los diferentes estadios de glaucoma en función de los datos de la perimetría estándar automatizada, siendo la clasificación de HPA¹² la más utilizada y extendida.

Seguimiento campimétrico en pacientes con glaucoma avanzado

Como ya se ha comentado, el análisis estructural no es de gran utilidad en muchos casos debido al efecto suelo de la OCT,

por lo que el CV se considera la prueba más importante para la detección de progresión en GA¹³. Sin embargo, se deben utilizar técnicas y estrategias específicas⁴⁵. Zalta⁴⁶ demostró la utilidad de evaluar el CV central con una estrategia 10-2 para pacientes con GA, utilizando un estímulo v (64 mm²) en lugar de un estímulo III (4 mm²), ya que está demostrado que en condiciones escotópicas la retina periférica elabora una suma espacial de los estímulos de mayor tamaño y, por lo tanto, es más fácil ver un estímulo más grande que uno de menor tamaño con la misma intensidad (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)⁴⁷ (tabla 5).

Otro estudio prospectivo indica la utilidad de utilizar un estímulo v en la perimetría Octopus cuando la DM llega a -18 dB, ya que al permitir mayor número de respuestas por parte del paciente puede aportar mayor información para evaluar la progresión campimétrica⁴⁸. Odden et al.⁴⁹ determinaron en otro estudio prospectivo que en el daño glaucomatoso avanzado el porcentaje de puntos centrales fuera de la normalidad en perimetría Humphrey SITA 24-2 excedían el porcentaje de puntos periféricos anormales sugiriendo un relativo respeto de las zonas periféricas, lo cual está a favor de la existencia de la isla de visión temporal clásicamente descrita en GA y terminal (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)⁴⁹ (tabla 5).

Respecto al *Visual Field Index* (VFI) existe evidencia sólida de su gran variabilidad cuando la DM sobrepasa los -20 dB, por lo tanto no se recomienda considerarlo como herramienta habitual en el seguimiento de los pacientes con GA (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)^{50,51} (tabla 5).

¿Cómo cuantificar cambio en programas de 10° centrales?

Existe poca evidencia sobre la progresión campimétrica central pero se están desarrollando modelos de análisis de progresión del daño campimétrico central basado en análisis de tendencias⁵². Respecto a la evaluación del CV central, Sugisaki et al.⁵³ desarrollaron un modelo predictivo utilizando 6 métodos diferentes de inteligencia artificial aplicándolos al CV 24-2 con el fin de predecir los valores de la desviación total del CV 10-2 en ojos con GA, con un rango de error del 25%, pero aún así no se logra la precisión necesaria para reemplazar el uso de la campimetría 10-2 en este grupo de pacientes (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)⁵³ (tabla 5). Recientemente, Wang et al.⁵⁴ publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico donde se analizaron los CV 10-2 de 1.010 pacientes mediante un método de inteligencia artificial no supervisada (análisis arquetípico), encontrando que el daño glaucomatoso más precoz en GA ocurre en zona nasal del CV central lo que se correlaciona con el escalón nasal del CV 24-2 (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)⁵⁴ (tabla 5).

Rejilla de análisis campimétrico 24-2C

Recientemente se ha desarrollado la nueva rejilla de análisis campimétrico 24-2C, la cual tiene una selección de 10 puntos asimétricos derivados de la rejilla 10-2 integrados en una rejilla 24-2, permitiendo, teóricamente, un análisis del CV central y periférico de forma simultánea posibilitando la identificación de un defecto campimétrico localizado central (*clustered*). Sin embargo, la rejilla 10-2 sigue aportando información más precisa sobre los defectos y, en la actualidad, no hay bases sólidas a favor del uso de la rejilla 24-2C en GA⁵⁵.

Existe evidencia que soporta el hecho de que en pacientes con GA y terminal no hay una evolución inevitable hacia la ceguera si su enfermedad se encuentra controlada médica o quirúrgicamente, teniendo en cuenta que la cirugía filtrante disminuye la progresión campimétrica pero no el declive de la AV y que los pacientes con GA/ceguera legal pueden seguir disfrutando de una calidad de vida aceptable⁵⁶.

¿Es útil, fiable y seguro el seguimiento con telemedicina?

En estos últimos años ha crecido el interés por el uso de telemedicina en glaucoma. La pandemia ha reforzado los intentos por aplicarla en el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma. Se ha demostrado que la telemedicina y la educación a distancia pueden generar buen conocimiento y actitud frente a la enfermedad⁵⁷.

El estudio de la concordancia muestra una buena correlación entre visitas virtuales y presenciales⁵⁸. En nuestro medio, Anton et al.⁵⁹ han empleado la plataforma DYSEO que integra OCT y fotografías del nervio óptico para la detección de glaucoma con una sensibilidad moderada, una alta especificidad y unos valores predictivos entre el 84% y el 96%.

En cuanto al seguimiento de glaucoma los estudios son escasos, se basan en una o 2 pruebas diagnósticas y existe elevada variabilidad^{60,61}. Cuando se compara con visitas presenciales, aquellos que tienen visitas virtuales tienen un menor retorno a la clínica⁶². También se ha demostrado que puede reducir el número de pacientes referidos al oftalmólogo⁶³. Nikita et al.⁶⁴ en un estudio piloto demuestran que el 72% de los pacientes con visitas virtuales expresaron la preferencia de continuar su seguimiento con dichas visitas virtuales. Asimismo, puede reducir el tiempo de espera de las visitas y la satisfacción del paciente es alta⁶⁵. Sin embargo, no se recomienda la telemedicina en exclusiva para GA, aunque puede ser útil en asociación con visitas presenciales (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)⁶¹ (tabla 5).

En cuanto al ahorro en los costes, se ha demostrado coste-efectividad en el screening de glaucoma⁶⁶. Los resultados pueden depender del sistema sanitario y son controvertidos por la heterogeneidad y los escasos estudios realizados. En glaucoma, la necesidad de tecnología para la realización de pruebas complementarias dificulta la adecuada valoración económica⁶⁷.

Tratamiento médico

PIO objetivo en glaucoma avanzado

La PIO objetivo puede definirse como el valor máximo de un rango de PIO estimado compatible con un enlentecimiento en la tasa de progresión del CV suficiente para mantener una calidad de vida adecuada teniendo en cuenta la esperanza de vida esperada del paciente^{13,16}.

No hay evidencia para respaldar el uso de ningún algoritmo particular para la determinación de la PIO objetivo⁶⁸, por lo que debe determinarse de forma individualizada en cada paciente^{13,16,68}. Sin embargo, existe un amplio consenso para recomendar un tratamiento hipotensor agresivo en la mayoría de pacientes con GA y una esperanza de vida razonable (nivel

Tabla 6 – Nivel de evidencia y recomendación sobre el tratamiento médico en glaucoma avanzado

Tratamiento médico en glaucoma avanzado (GA)	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
No existe un único nivel de PIO objetivo para cada paciente, por lo que la PIO objetivo debe ser estimada de forma individualizada para cada ojo de cada paciente	2+	D
En la mayoría de los pacientes que presentan GA y una esperanza de vida razonable, se debería recomendar un tratamiento hipotensor agresivo	1+	D
La PIO objetivo debe ser reevaluada y validada periódicamente y, adicionalmente, cuando se identifica progresión de la enfermedad o se desarrollan nuevas comorbilidades oculares o sistémicas	2+	D
Los fármacos que, hasta el momento, han demostrado una mayor reducción tensional son los análogos de las prostaglandinas, siendo los fármacos recomendados de forma general como primera opción en el tratamiento del glaucoma	1+	A
Aunque, en términos generales, no suele ser necesario comenzar el tratamiento hipotensor hasta haberse realizado y analizado todos los parámetros basales, en casos de GA se recomienda no demorar el inicio del tratamiento, máxime en casos con PIO inicial muy elevada	1+	D
En casos de GA, en los que la reducción de la PIO requerida exceda la eficacia esperada para un único principio activo, se considera aconsejable iniciar el tratamiento con una combinación de fármacos	2+	D
Los regímenes de tratamiento con más de un fármaco que han demostrado un mayor descenso tensional son aquellos que incluyen las prostaglandinas en combinación con cualquier otro principio activo	1+	A
El tratamiento con combinaciones fijas, cuando está disponible, es preferible a la instilación de los 2 fármacos por separado	1+	B
Aunque existen estudios en animales con resultados prometedores, ningún compuesto ha alcanzado suficiente nivel de evidencia en estudios clínicos para ser recomendado de forma generalizada con fines neuroprotectores en pacientes con glaucoma	1+	B

de evidencia 1+, grado de recomendación D)^{13,16,30} (tabla 6). En el estudio multicéntrico AGIS se observó que los pacientes que presentaron una PIO media superior a 17,5 mmHg en las primeras revisiones semestrales postratamiento presentaron un deterioro del CV significativamente mayor que los ojos cuya PIO se mantuvo por debajo de 14 mmHg en el mismo periodo de tiempo⁶⁹. En línea con esto, en el documento de consenso publicado en 2003 por la Sociedad Canadiense de Glaucoma sobre PIO objetivo, se recomienda alcanzar una PIO < 15 mmHg con una reducción de al menos un 30% respecto a la PIO basal en pacientes con GA⁷⁰. En la guía recientemente actualizada de la EGS queda también reflejado que la PIO objetivo debe ser más baja en GA en comparación con glaucomas más leves, pudiendo requerirse una PIO diana en torno a 10-12 mmHg¹³. Otros factores que deben ser tenidos en consideración en la determinación de la PIO objetivo son: el nivel de PIO inicial, la tasa de progresión durante el seguimiento, la presencia de otros factores de riesgo (como GPEX, historia familiar de GA o presencia de hemorragia peripapilar), los potenciales efectos secundarios y el riesgo del tratamiento, así como las preferencias del paciente^{13,16,68}.

No existe un único nivel de PIO objetivo para cada paciente, por lo que la PIO objetivo debe ser estimada de forma individualizada para cada ojo de cada paciente¹³, debe ser reevaluada periódicamente y, adicionalmente, cuando se identifica progresión de la enfermedad o se desarrollan nuevas comorbilidades oculares o sistémicas (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación D)^{13,16,68} (tabla 6).

Principios activos iniciales de elección

El tratamiento médico hipotensor debe individualizarse con la finalidad de alcanzar la PIO objetivo calculada para cada

paciente con la menor medicación y número de instilaciones posibles, minimizando los efectos secundarios oculares y sistémicos¹³.

En la elección del tratamiento hemos de considerar la eficacia, el mecanismo de acción, los efectos adversos locales y sistémicos de las diferentes opciones terapéuticas, así como las características particulares de cada paciente en función del tipo de glaucoma, de las condiciones oculares y sistémicas concomitantes, la adherencia al tratamiento, la calidad de vida y sus preferencias^{13,16}.

Los fármacos que, hasta el momento, han demostrado una mayor reducción tensional son los análogos de las prostaglandinas (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)⁷¹⁻⁷³ (tabla 6), seguidos de los betabloqueantes no selectivos, los inhibidores de la Rho-quinasa, los agonistas alfaadrenérgicos, los betabloqueantes selectivos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos. Los análogos de las prostaglandinas son la medicación más frecuentemente prescrita como primera opción en los pacientes con glaucoma^{13,16,30,74,75} ya que son los más eficaces, requieren de una única instilación diaria y poseen un buen perfil de seguridad y tolerancia^{16,75}, lo que también aplicaría para el GA.

El uso de medicación hipotensora con conservantes se ha relacionado ampliamente con el empeoramiento de signos y síntomas en la superficie ocular^{76,77}. A pesar de que en un metaanálisis recientemente publicado por Hedengran et al.⁷⁸ no se han podido demostrar diferencias clínicamente significativas en eficacia ni en seguridad entre el uso de fármacos con y sin conservantes, tanto en la guía de la EGS¹³ como en la guía NICE⁷⁴ se aconseja el uso preferente de medicación sin conservantes.

Aunque, en términos generales, no suele ser necesario comenzar el tratamiento hipotensor hasta haberse realizado

Tabla 7 – Nivel de evidencia y recomendación sobre el tratamiento láser en glaucoma avanzado

Tratamiento láser en glaucoma avanzado (GA)	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
La guía de la EGS recomienda el uso de la TLS como tratamiento inicial en pacientes con HTO y GPAA leve o moderado	1+	B
La trabeculoplastia primaria selectiva reduce significativamente la PIO también en los ojos con GA, aunque esta reducción suele ser insuficiente para alcanzar la PIO objetivo en estos pacientes	1+	B
El riesgo de picos hipertensivos mayores de 5 mmHg es poco frecuente, pero se sugiere el uso de fármacos hipotensores antes o después del láser para prevenirlos como también un control de la PIO durante las primeras 24 h después del láser	1+	B
Los procedimientos ciclodestructivos estarían indicados en casos en los que la cirugía filtrante o los dispositivos de drenaje es probable que fallen, han fallado previamente o no son posibles, así como en casos de glaucomas refractarios. También puede ser una opción en ojos con un potencial visual limitado	2+	D
No existe evidencia concluyente sobre si los procedimientos ciclodestructivos en glaucomas refractarios consiguen mejores resultados y menores complicaciones que otros tratamientos de glaucoma, o si un procedimiento ciclodestructivo puede ser superior a otro en glaucomas refractarios ni en glaucomas no refractarios	1++	A

y analizado todos los parámetros basales, en casos de daño glaucomatoso avanzado se recomienda no demorar el inicio del tratamiento, máxime en casos con PIO inicial muy elevada (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación D)⁷⁹ (tabla 6).

Se considera esencial involucrar al paciente, debidamente informado, en las decisiones que conciernen al manejo de su enfermedad^{13,16} y asegurarse de que el paciente entiende y es capaz de cumplir y mantener el tratamiento prescrito¹³.

¿Introducción del tratamiento escalonado / combinación fija / tratamiento médico máximo desde el principio?

Se debe comenzar el tratamiento hipotensor con la menor cantidad de medicación que nos permita alcanzar la PIO objetivo¹³. Aunque, de forma general, en los pacientes con glaucoma se recomienda iniciar el tratamiento con monoterapia, en casos seleccionados, como en el GA o en pacientes con PIO inicial muy elevada, en los que la reducción de la PIO requerida exceda la eficacia esperada para un único principio activo, se considera aconsejable iniciar el tratamiento con una combinación de fármacos (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación D)^{13,16} (tabla 6). Los regímenes de tratamiento con más de un fármaco que han demostrado un mayor descenso tensional son aquellos que incluyen las prostaglandinas en combinación con cualquier otro principio activo (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)⁷³ (tabla 6).

El tratamiento con combinaciones fijas, cuando está disponible, es preferible a la instilación de los 2 fármacos por separado (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)^{13,16,75} (tabla 6), ya que permite una posología más sencilla y reduce la cantidad de conservantes instilados, facilitando una mejor adherencia al tratamiento^{16,75}.

De forma general, cuando el tratamiento combinado fracasa en el objetivo de reducir la PIO suficientemente se puede considerar añadir un tercer fármaco a la combinación fija, o bien optar por una intervención láser o quirúrgica¹³. Más concretamente, en la guía NICE y en la guía de la EGS en su 4.ª edición, se especifica que si no se ha conseguido una reducción suficiente de la PIO con 2 principios activos debería valorarse, si es posible, la intervención láser o quirúrgica^{74,79}, lo cual podría ser una consideración especialmente relevante

en casos de GA en los que alcanzar la PIO objetivo y evitar la progresión del daño es especialmente prioritario y apremiante.

Ante una respuesta insuficiente a multiterapia también debe descartarse falta de cumplimiento¹³.

Papel de las terapias neuroprotectoras

Dado que algunos pacientes siguen presentando progresión del daño glaucomatoso a pesar de haber alcanzado niveles de PIO bajos, se reconoce la necesidad de disponer de tratamientos efectivos no relacionados con la PIO.

La neuroprotección puede considerarse como un abordaje terapéutico dirigido a prevenir el daño neuronal de forma directa¹³. Diferentes compuestos han mostrado propiedades neuroprotectoras en modelos animales de experimentación, incluyendo sustancias tan numerosas y diversas como la citicolina, la melatonina, la brimonidina, la memantina, los cannabinoides, las vitaminas A, B, C y E, el ginkgo biloba, los ácidos grasos omega 3 y 6, la coenzima Q10, el resveratrol, el ácido lipoico, la grelina, el magnesio, el azafrán, la astaxantina, etc.⁸⁰⁻⁸⁴. Sin embargo, hasta la fecha, ningún compuesto ha alcanzado suficiente nivel de evidencia en estudios clínicos para ser recomendado de forma generalizada en pacientes con glaucoma (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)^{13,74,75,81,85} (tabla 6). Tampoco, de forma particular, en aquellos pacientes con GA. Actualmente, el único abordaje que ha demostrado ser eficaz para la preservación de la función visual en pacientes con glaucoma es la disminución de la PIO¹³.

Tratamiento láser

¿Está indicado?

La TLA o TLS se usa como tratamiento inicial o adyuvante para disminuir la PIO en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), GPEX, glaucoma pigmentario e hipertensión ocular (HTO) de alto riesgo. La TLA y TLS tienen eficacias similares y consiguen reducir la PIO hasta un 20-25% (de 6 a 9 mmHg)¹³. Diferentes GPC para el manejo del

glaucoma hacen referencia al uso de la trabeculoplastia láser en el GA, existiendo ciertas discrepancias entre ellas. La guía de la EGS¹³ recomienda el uso de la TLS como tratamiento inicial en pacientes con HTO y GPAA leve o moderado (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)^{86,87} (tabla 7) al haberse demostrado en un reciente ensayo clínico de alta calidad que la TLS es igual de efectivo que los fármacos. En el GA, en cambio, no se recomienda el tratamiento primario con láser por falta de evidencia científica. La guía publicada por la Academia Americana de Oftalmología¹⁶ no hace referencia de forma específica al uso de la trabeculoplastia láser en el GA. Recomienda, eso sí, el uso de fármacos hipotensores (no usados de forma crónica) antes y/o después del láser, para prevenir los picos hipertensivos tras el tratamiento, particularmente en los pacientes con enfermedad avanzada (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)⁸⁸ (tabla 7). Aunque la trabeculoplastia láser es un procedimiento seguro, y los picos hipertensivos significativos (> 5 mmHg) son poco frecuentes y habitualmente autolimitados^{86,88}, en pacientes de alto riesgo, como son los pacientes con GA, debería considerarse tomar la PIO durante las 24 h posteriores al láser o 1 h después¹³.

¿Inicial, coadyuvante, de rescate, nunca?

En el único ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de buena calidad realizado hasta la fecha, el estudio LIGHT (*The Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension*), en el que se comparó el tratamiento inicial con TLS o con terapia médica tópica de inicio en pacientes con HTO o GPAA, solo el 6,5% de los ojos tenían GA. Se observó una reducción media de la PIO basal a los 3 años de seguimiento de alrededor del 30%, similar en los diferentes grupos, tanto en los GA como en los más leves o con HTO. No obstante, esta reducción no fue suficiente para conseguir la PIO objetivo necesaria en todos los pacientes. Solo el 42% de los ojos con GA seguían sin gotas a los 3 años y, únicamente el 9,6% de los ojos con GA consiguieron mantener el control de la enfermedad a los 3 años tras una única sesión de TLS⁸⁶. Aunque la TLS primaria sea igual de efectiva en el GA, esta reducción puede no ser suficiente para alcanzar la PIO objetivo baja que necesitan estos ojos (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)⁸⁶ (tabla 7).

La trabeculoplastia láser también estaría indicada como tratamiento adyuvante o sustitutivo en casos con respuesta insuficiente a los fármacos hipotensores, problemas de tolerancia y/o falta de adherencia^{13,74}. Aunque la guía británica NICE especifica que a los pacientes con GA se debería ofrecer cirugía filtrante, también hace referencia al uso de la trabeculoplastia láser en los casos en que la reducción de la PIO es insuficiente después de la cirugía o cuando el paciente rechaza la cirugía filtrante o esta no está disponible⁷⁴. No obstante, existen pocos estudios que hayan estudiado el uso de la trabeculoplastia láser de forma específica en pacientes con GA. La mayoría son estudios pequeños, con alto riesgo de sesgo y con un seguimiento inferior a un año⁸⁹⁻⁹¹. Schlote y Kynigopoulos⁹⁰ estudiaron el efecto de la TLS en un grupo de 44 ojos con GA medicado y observaron una reducción de la PIO < 18 mmHg y > 30% de la PIO basal en un 50% de los ojos al año de seguimiento, recomendando cirugía filtrante cuando la TLS fracasa. Otro estudio realizado en China valoró el efecto de TLS en 18 ojos con GA ya operados de TBC y en tratamiento

hipotensor. Observaron una reducción de la PIO \geq 20% en el 78% de los ojos y una reducción de la fluctuación de la PIO de 4,1 mmHg a 2,6 mmHg a los 6-9 meses de seguimiento⁸⁹.

Múltiples estudios han identificado la PIO basal como el factor predictor de éxito más importante, obteniendo una mayor respuesta cuando la PIO basal es más elevada. La TLA es menos efectiva en ojos con mallas trabeculares poco pigmentadas, a diferencia de la TLS que parece ser independiente del grado de pigmentación trabecular¹³. La severidad del glaucoma no parece estar asociada con una mayor o menor respuesta tensional a la trabeculoplastia ni con el riesgo de picos hipertensivos post láser⁹¹⁻⁹⁴. También se ha estudiado el efecto hipotensor de la trabeculoplastia con láser con micropulsos en pacientes con GA, sin encontrar diferencias significativas⁹².

Indicación y papel de los procedimientos ciclodestructivos

Los tratamientos ciclodestructivos tienen como objetivo la disminución de la producción de humor acuoso mediante la reducción de la función del cuerpo ciliar. Existen diferentes técnicas ciclodestructivas como la ciclocrioterapia, la ciclofotocoagulación con láser Nd:YAG o láser diodo realizada de forma transescleral, endoscópica o sin contacto y/o la ciclocoagulación con ultrasonidos de alta intensidad. Actualmente, los métodos más extendidos son la ciclofotocoagulación con láser transescleral y la ciclofotocoagulación endoscópica. Debido a la mayor tasa de complicaciones asociadas a la ciclocrioterapia, su uso es menos recomendado en estos momentos.

De forma general, las indicaciones de tratamiento ciclodestructivo que se especifican en la guía de la EGS incluyen aquellos casos en los que la cirugía filtrante o los dispositivos de drenaje es probable que fallen, han fallado previamente o no son posibles, así como los casos de glaucomas refractarios (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación D)¹³ (tabla 7). Asimismo, la guía de la Sociedad Americana de Oftalmología¹⁶ considera que la ciclofotocoagulación transescleral puede ser una buena opción para ojos con un potencial visual limitado y para aquellos que no sean candidatos a cirugía incisional.

Las principales ventajas de los procedimientos ciclodestructivos sobre la cirugía filtrante serían: una mayor facilidad técnica, una menor dependencia de cuidados postoperatorios y la elusión de una cirugía incisional¹⁶. En cuanto a las posibles complicaciones, cabe destacar el dolor, la inflamación y la disminución de AV, que pueden ser persistentes, el hifema, la descompensación corneal, los picos hipertensivos, el edema macular cistoide, la hipotonía y la phthisis^{13,16}. También es frecuente tener que repetir el procedimiento semanas o meses después del tratamiento inicial.

Una revisión sistemática Cochrane llevada a cabo en 2019 no encontró evidencia concluyente sobre si los procedimientos ciclodestructivos en glaucomas refractarios consiguen mejores resultados y menores complicaciones que otros tratamientos de glaucoma, o si un determinado procedimiento ciclodestructivo puede ser superior a otro (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)⁹⁵ (tabla 7). Tampoco existe evidencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad de los procedimientos ciclodestructivos empleados como manejo inicial en glaucomas no refractarios, es decir, que no hayan

recibido ningún tratamiento quirúrgico previo (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)⁹⁶ (tabla 7). Otra revisión reciente del grupo Cochrane no encontró evidencia de alta calidad para determinar los efectos de la ciclofotocoagulación endoscópica como tratamiento del glaucoma⁹⁷. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados más amplios y mejor diseñados para aclarar las ventajas de cada tipo de procedimiento ciclodestructivo en relación con otros procedimientos ciclodestructivos, así como con las diferentes modalidades de cirugía de glaucoma⁹⁵⁻⁹⁷.

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento quirúrgico de primera línea vs. tratamiento médico

Tradicionalmente, el tratamiento médico es el tratamiento estándar del GPAA, reservándose la cirugía para los casos en los que el tratamiento médico fracasa. Aún así, la guía de la Asociación Americana de Oftalmología menciona que la TBC se puede considerar como tratamiento inicial en algunos casos seleccionados, aunque no se especifica en qué pacientes sería más conveniente¹⁶. La guía británica NICE sí sugiere que debería ofrecerse cirugía filtrante con mitomicina C (MMC) como tratamiento de primera elección a aquellos pacientes con GA, informando de los riesgos y beneficios⁷⁴. De la misma manera, la guía de la EGS recomienda cirugía filtrante en casos que sea poco probable conseguir la PIO objetivo con medicación y/o láser y debería considerarse como tratamiento de primera elección en pacientes con afectación severa del CV¹³. Asimismo, en la GPC sobre GPAA realizada en nuestro país³⁰, también se considera la cirugía con/sin antimetabolitos como el tratamiento de primera elección en pacientes con GA. Sin embargo, a pesar de las indicaciones reflejadas en diferentes guías clínicas, se ha observado que, en la práctica, es frecuente que los oftalmólogos inicien el manejo de los pacientes con GA con tratamiento médico hasta alcanzar el máximo tratamiento médico tolerado, principalmente para evitar el riesgo de complicaciones quirúrgicas⁹⁸.

La única revisión sistemática que compara el tratamiento médico primario con el tratamiento quirúrgico en pacientes con GPAA incluyó a 888 participantes de 4 ensayos clínicos⁹⁹. Encontraron cierta evidencia de que, en pacientes con GA, el tratamiento médico estaba asociado con una mayor progresión del daño glaucomatoso al compararlo con el tratamiento quirúrgico. La medicación usada en esos ensayos fue la pilocarpina y los betabloqueantes, por lo que concluyeron que eran necesarios ensayos clínicos para valorar la efectividad clínica y el coste-efectividad de la medicación actual (prostaglandinas, alfa-2-agonistas e inhibidores de la anhidrasa carbónica) comparada con la cirugía, sobre todo en pacientes con GA y raza negra (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)⁹⁹ (tabla 8).

En esta misma línea, recientemente, se ha realizado el estudio TAGS (*Treatment of Advanced Glaucoma Study*)¹⁰⁰ en Reino Unido en el que se demostró que la PIO fue significativamente menor en los pacientes intervenidos de TBC a lo largo del estudio (12,4 mmHg vs. 15,1 mmHg a los 2 años). El 25% de los pacientes operados necesitaron tratamiento tópico adicional.

Los efectos adversos fueron muy similares en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida a los 2 años de seguimiento entre pacientes recién diagnosticados de GPAA avanzado (incluido GPAA, pigmentario y normotensivo) tratados con medicación y los intervenidos de TBC (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)¹⁰⁰ (tabla 8). Aunque las complicaciones severas que requieren una reintervención quirúrgica sean poco frecuentes, se recomienda informar a los pacientes que vayan a ser operados de la posibilidad de que necesiten más cirugía en caso de complicaciones (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B)¹⁰⁰ (tabla 8). Aunque en el TAGS no se observaron diferencias significativas entre grupos en el CV, se necesitan estudios con un seguimiento más largo para demostrar si la TBC primaria en los pacientes con GA previene mejor la pérdida del CV a largo plazo que el tratamiento médico hipotensor. Se ha propuesto que la edad, la PIO y la DM basal podrían usarse como indicadores de cirugía para conseguir PIO objetivo bajas en pacientes con GA, ya que se ha observado un aumento significativo en la tasa de TBC en los pacientes menores de 40 años, con PIO > 25 mmHg y DM < -16 dB (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)¹⁰¹ (tabla 8).

Además del efecto hipotensor en sí mismo, se ha sugerido que una menor fluctuación de la PIO a lo largo del día podría ser otro aspecto beneficioso asociado al tratamiento quirúrgico en GA¹⁰².

¿Cuál es la técnica de elección? Cirugía filtrante vs. implantes de drenaje

La TBC sigue siendo la técnica quirúrgica más extendida en el tratamiento del glaucoma. En la guía de consenso de la Asociación Mundial de Glaucoma (WGA), sigue considerándose la TBC como la técnica quirúrgica de referencia para glaucomas moderados-severos con la que otros procedimientos deben ser comparados¹⁰³. Los dispositivos de drenaje se han reservado habitualmente para pacientes con alto riesgo de malos resultados si se realiza una TBC y/o para aquellos pacientes que ya presentan una TBC previa fallida^{13,16}. Sin embargo, ensayos clínicos recientes han demostrado el papel potencial de los dispositivos de drenaje como procedimiento quirúrgico primario en casos seleccionados^{13,104}. Sus indicaciones se han ampliado y se ha producido un incremento progresivo en su uso^{16,105}.

Una revisión sistemática Cochrane realizada en 2017 determinó que no existía información suficiente para concluir si existen diferencias entre el uso de dispositivos de drenaje y la TBC en el tratamiento del glaucoma (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)¹⁰⁴ (tabla 8). El estudio TVT (*Tube Versus Trabeculectomy*)¹⁰⁶ es un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado que comparó la eficacia y seguridad de la cirugía con implante Baerveldt 350 mm² y la TBC con MMC en pacientes con cirugías previas de cataratas y/o TBC. Tras 5 años de seguimiento, la tasa de éxito fue mayor para los dispositivos de drenaje, siendo más frecuente la necesidad de reintervención en el grupo de TBC. Ambas técnicas quirúrgicas obtuvieron resultados comparables en cuanto al descenso de la PIO, uso de terapia médica hipotensora, complicaciones severas y pérdida de AV a los 5 años. Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de pérdida de CV¹⁰⁷. El

Tabla 8 – Nivel de evidencia y recomendación sobre el tratamiento quirúrgico en glaucoma avanzado

Tratamiento quirúrgico en glaucoma avanzado (GA)	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
La trabeculectomía primaria consigue PIO significativamente inferiores al tratamiento tópico y reduce el número de fármacos hipotensores en GA	1+	B
No se han demostrado diferencias significativas en la calidad de vida a los 2 años de seguimiento entre pacientes recién diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto avanzado (incluido GPEX, pigmentario y normotensivo) tratados con medicación y los intervenidos de trabeculectomía	1+	B
Se recomienda informar a los pacientes que vayan a ser operados de la posibilidad de que necesiten más cirugía en caso de complicaciones	1+	B
La edad, la PIO y la DM basal podrían usarse como indicadores de cirugía para conseguir PIO objetivo bajas en pacientes con GA, precisando más trabeculectomías los pacientes menores de 40 años, con PIO > 25 mmHg y DM < -16 dB	2–	D
No existe información suficiente para concluir si existen diferencias entre el uso de dispositivos de drenaje y la TBC en el tratamiento del GA	1+	A
El descenso tensional es mayor con los implantes de Baerveldt en comparación con la válvula de Ahmed, aunque no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de un dispositivo de drenaje concreto frente a otros	1+	A
La trabeculectomía ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del GA.	1+	A
Las técnicas no penetrantes de glaucoma han demostrado ser efectivas en el GA	3	D
Se ha observado una tendencia a una mayor reducción de la PIO en la trabeculectomía con una mayor tasa de complicaciones en comparación con técnicas de cirugía no penetrante	1+	A
La elección de realizar una técnica quirúrgica penetrante o no penetrante debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, así como la experiencia y preferencias del cirujano	1+	D
Las técnicas MIGS podrían tener utilidad en casos seleccionados de GA	2–	D
La anestesia peribulbar y/o retrobulbar deben ser empleadas con precaución en pacientes con GA. En estos pacientes podrían estar especialmente indicadas técnicas anestésicas de contacto	2+	D
La MMC y el 5-FU mejoran los resultados de la cirugía filtrante	1+	A
Se recomienda valorar la realización de cirugía combinada de glaucoma y catarata, en pacientes con glaucoma avanzado en tratamiento con 2 o más hipotensores tópicos que requieran intervención quirúrgica de catarata	2+	B

estudio PTVT (*Primary Tube Versus Trabeculectomy*) es un ensayo clínico en curso, multicéntrico y aleatorizado que compara el implante Baerveldt 350 mm² y la TBC con MMC en ojos sin cirugía incisional previa¹⁰⁸. Tras 3 años de seguimiento, las tasas de éxito quirúrgico y de complicaciones serias han sido similares entre ambos grupos, aunque la TBC ha alcanzado cifras tensionales más bajas con menor número de fármacos hipotensores. De forma similar, en otro ensayo clínico aleatorizado reciente que compara las mismas técnicas quirúrgicas en ojos sin cirugía ocular previa, se observó que, tras un año de seguimiento, los resultados eran comparables en cuanto a la reducción de la PIO y a la tasa de éxito quirúrgico, pero el grupo de implante Baerveldt 350 mm² requirió mayor número de fármacos hipotensores y presentó una tasa más elevada de complicaciones, entre las que destaca la diplopía¹⁰⁹. Aunque los estudios citados incluyen también a pacientes con GA, se requieren estudios concretos, que comparen ambas técnicas en pacientes con daño avanzado. La guía británica NICE⁷⁴ recomienda ofrecer TBC aumentada con MMC a los pacientes con GA, aunque la evidencia científica hasta la fecha es escasa.

En cuanto a la comparación de los diferentes dispositivos de drenaje entre sí, las publicaciones apuntan hacia un mayor descenso tensional con los implantes Baerveldt que con la válvula de Ahmed, sin poder determinarse si estas diferencias llegan a ser clínicamente significativas^{103,104}. No existe evidencia para recomendar el uso de un dispositivo de drenaje concreto, ni ninguna modificación concreta en el

procedimiento quirúrgico en pacientes con GA (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)¹⁰⁴ (tabla 8). Aunque la MMC ha demostrado mejorar los resultados de la cirugía filtrante¹¹⁰, en el caso de los dispositivos de drenaje, los estudios realizados hasta el momento no permiten afirmar que exista un beneficio asociado al uso de MMC frente a placebo¹¹¹.

Trabeculectomía vs. cirugía no penetrante

Tanto la TBC^{100,112} como las cirugías no penetrantes de glaucoma^{113–115} han demostrado ser efectivas en la reducción de la PIO en GA (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A y nivel de evidencia 3, grado de recomendación D, respectivamente)^{100,112–115}. Aunque, hasta la fecha, no existen estudios comparativos de eficacia y seguridad entre la TBC y las cirugías no penetrantes realizados específicamente en pacientes con GA; de forma general, se ha observado una tendencia a una mayor reducción de la PIO en la TBC con una mayor tasa de complicaciones (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)^{13,74,103,116–119} (tabla 8). Así, en el metaanálisis realizado por Eldaly et al.¹¹⁶ objetivaron que la disminución de la PIO fue significativamente mayor en la TBC que en la viscocanalostomía. En cambio, los resultados fueron menos concluyentes al comparar los resultados de la TBC con los de la esclerectomía profunda no perforante (EPNP). En otro metaanálisis reciente realizado por Gabai et al.¹¹⁷ describen también una mayor reducción de la PIO con la TBC, aunque indican que

la EPNP con MMC intraoperatoria podría ser la técnica que mejor equilibrio consigue entre eficacia y seguridad. La tasa de complicaciones y progresión de la catarata fue mayor en la TBC en ambos metaanálisis. Ambas revisiones inciden en la necesidad de realizar estudios comparativos, aleatorizados y multicéntricos por cirujanos que dominen las técnicas quirúrgicas, con criterios unánimes en cuanto a la definición de éxito quirúrgico y valoración de las complicaciones y que incluyan evaluaciones de calidad de vida y análisis de coste-efectividad.

En los estudios comparativos realizados con implante Ex-PRESS® (Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, Texas, EE. UU.), se ha objetivado una eficacia hipotensora comparable a la conseguida con la TBC¹²⁰⁻¹²². Aunque algunos autores no han observado diferencias en cuanto a las complicaciones¹²², otras publicaciones hacen referencia a una menor tasa de hifema y de progresión de la catarata en el grupo de implante Ex-PRESS®^{120,121}. Asimismo, en un ensayo clínico reciente comparando faco-Ex-PRESS y faco-EPNP se han descrito similares tasas de éxito quirúrgico a un año de seguimiento, con mayor tasa de complicaciones y de intervenciones postoperatorias en el grupo de Ex-PRESS®¹²³. Se requieren estudios comparativos con Ex-PRESS realizados de forma específica en pacientes con GA.

Hasta el momento, no existe suficiente evidencia científica que justifique la recomendación de realizar preferiblemente una técnica filtrante penetrante o una cirugía no penetrante en pacientes con GA. La elección de la técnica quirúrgica debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente (estadio de la enfermedad, PIO objetivo, tipo de glaucoma, cirugías previas, estado refractivo, edad, profesión, preferencias y expectativas, etc.), así como la experiencia y preferencias del cirujano (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación D)^{13,16} (tabla 8).

¿Papel de los MIGS en glaucoma avanzado?

Para valorar las técnicas mínimamente invasivas en GA los estudios existentes tienen un corto tiempo de seguimiento y no se estudia la progresión del daño en perimetría. Por tanto, las evidencias se basan en la reducción de la PIO y del número de fármacos antiglaucomatosos postoperatorios. En algunos procedimientos incluidos como técnicas mínimamente invasivas hay ausencia de análisis de resultados en pacientes con GA o son un número muy pequeño de participantes dentro de las series.

En cuanto a las diversas técnicas existentes, el implante de colágeno XEN® (Abbvie North Chicago, EE. UU.) demostró una reducción de la PIO y del número de fármacos en pacientes intervenidos previamente de glaucoma. La mayor complicación postquirúrgica fue la necesidad de realizar *needling* postoperatorio¹²⁴.

El implante trabecular Hydrus® (Invantis Inc Irvine, EE. UU.) también ha demostrado reducción de la PIO y un menor número de fármacos postoperatorios frente a la cirugía aislada de catarata¹²⁵. Cuando se compara con la implantación de 2 iStent® (Glaukos Corp San Clemente, EE. UU.) también presenta mejores resultados con un perfil de seguridad similar¹²⁶.

El Trabectome® (NeoMedix Inc, Ca, EE. UU.) ha demostrado eficacia en todos los rangos de glaucoma¹²⁷. Se ha comparado Trabectome® asociado a facoemulsificación frente

a facoemulsificación e implante de 2 iStent® con buenos resultados tensionales pero menores complicaciones en el grupo de facoemulsificación más iStent®¹²⁸. La combinación de Trabectome® y facoemulsificación ha demostrado una reducción de la PIO similar a la cirugía combinada de facoemulsificación y TBC. En esta serie hay pocos pacientes con GA, y los propios autores recomiendan que en pacientes con GA y necesidad de una mayor reducción de la PIO, la faco-trabectomía debería ser la técnica considerada, teniendo en cuenta una mayor posibilidad de complicaciones frente a cirugías combinadas con técnicas mínimamente invasivas¹²⁹.

Los metaanálisis existentes sobre MIGS¹³⁰⁻¹⁴¹ ofrecen resultados de eficacia que confirman su posible ventaja para individualizar el tratamiento quirúrgico en los pacientes con glaucoma (nivel de evidencia 2-, grado de recomendación D)¹³⁰⁻¹⁴¹ (tabla 8). Sin embargo, las evidencias existentes hasta el momento proceden de escasos ensayos clínicos, muy heterogéneos y no aleatorizados. La guía de la EGS¹³ y la guía de consenso de la WGA¹⁰³ consideran que las técnicas mínimamente invasivas podrían ser una alternativa en glaucomas leves y moderados, pero no hacen alusión a casos con GA.

¿Hay evidencias de que alguna modificación en la técnica de la cirugía filtrante sea recomendable en glaucoma avanzado?

Aunque no existe un tipo de anestesia específico que sea más recomendable en este tipo de pacientes, es importante tener en cuenta que un exceso de anestesia peribulbar y/o retrobulbar puede inducir un aumento de la PIO y/o una reducción del flujo sanguíneo¹⁴²⁻¹⁴⁵, cuyas consecuencias sobre el nervio óptico son especialmente relevantes en pacientes con GA, sobre todo si asocian baja AV y/o amenaza de la fijación en el CV. Por tanto, la anestesia peribulbar y/o retrobulbar deben ser empleadas con precaución en estos casos y, más aún, si existen antecedentes de cardiopatía isquémica y/o edad avanzada, evitando la inyección de volúmenes elevados de solución anestésica (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación D)¹⁴²⁻¹⁴⁵ (tabla 8). También es aconsejable evitar los fármacos vasoconstrictores asociados a la anestesia y los dispositivos de compresión orbitaria^{143,145}. Aunque la evidencia es escasa, en estos pacientes podrían estar especialmente indicadas técnicas anestésicas tóxicas o de contacto¹⁴⁵.

Asimismo, es especialmente importante en este grupo de pacientes evitar situaciones de descompresión ocular brusca y de hipotensión marcada, tanto a nivel ocular como de forma sistémica, ya que pueden comprometer un nervio óptico ya de por sí muy dañado.

Dado que la causa fundamental de fracaso de la cirugía filtrante es la cicatrización de la ampolla filtrante, una de las principales medidas para mejorar las tasas de éxito es el uso intraoperatorio de sustancias antifibróticas. Tanto la MMC como el 5-fluorouracilo (5-FU) mejoran los resultados de la cirugía filtrante (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)^{110,146,147} (tabla 8). Las conclusiones de la revisión sistemática Cochrane realizada en 2015¹⁴⁷, sugieren que el uso intraoperatorio de MMC podría ser más eficaz que el del 5-FU con menores tasas de epitelopatía e hifema, aunque con una calidad de la evidencia baja. Las guías tanto de la EGS

Tabla 9 – Nivel de evidencia y recomendación sobre el fenómeno de «wipe-out»

Fenómeno de «wipe-out»	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
El fenómeno de «wipe-out» puede producirse tras cirugía filtrante en GA	3	D
El «wipe-out» podría ser más frecuente en pacientes con edad avanzada, con PIO preoperatoria más elevada, con defectos campimétricos con amenaza a la fijación y/o cuando se hayan presentado complicaciones postoperatorias como hipotonía	3	D
Es recomendable no realizar anestesia retrobulbar/peribulbar en estos pacientes	3	D
No existe evidencia firme sobre la cirugía filtrante de elección para prevenir la producción de «wipe-out»	3	D

como de la sociedad americana de glaucoma, así como el consenso de la WGA avalan el uso de la MMC y el 5-FU en la cirugía de glaucoma^{13,16,103}. De forma más concreta, la guía británica NICE recomienda realizar TBC con MMC en pacientes con GA⁷⁴. Aunque en la versión editada en 2009 se hacía referencia al uso tanto de MMC como de 5-FU, en la versión actualizada en 2017 la recomendación incluye únicamente la MMC, ya que consideran que el 5-FU ya no es una práctica habitual en el manejo quirúrgico y post-operatorio. Hasta la fecha, no existe evidencia científica que recomiende el uso de terapias anti-VEGF en la cirugía filtrante^{103,148}.

La matriz de colágeno (Ologen) es un modulador de la cicatrización sin efecto inhibitorio directo sobre la proliferación de fibroblastos. Puede ser utilizado como alternativa a la MMC o de forma simultánea. En un metaanálisis que compara la TBC con MMC aislada vs. matriz de colágeno¹⁴⁹, la MMC se mostró superior en resultados tensionales con una menor necesidad de medicación postoperatoria pero unas tasas de éxito completo similares y un mayor riesgo de hipotonía.

En pacientes afectados de GA y catarata que necesiten intervención quirúrgica, se considera recomendable valorar la realización de cirugía combinada de glaucoma y catarata, especialmente si se encuentran en tratamiento médico con 2 o más principios activos, para evitar los posibles picos hipertensivos posteriores a la cirugía de catarata y conseguir un mejor control tensional a largo plazo (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B)^{112,150} (tabla 8).

Fenómeno de «wipe out»

¿Mito o realidad?

El fenómeno de «wipe-out» es una nefasta complicación potencial tras cirugía filtrante en GA (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D)¹⁵¹⁻¹⁵³ (tabla 9). Se trata de una pérdida de AV irreversible, en pacientes con un daño campimétrico avanzado que, en muchas ocasiones, afecta a los 10° centrales, y que no se puede explicar por otros fenómenos como la aparición de cataratas, el edema macular posquirúrgico o la maculopatía hipotónica¹⁵¹. Su etiología es incierta, pero se cree que se debe a una hipotonía brusca que pueda generar una hipoperfusión marcada sobre el nervio óptico, previamente dañado por el glaucoma¹⁵².

Existe poca evidencia de calidad respecto a la incidencia del «wipe-out» en el glaucoma. Su frecuencia varía mucho según los distintos estudios y a pesar de que hay autores que prácticamente no lo encuentran (0 a 0,95%)¹⁵² otros refieren incidencias de hasta el 7%¹⁵³. La mayoría de los artículos

que identifican este fenómeno son antiguos, retrospectivos, con definiciones muy distintas de pérdida visual definitiva y en ellos no siempre se descartaban otras causas subyacentes que pudieran justificar esta pérdida visual. Con la incorporación progresiva de las mejoras en la cirugía filtrante, se ha incluso cuestionado la existencia de esta entidad, considerándose como un fenómeno cada vez menos frecuente dada la mejoría del control tanto de la hipotonía como de los picos hipertensivos posquirúrgicos^{100,151,152,154,155}. Asimismo, el uso generalizado de nuevas técnicas diagnósticas permite detectar de forma más precisa causas de pérdida visual que previamente podían pasar desapercibidas como, por ejemplo, la detección de edema macular en la OCT¹¹³.

¿Es predecible? Riesgo cuantificable individual, factores de riesgo y protectores

De nuevo, no existen artículos de buena calidad que evalúen los factores de riesgo relacionados con la aparición del «wipe-out» ni que nos permitan predecir la aparición de este fenómeno después de la cirugía. Un estudio retrospectivo de 508 TBC identificó 4 casos de «wipe-out», y en todos ellos se había utilizado anestesia retrobulbar¹⁵². En este y otros estudios se ha encontrado también un mayor riesgo en aquellos pacientes de más edad, en los casos con PIO preoperatorias más elevadas y daños avanzados en el CV con amenaza de la fijación y cuando se habían presentado complicaciones postoperatorias como hipotonía con efusiones coroideas (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D)^{152,156} (tabla 9).

Los pacientes con GA, que ya tienen un nervio óptico muy comprometido, posiblemente tienen un mayor riesgo de «wipe-out» con la anestesia retrobulbar y/o peribulbar en caso de trauma directo, presión en el nervio y/o isquemia^{143-145,157}. Se ha hipotetizado incluso que el propio aumento de volumen localizado en el nervio podría provocar una especie de «síndrome compartimental» y/o isquemia que se vería aún más aumentada si se usa adrenalina en la mezcla anestésica^{143,144}. Por este motivo, sería razonable valorar realizar otro tipo de técnica anestésica en este tipo de pacientes (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D)^{143,152,157} (tabla 9) y, en caso de ser indispensable la realización de una anestesia retrobulbar o peribulbar, inyectar el mínimo volumen posible, sin fármacos vasoconstrictores y procurando evitar el uso de compresores orbitarios¹⁴⁵.

¿Fenómeno de «wipe-out» y cirugía de elección?

La guía de la EGS aconseja la TBC frente al tratamiento médico en pacientes con GA, que son el grupo de pacientes más

expuestos a padecer este fenómeno, pero no existe ningún apartado específico sobre el potencial riesgo de «wipe-out»¹³.

Dos estudios recientes, de diseño retrospectivo no comparativo y con pocos pacientes, han evaluado la incidencia de este fenómeno en pacientes con GA intervenidos de EPNP, no encontrando casos tras un seguimiento a 6 meses y un año^{113,158}, sugiriendo que la potencial descompresión más lenta que proporciona la EPNP podría reducir el riesgo de «wipe-out». Esta potencial ventaja teórica también podría extenderse a las nuevas cirugías mínimamente invasivas.

Por otro lado, la mayoría de los estudios publicados con TBC son antiguos y no están realizados con la introducción de las mejoras en la seguridad propuestas por el Moorfields Safe Security System en las que se produce una descompresión mucho más limitada y un mejor control de la PIO postoperatoria¹⁵⁹. En un ensayo clínico, aleatorizado y multicéntrico, recientemente publicado, en el que se compara la TBC con la terapia médica como tratamiento primario en el GA, no se observó ningún caso de «wipe-out» en los 227 ojos asignados a tratamiento primario mediante TBC¹⁰⁰.

Nuevamente, no existen estudios de suficiente calidad para hacer una recomendación fuerte sobre qué técnica de cirugía filtrante es superior para evitar esta complicación (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D) (tabla 9) ya que, hasta la fecha, no existe ningún estudio prospectivo comparativo valorando la incidencia del fenómeno de «wipe-out».

Calidad de vida

La presencia de daño glaucomatoso avanzado influye en la calidad de vida del paciente^{4,5,13}. La calidad de vida se ve afectada por el déficit de función visual, el impacto psicológico de tener una enfermedad crónica progresiva con riesgo de pérdida de visión, así como los efectos secundarios y los costes del tratamiento¹³.

Las evaluaciones que generalmente empleamos en nuestra clínica diaria para el diagnóstico y seguimiento de glaucoma suelen realizarse en cada ojo de forma independiente. En cambio, la calidad de vida relacionada con la visión es un fenómeno bilateral y varía dependiendo de la cantidad relativa de pérdida visual que presenta cada ojo. La calidad de vida se ha relacionado con la extensión del CV binocular o del CV del ojo menos afectado^{4,79}. Por otro lado, la dificultad en la realización de las tareas diarias se ha relacionado con otros factores, además de con la discapacidad visual¹⁶⁰.

Se ha comprobado que más de la mitad de los pacientes tuvieron que ser instados a dejar de conducir en el curso del GA²⁷. Además, se ha detectado que los pacientes con GA presentaban frecuentemente dificultades para leer, subir escaleras y/o reconocer personas, sufriendo más accidentes domésticos, laborales y/o de tráfico que precisan más recursos que en fases precoces del glaucoma, y que estos problemas eran más obvios en pacientes de mayor edad^{3,4}.

La evaluación de la calidad de vida en estudios de investigación en glaucoma es de gran importancia¹⁶¹, figurando entre las limitaciones de muchos de los trabajos publicados (nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A)^{104,116,117}. Aún así, la evaluación del impacto del glaucoma en la vida diaria y en

la calidad de vida del paciente continúa siendo un reto³. Se han identificado 41 cuestionarios de calidad de vida empleados en glaucoma y, aunque se ha observado que el empleo de determinados cuestionarios sería más recomendable en estos pacientes, no se ha podido establecer un único cuestionario cuyo diseño sea adecuado para todos los trabajos de investigación en glaucoma, por lo que se recomienda elegir el más apropiado según el objetivo del estudio¹⁶¹. La guía NICE también hace hincapié en la necesidad de encontrar la herramienta correcta para evaluar la calidad de vida en pacientes con glaucoma⁷⁴.

Dada la fuerte asociación entre GA y pérdida de calidad de vida^{4,5}, consideramos de gran importancia valorar este aspecto en la práctica clínica en este grupo de pacientes ya que el objetivo del tratamiento del glaucoma es preservar la calidad de vida (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

Limitaciones

Entre las limitaciones de la presente GPC reseñamos que, aunque en muchos de los estudios realizados en pacientes con glaucoma, se engloban glaucomas con diferente grado de severidad, incluyendo pacientes con glaucomas leve, moderado y avanzado, las publicaciones centradas de forma concreta y exclusiva en pacientes con GA son escasas. Dada la poca literatura existente, en muchos apartados nos hemos visto obligados a ampliar la búsqueda más atrás en el tiempo hasta poder obtener información suficiente.

Los estudios que valoran la eficacia de los tratamientos empleados en el glaucoma se basan fundamentalmente en la reducción de la PIO, pero la mayoría de ellos no incluyen otros parámetros relevantes como la evaluación de la progresión del daño glaucomatoso y/o la repercusión en la calidad de vida del paciente.

Tampoco hay estudios sobre coste-efectividad de los diferentes tratamientos y procedimientos en GA.

Financiación

Tanto la Sociedad Española de Glaucoma (SEG) como la Red de Oftalmología RETICS OFTARED (RD16-0008-0007, RD16/0008/0001, RD16/0008/0010, RD16/0008/0013, RD16/0008/0018, RD16/0008/0022) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Economía y Competitividad español han promovido y avalado la realización de esta guía de práctica clínica (GPC), en la que han participado expertos en glaucoma de ambas organizaciones. Este trabajo ha sido financiado en parte por el PN I+D+i 2008-2011; por el ISCIII-Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa; y por el programa europeo FEDER.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta intereses que pudieran condicionar su participación en la elaboración de la guía de práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–90.
2. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:421–5.
3. Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AG. Quality of life in glaucoma: A review of the literature. *Adv Ther*. 2016;33:959–81.
4. Kastner A, King AJ. Advanced glaucoma at diagnosis: Current perspectives. *Eye*. 2020;34:116–28.
5. Wang Y, Alnawi S, Ke M. The impact of mild, moderate, and severe visual field loss in glaucoma on patients' quality of life measured via the Glaucoma Quality of Life-15 Questionnaire: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8019.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: How quickly do guidelines become outdated? *JAMA*. 2001;286:1461–7.
7. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2007/02-01.
8. Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182:E839–42.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011:343.
11. Spaeth GL, Lopes JF, Junk AK, Grigorian AP, Henderer J. Systems for staging the amount of optic nerve damage in glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:293–315.
12. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St. Louis: Mosby; 1993.
13. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and guidelines for glaucoma. Part II, Chapter 3: Treatment options. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2020. p.131-54.
14. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:24–30.
15. Parekh AS, Tafreshi A, Dorairaj SK, Weinreb RN. Clinical applicability of the International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD-9) glaucoma staging codes to predict disease severity in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23:e18–22.
16. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2021;128:P71–150.
17. Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology*. 1994;101:1445–55.
18. Musch DC, Lichten PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: Study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999;106:653–62.
19. Brusini P. GDx staging system: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification. *J Glaucoma*. 2011;20:287–93.
20. Brusini P. OCT Glaucoma Staging System: A new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT. *Eye*. 2018;32:113–9.
21. Parra-Blesa A, Sanchez-Alberca A, Garcia-Medina JJ. Clinical-evolutionary staging system of primary open-angle glaucoma using optical coherence tomography. *J Clin Med*. 2020;9:1530.
22. Brusini P. Global Glaucoma Staging System (GGSS): A new method to simultaneously assess the severity of both functional and structural damage in glaucoma. *J Clin Med*. 2021;10:4414.
23. Founti P, Bunce C, Khawaja AP, Doré CJ, Mohamed-Noriega J, Garway-Heath DF, et al. Risk factors for visual field deterioration in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2020;127:1642–51.
24. Miki A, Ikuno Y, Asai T, Usui S, Nishida K. Defects of the lamina cribrosa in high myopia and glaucoma. *PLoS One*. 2015;10:e0137909.
25. Chan TCW, Bala C, Siu A, Wan F, White A. Risk factors for rapid glaucoma disease progression. *Am J Ophthalmol*. 2017;180:151–7.
26. Moon Y, Sung KR, Kim JM, Shim SH, Yoo C, Park JH. Risk factors associated with glaucomatous progression in pseudoexfoliation patients. *J Glaucoma*. 2017;26:1107–13.
27. Gramer G, Gramer E. Stage of visual field loss and age at diagnosis in 1988 patients with different glaucomas: Implications for glaucoma screening and driving ability. *Int Ophthalmol*. 2018;38:429–41.
28. Jones PR, Philipin H, Makupa WU, Burton MJ, Crabb DP. Severity of visual field loss at first presentation to glaucoma clinics in England and Tanzania. *Ophthalmic Epidemiol*. 2020;27:10–8.
29. Ayaki M, Shiba D, Negishi K, Tsubota K. Depressed visual field and mood are associated with sleep disorder in glaucoma patients. *Sci Rep*. 2016;6:1–7.
30. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB); 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS.
31. Mwanza J-C, Budenz DL, Warren JL, Webel AD, Reynolds CE, Barbosa DT, et al. Retinal nerve fibre layer thickness floor and corresponding functional loss in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:732–7.
32. Mwanza J-C, Kim HY, Budenz DL, Warren JL, Margolis M, Lawrence SD, et al. Residual and dynamic range of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma: Comparison of three OCT platforms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6344–51.
33. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA, Belghith A. Estimating optical coherence tomography structural measurement floors to improve detection of progression in advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:37–44.
34. Ye C, Yu M, Leung CK. Impact of segmentation errors and retinal blood vessels on retinal nerve fibre layer measurements using spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e211–9.
35. Lavinsky F, Wu M, Schuman JS, Lucy KA, Liu M, Song Y, et al. Can macula and optic nerve head parameters detect glaucoma progression in eyes with advanced circumpapillary retinal nerve fiber layer damage? *Ophthalmology*. 2018;125:1907–12.

36. Hu H, Li P, Yu X, Wei W, He H, Zhang X. Associations of ganglion cell-inner plexiform layer and optic nerve head parameters with visual field sensitivity in advanced glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2021;64:310–20.
37. Belghith A, Medeiros FA, Bowd C, Liebmann JM, Girkin CA, Weinreb RN, et al. Structural change can be detected in advanced-glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:OCT511–8.
38. Sung KR, Sun JH, Na JH, Lee JY, Lee Y. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2012;119:308–13.
39. Mohammadzadeh V, Rabiolo A, Fu Q, Morales E, Coleman AL, Law SK, et al. Longitudinal macular structure–function relationships in glaucoma. *Ophthalmology.* 2020;127:888–900.
40. Shin JW, Lee J, Kwon J, Choi J, Kook MS. Regional vascular density–visual field sensitivity relationship in glaucoma according to disease severity. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:1666–72.
41. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123:2498–508.
42. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, et al. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26:548–54.
43. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, et al. Vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary angle closure and primary angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:106–15.
44. Moghimi S, Bowd C, Zangwill LM, Penteado RC, Hasenstab K, Hou H, et al. Measurement floors and dynamic ranges of OCT and OCT angiography in glaucoma. *Ophthalmology.* 2019;126:980–8.
45. Paletta Guedes RA, Paletta Guedes VM. [How should we follow end-stage glaucoma?]. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36:442–8.
46. Zalta AH. Use of a central 10 degrees field and size V stimulus to evaluate and monitor small central islands of vision in end stage glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:151–4.
47. Fankhauser F. Problems related to the design of automatic perimeters. *Doc Ophthalmol.* 1979;47:89–138.
48. Sood D, Czanner G, Somerville T, Sood I, Rowe FJ. Standard automated perimetry using size III and size V stimuli in advanced stage glaucoma: An observational cross-sectional comparative study. *BMJ Open.* 2021;11:e046124.
49. Odden JL, Mihailovic A, Boland MV, Friedman DS, West SK, Ramulu PY. Evaluation of central and peripheral visual field concordance in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:2797–804.
50. Rao HL, Senthil S, Choudhari NS, Mandal AK, Garudadri CS. Behavior of visual field index in advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:307–12.
51. Lee JM, Cirineo N, Ramanathan M, Nouri-Mahdavi K, Morales E, Coleman AL, et al. Performance of the visual field index in glaucoma patients with moderately advanced visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:39–43.
52. De Moraes CG, Song C, Liebmann JM, Simonson JL, Furlanetto RL, Ritch R. Defining 10-2 visual field progression criteria: exploratory and confirmatory factor analysis using pointwise linear regression. *Ophthalmology.* 2014;121:741–9.
53. Sugisaki K, Asaoka R, Inoue T, Yoshikawa K, Kanamori A, Yamazaki Y, et al. Predicting Humphrey 10-2 visual field from 24-2 visual field in eyes with advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:642–7.
54. Wang M, Tichelaar J, Pasquale LR, Shen LQ, Boland MV, Wellik SR, et al. Characterization of central visual field loss in end-stage glaucoma by unsupervised artificial intelligence. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:190–8.
55. Phu J, Kalloniatis M. Comparison of 10-2 and 24-2C Test Grids for identifying central visual field defects in glaucoma and suspect patients. *Ophthalmology.* 2021;128:1405–16.
56. Much JW, Liu C, Piltz-Seymour JR. Long-term survival of central visual field in end-stage glaucoma. *Ophthalmology.* 2008;115:1162–6.
57. Owsley C, Rhodes LA, McGwin G, Mennemeyer ST, Bregantini M, Patel N, et al. Eye Care Quality and Accessibility Improvement in the Community (EQUALITY) for adults at risk for glaucoma: Study rationale and design. *Int J Equity Health.* 2015;14:1–14.
58. Labiris G, Panagiotopoulou E-K, Kozobolis VP. A systematic review of teleophthalmological studies in Europe. *Int J Ophthalmol.* 2018;11:314.
59. Anton A, Nolivos K, Pazos M, Fatti G, Ayala ME, Martínez-Prats E, et al. Diagnostic accuracy and detection rate of glaucoma screening with optic disk photos, optical coherence tomography images, and telemedicine. *J Clin Med.* 2022;11:216.
60. Clarke J, Puertas R, Kotecha A, Foster PJ, Barton K. Virtual clinics in glaucoma care: face-to-face versus remote decision-making. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:892–5.
61. Odden JL, Khanna CL, Choo CM, Zhao B, Shah SM, Stalboerger GM, et al. Telemedicine in long-term care of glaucoma patients. *J Telemed Telecare.* 2020;26:92–9.
62. Chandrasekaran S, Kass W, Thangamathesvaran L, Mendez N, Khouri P, Szirth BC, et al. Tele-Glaucoma versus Clinical Evaluation: The New Jersey Health Foundation Prospective Clinical Study. *J Telemed Telecare.* 2020;26:536–44.
63. Elson MJ, Giangiacomo A, Maa AY, Branson SV, Maika E, Lin A, et al. Early experience with full-scope shared-care Teleglaucoma in Canada. *J Glaucoma.* 2022;31:79–83.
64. Nikita E, Gazzard G, Sim DA, Fasolo S, Kortum K, Jayaram H. Expansion of patient eligibility for virtual glaucoma clinics: A long-term strategy to increase the capacity of high-quality glaucoma care. *Br J Ophthalmol.* 2021.
65. Polat JK, Hughes EL, Brown EN, Conner IP. Teleglaucoma Initiative at a Veterans Affairs Hospital: Pilot safety data and early experience. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021;4: 632–7.
66. Lam PY, Chow SC, Lai JSM, Choy BNK. A review on the use of telemedicine in glaucoma and possible roles in COVID-19 outbreak. *Surv Ophthalmol.* 2021;66:999–1008.
67. Sharafeldin N, Kawaguchi A, Sundaram A, Campbell S, Rudnisky C, Weis E, et al. Review of economic evaluations of teleophthalmology as a screening strategy for chronic eye disease in adults. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:1485–91.
68. Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros F. Intraocular pressure World Glaucoma Association (WGA) consensus series - 4. The Netherlands: Kugler Publications; 2007.
69. Investigators A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS). 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429–40.
70. Damji KF, Behki R, Wang L. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol.* 2003;38:189–97.
71. Van der Valk R, Webers CA, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JS. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1279–83.
72. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for

- primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123:129–40.
73. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:e277–84.
 74. National Institute for Health and Care Excellence. Glaucoma: Diagnosis and management [Internet]. [London]: NICE; 2017. (Guideline [NG81]). [consultado 4 nov 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81>.
 75. Weinreb RN, Susanna AM, Goldberg R, Migdal I, Liebmann CJ. Medical treatment of glaucoma World Glaucoma Association (WGA) Consensus Series 7. Amsterdam: Kugler publication; 2010.
 76. Pisella P, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:418–23.
 77. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:341–9.
 78. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G, Azuara-Blanco A, Kolko M. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1512–8.
 79. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. Chapter 3: Treatment principles and options. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. p.129-60.
 80. Hare WA, Wheeler L. Experimental glutamatergic excitotoxicity in rabbit retinal ganglion cells: Block by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2940–8.
 81. Garcia-Medina JJ, Rubio-Velazquez E, Lopez-Bernal MD, Cobo-Martinez A, Zanon-Moreno V, Pinazo-Duran MD, et al. Glaucoma and antioxidants: Review and update. *Antioxidants*. 2020;9:1031.
 82. Van der Merwe Y, Murphy MC, Sims JR, Faiq MA, Yang X-L, Ho LC, et al. Citicoline modulates glaucomatous neurodegeneration through intraocular pressure-independent control. *Neurotherapeutics*. 2021:1–21.
 83. Pinazo-Duran MD, Shoaie-Nia K, Zanon-Moreno V, Sanz-Gonzalez SM, del Castillo JB, Garcia-Medina JJ. Strategies to reduce oxidative stress in glaucoma patients. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16:903–18.
 84. El-Remessy AB, Khalil IE, Matragoon S, Abou-Mohamed G, Tsai N-J, Roon P, et al. Neuroprotective effect of (–) Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: Involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol*. 2003;163:1997–2008.
 85. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. CD006539.
 86. Garg A, Vickerstaff V, Nathwani N, Garway-Heath D, Konstantakopoulou E, Ambler G, et al. Primary selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma and ocular hypertension: Clinical outcomes, predictors of success, and safety from the laser in glaucoma and ocular hypertension trial. *Ophthalmology*. 2019;126:1238–48.
 87. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1505–16.
 88. Zhang L, Weizer JS, Musch DC. Perioperative medications for preventing temporarily increased intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. CD010746.
 89. Zhang H, Yang Y, Xu J, Yu M. Selective laser trabeculoplasty in treating post-trabeculectomy advanced primary open-angle glaucoma. *Exp Ther Med*. 2016;11:1090–4.
 90. Schlote T, Kynigopoulos M. Selective laser trabeculoplasty (SLT): 1-year results in early and advanced open angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2016;36:55–61.
 91. Hirabayashi M, Ponnusamy V, An J. Predictive factors for outcomes of selective laser trabeculoplasty. *Sci Rep*. 2020;10:1–6.
 92. Hirabayashi MT, Rosenlof TL, An JA. Comparison of successful outcome predictors for MicroPulse® laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty at 6 months. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2019;13:1001.
 93. Khawaja AP, Campbell JH, Kirby N, Chandwani HS, Keyzor I, Parekh M, et al. Real-world outcomes of selective laser trabeculoplasty in the United Kingdom. *Ophthalmology*. 2020;127:748–57.
 94. Pillunat KR, Spoerl E, Elfes G, Pillunat LE. Preoperative intraocular pressure as a predictor of selective laser trabeculoplasty efficacy. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:692–6.
 95. Chen MF, Kim CH, Coleman AL. Cyclodestructive procedures for refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. CD012223.
 96. Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. CD009313.
 97. Tóth M, Shah A, Hu K, Bunce C, Gazzard G. Endoscopic cyclophotocoagulation (ECP) for open angle glaucoma and primary angle closure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. CD012741.
 98. Stead R, Azuara-Blanco A, King AJ. Attitudes of consultant ophthalmologists in the UK to initial management of glaucoma patients presenting with severe visual field loss: A national survey. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39:858–64.
 99. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD004399.
 100. King AJ, Hudson J, Fernie G, Kernohan A, Azuara-Blanco A, Burr J, et al. Primary trabeculectomy for advanced glaucoma: pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS). *BMJ*. 2021:373.
 101. Warjri GB, Sidhu T, Kishan A, Behera AK, Shakrawal J, Selvan H, et al. Achieving low target intraocular pressures in severe glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:3068–73.
 102. Konstas AG, Topouzis F, Leliopoulou O, Pappas T, Georgiadis N, Jenkins JN, et al. 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113:761–5, e1.
 103. Weinreb RN, Topouzis RP, Park F, Mansouri K, Lerner KF. Glaucoma surgery. World Glaucoma Association (WGA) consensus series. 11. The Netherlands: Kugler Publications; 2019.
 104. Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, Caprioli J. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. CD004918.
 105. Arora KS, Robin AL, Corcoran KJ, Corcoran SL, Ramulu PY. Use of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1994 to 2012. *Ophthalmology*. 2015;122:1615–24.
 106. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:789–803.e2.

107. Swaminathan SS, Jammal AA, Kornmann HL, Chen PP, Feuer WJ, Medeiros FA, et al. Visual field outcomes in the tube versus trabeculectomy study. *Ophthalmology*. 2020;127:1162–9.
108. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed II, et al. Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 3 years of follow-up. *Ophthalmology*. 2020;127:333–45.
109. Islamaj E, Wubbels RJ, de Waard PW. Primary Baerveldt versus trabeculectomy study after one-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:e740–6.
110. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. CD002897.
111. Foo VHX, Htoon HM, Welsbie DS, Perera SA. Aqueous shunts with mitomycin C versus aqueous shunts alone for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. CD011875.
112. Liaska A, Papaconstantinou D, Georgalas I, Koutsandrea C, Theodosiadis P, Chatzistefanou K. Phaco-trabeculectomy in controlled, advanced, open-angle glaucoma and cataract: parallel, randomized clinical study of efficacy and safety. *Semin Ophthalmol*. 2014;29:226–35.
113. Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E, Rodallec T, Adam R, Laplace O, et al. Risk assessment of sudden visual loss following non-penetrating deep sclerectomy in severe and end-stage glaucoma. *Eye*. 2019;33:902–9.
114. Ates H, Andac K, Uretmen O. Non-penetrating deep sclerectomy and collagen implant surgery in glaucoma patients with advanced field loss. *Int Ophthalmol*. 1999;23:123–8.
115. Gallardo MJ. 24-month efficacy of viscodilation of Schlemm's canal and the distal outflow system with iTrack ab-interno canaloplasty for the treatment of primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol (Auckland NZ)*. 2021;15:1591.
116. Eldaly MA, Bunce C, ElSheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD007059.
117. Gabai A, Cimarosti R, Battistella C, Isola M, Lanzetta P. Efficacy and safety of trabeculectomy versus nonpenetrating surgeries in open-angle glaucoma: A meta-analysis. *J Glaucoma*. 2019;28:823–33.
118. Jankowska-Szumil J, Dobrowolski D, Wylegala E. CO 2 laser-assisted sclerectomy surgery compared with trabeculectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliative glaucoma. A 1-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:e582–91.
119. Garris WJ, Le C, Zurakowski D, Ayyala RS. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy with mitomycin C at 2-year follow-up: A longitudinal cohort study. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:66.
120. Wang W, Zhang X. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing EX-PRESS implantation with trabeculectomy for open-angle glaucoma. *PLoS One*. 2014;9:e100578.
121. Wang X, Khan R, Coleman A. Device-modified trabeculectomy for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD010472.
122. Wagschal LD, Trope GE, Jinapriya D, Jin Y-P, Buys YM. Prospective randomized study comparing Ex-PRESS to trabeculectomy: 1-year results. *J Glaucoma*. 2015;24:624–9.
123. Munoz M, Anton A, Castany M, Gil A, Martinez A, Muñoz-Negrete FJ, et al. The EX-PRESS glaucoma shunt versus nonpenetrating deep sclerectomy with ESNOPER implant in combined surgery for open-angle glaucoma: A prospective randomized study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e952–61.
124. Grover DS, Flynn WJ, Bashford KP, Lewis RA, Duh Y-J, Nangia RS, et al. Performance and safety of a new ab interno gelatin stent in refractory glaucoma at 12 months. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:25–36.
125. Samuelson TW, Chang DF, Marquis R, Flowers B, Lim KS, Ahmed IIK, et al. A Schlemm canal microstent for intraocular pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract: The HORIZON study. *Ophthalmology*. 2019;126:29–37.
126. Ahmed IIK, Fea A, Au L, Ang RE, Harasymowycz P, Jampel HD, et al. A prospective randomized trial comparing Hydrus and iStent microinvasive glaucoma surgery implants for stand-alone treatment of open-angle glaucoma: The COMPARE study. *Ophthalmology*. 2020;127:52–61.
127. Ahmed SF, Bhatt A, Schmutz M, Mosaed S. Trabectome outcomes across the spectrum of glaucoma disease severity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:1703–10.
128. Kurji K, Rudnisky CJ, Rayat JS, Arora S, Sandhu S, Damji KF, et al. Phaco-trabectome versus phaco-iStent in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2017;52:99–106.
129. Ting JL, Rudnisky CJ, Damji KF. Prospective randomized controlled trial of phaco-trabectome versus phaco-trabeculectomy in patients with open angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2018;53:588–94.
130. Gillmann K, Mansouri K. Minimally invasive glaucoma surgery: Where is the evidence? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9:203.
131. Rosdahl JA, Gupta D. Prospective studies of minimally invasive glaucoma surgeries: Systematic review and quality assessment. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2020;14:231.
132. Otarola F, Virgili G, Shah A, Hu K, Bunce C, Gazzard G. Ab interno trabecular bypass surgery with Schlemm's Canal Microstent (Hydrus) for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. CD012740.
133. Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. CD012743.
134. King AJ, Shah A, Nikita E, Hu K, Mulvaney CA, Stead R, et al. Subconjunctival draining minimally-invasive glaucoma devices for medically uncontrolled glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. CD012742.
135. Agrawal P, Bradshaw SE. Systematic literature review of clinical and economic outcomes of micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol Ther*. 2018;7:49–73.
136. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0183142.
137. Chow JT, Hutnik CM, Solo K, Malvankar-Mehta MS. When is evidence enough evidence? A systematic review and meta-analysis of the trabectome as a solo procedure in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017:2017.
138. Hu K, Shah A, Virgili G, Bunce C, Gazzard G. Ab interno trabecular bypass surgery with Trabectome for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. CD011693.
139. Malvankar-Mehta MS, Chen YN, Iordanous Y, Wang WW, Costella J, Hutnik CM. iStent as a solo procedure for glaucoma patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0128146.
140. Kaplowitz K, Bussell II, Honkanen R, Schuman JS, Loewen NA. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:594–600.
141. Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, Wang WW, Patel SS, Costella J, et al. iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0131770.

142. O'Donoghue E, Batterbury M, Lavy T. Effect on intraocular pressure of local anaesthesia in eyes undergoing intraocular surgery. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:605–7.
143. Huber K, Remky A. Colour Doppler imaging before and after retrobulbar anaesthesia in patients undergoing cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:1141–6.
144. Huber K, Remky A. Effect of retrobulbar versus subconjunctival anaesthesia on retrobulbar haemodynamics. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:719–23.
145. Eke T. Preoperative preparation and anesthesia for trabeculectomy. *J Curr Glaucoma Pract.* 2016;10:21–35.
146. Green E, Wilkins M, Bunce CW, Wormald R. 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD001132.
147. Cabourne E, Clarke JC, Schlottmann PG, Evans JR. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. CD006259.
148. Cheng JW, Cheng SW, Wei RL, Lu GC. Anti-vascular endothelial growth factor for control of wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. CD009782.
149. Song DS, Qian J, Chen ZJ. Ologen implant versus mitomycin-C for trabeculectomy: A meta-analysis. *Medicine.* 2019;98.
150. Zhang ML, Hirunyachote P, Jampel H. Combined surgery versus cataract surgery alone for eyes with cataract and glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. CD008671.
151. Topouzis F, Tranos P, Koskosas A, Pappas T, Anastasopoulos E, Dimitrakos S, et al. Risk of sudden visual loss following filtration surgery in end-stage glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:661, e1- e7.
152. Costa VP, Smith M, Spaeth GL, Gandham S, Markovitz B. Loss of visual acuity after trabeculectomy. *Ophthalmology.* 1993;100:599–612.
153. Langerhorst C, de Clercq B, van Den Berg T. Visual field behavior after intra-ocular surgery in glaucoma patients with advanced defects. *Doc Ophthalmol.* 1990;75:281–9.
154. Martinez JA, Brown RH, Lynch MG, Caplan MB. Risk of postoperative visual loss in advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:332–7.
155. Baser EF, Seymenoglu G, Mayali H. Trabeculectomy for advanced glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2011;31:439–46.
156. Francis BA, Hong B, Winarko J, Kawji S, Dustin L, Chopra V. Vision loss and recovery after trabeculectomy: Risk and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1011–7.
157. Henry JC. Snuff syndrome. *J Glaucoma.* 1994;3:92–5.
158. Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E, Rodallec T, Adam R, Laplace O, et al. Central 10-degree visual field change following non-penetrating deep sclerectomy in severe and end-stage glaucoma: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:1489–98.
159. Khaw PT, Chiang M, Shah P, Sii F, Lockwood A, Khalili A. Enhanced Trabeculectomy: The Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol.* 2017;59:15–35.
160. Azoulay-Sebban L, Zhao Z, Zenouda A, Lombardi M, Gutman E, Brasnu E, et al. Correlations between subjective evaluation of quality of life, visual field loss, and performance in simulated activities of daily living in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2020;29:970–4.
161. Gazzard G, Kolko M, Iester M, Crabb DP. A scoping review of Quality of Life Questionnaires in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2021;30:732.