

# Ultrasonido terapéutico para el glaucoma

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# Ultrasonido terapéutico para el glaucoma

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

Ultrasonido terapéutico para el glaucoma / Laura Navarro.— Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 2015. (Colección: Informes, estudios e investigación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AQuAS 2015)

1. Glaucoma 2. Ultrasonidos 3. Evaluación de tecnologías sanitarias

I. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

**Autoría:** Laura Navarro

Servei de Promoció de la Seguretat dels Pacients  
Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries  
Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Para citar este informe: Navarro L. Ultrasonido terapéutico para el glaucoma. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2015.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Corrección: Àtona Víctor Igual, S.L.  
Fotocomposición: Àtona Víctor Igual, S.L.

Nipo: en tramitación  
Depósito Legal: B-1828-2015

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

# Ultrasonido terapéutico para el glaucoma

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



Instituto de Salud Carlos III



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**



# Índice

<b>Resumen</b>	<b>13</b>
<b>English abstract</b>	<b>15</b>
<b>Justificación</b>	<b>17</b>
<b>Introducción</b>	<b>19</b>
Descripción de la enfermedad	19
Epidemiología	20
Factores de riesgo	22
Diagnóstico y tratamiento	23
<b>Descripción de la tecnología hifu</b>	<b>31</b>
<b>Marco legal</b>	<b>35</b>
<b>Objetivo</b>	<b>37</b>
<b>Metodología</b>	<b>39</b>
1. Diseño	39
2. Estrategia de búsqueda	39
3. Criterios de selección de los estudios	39
4. Lectura crítica de los artículos seleccionados. Nivel de calidad de la evidencia científica	40
<b>Resultados</b>	<b>41</b>
1. Selección y características de los estudios	41
2. Eficacia	42
3. Seguridad	44
4. Investigaciones en curso	44
<b>Discusión</b>	<b>47</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>49</b>

<b>Recomendaciones</b>	<b>51</b>
<b>Anexos</b>	<b>53</b>
Anexo 1. Diagnóstico y tratamiento de glaucoma de ángulo abierto crónico (GAAC), hipertensión ocular y sospecha de GAAC, según el NICE 2009	<b>55</b>
Anexo 2. Especificaciones técnicas del EyeOP1®	<b>61</b>
Anexo 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica	<b>63</b>
Anexo 4. Plantillas de lectura crítica del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<b>65</b>
Anexo 5. Plantilla de lectura crítica Osteba	<b>69</b>
Anexo 6. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN	<b>73</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>75</b>



# Autoría

Laura Navarro

Servei de Promoció de la Seguretat dels Pacients

Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries

Departament de Salut | Generalitat de Catalunya



# Agradecimientos

Se agradecen las sugerencias y aportaciones recibidas por el doctor Juan Lillo Sopena, del Hospital Universitario de Bellvitge de L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), en una versión previa de este documento. Sin embargo, el contenido final del informe es responsabilidad de la autora y de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.



# Resumen

## Introducción

El glaucoma es un grupo de enfermedades oftalmológicas, caracterizado por una neuropatía óptica, con pérdida del campo visual y con frecuencia se asocia con un aumento de la presión intraocular (PIO). Es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental. Una vez diagnosticado el paciente, se debe iniciar tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad y preservar la visión, ya que el daño del nervio óptico es irreversible. Actualmente, las opciones para el manejo del glaucoma incluyen el tratamiento farmacológico, la terapia con láser y la intervención quirúrgica. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo dispositivo terapéutico que utiliza el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) para la ablación térmica del cuerpo ciliar y reducir la PIO en el glaucoma refractario (GR).

## Objetivo

Analizar la evidencia científica disponible en relación con la eficacia, efectividad y seguridad del HIFU en el tratamiento del glaucoma.

## Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica hasta abril de 2014 en las principales bases de datos biomédicas. Se seleccionaron ensayos clínicos (EC) y series de casos clínicos. Un revisor evaluó la calidad de los estudios según los criterios de Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

## Resultados

Se seleccionaron un estudio piloto y una serie de casos que cumplieron los criterios de inclusión, y ambos fueron de calidad baja. El primer estudio fue en 12 pacientes con GR primario o secundario avanzado con baja visión residual y el segundo en 28 pacientes con GR primario mucho menos avanzado. El éxito quirúrgico completo (reducción de la PIO mayor del 20% y una PIO mayor de 5 mm Hg en la última visita de seguimiento, sin reintervención ni adición de tratamiento farmacológico) se consiguió en el 83% de los pacientes del estudio piloto y en el 50% de los pacientes de la serie de casos clínicos. Las complicaciones más comunes fueron posoperatorias menores (queratitis punctata superficial y ulceración corneal superficial).

## Conclusiones

En general, no se recomienda la sustitución de las terapias farmacológicas, quirúrgicas o láser por HIFU en el tratamiento del glaucoma. Por una parte, no se ha establecido cuál es la eficacia ni la seguridad ni la duración óptima de disparo para el tratamiento con ultrasonido en los diferentes tipos y grados de lesión del glaucoma, y, por otra parte, el HIFU sólo tiene autorizada la indicación de tratar el GR mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular. Por lo tanto, es necesario probar las intervenciones con el HIFU en el tratamiento del glaucoma en EC aleatorizados, correctamente diseñados y con suficiente tamaño muestral.

# English abstract

## Introduction

Glaucoma is a group of ophthalmic diseases characterized by an optic neuropathy with corresponding visual field loss, and often is associated with an increased intraocular pressure (IOP). It is the second cause of blindness in the Western world. Once the patient is diagnosed, treatment should be initiated to avoid progression of the disease and preserve vision because the optic nerve damage is irreversible. Currently, the options for the management of glaucoma include drug therapy, laser therapy and surgical intervention. Recently, there has developed a new therapeutic device that uses the high intensity focused ultrasound (HIFU) for the thermal ablation of the ciliary body and lower IOP in refractory glaucoma (RG).

## Objective

Analyze the available scientific evidence regarding the efficacy, effectiveness and safety of HIFU in the treatment of glaucoma.

## Method

A systematic review of the scientific evidence up to April 2014 was conducted in the main biomedical databases. Clinical trials (CT) and case series were selected. The quality of the studies was assessed by one reviewer using the criteria of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A qualitative synthesis of the scientific evidence was made.

## Results

A pilot study and a series of cases that met the inclusion criteria were selected, both were of low quality. The first study was on 12 patients with advanced primary or secondary RG with low residual vision and the second in 28 patients with less advanced primary RG. Complete surgical success (IOP reduction > 20% and IOP > 5 mm Hg at the last follow-up, without re-intervention and without addition of drug treatment) was achieved in 83% of patients in the pilot study and 50% of patients in the clinical case series. The most common postoperative complications were minor (superficial punctate keratitis and central superficial corneal ulceration).

## Conclusions

In general, substitution of drug therapies, surgical or laser by HIFU in treatment of glaucoma is not recommended. On the one hand, has not been established what is the efficacy and safety and the optimal duration of shooting for ultrasound therapy in the different types and grades of injury of glaucoma, on the other hand, the HIFU through a procedure cyclocoagulation with ultrasound circular only has authorized the indication of treating the RG. Therefore, it is necessary to test interventions with HIFU in the treatment of glaucoma in randomized EC, well designed and with sufficient sample size.



# Justificación

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental. Una vez diagnosticado el paciente, se debe iniciar tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad y preservar la visión, ya que el daño del nervio óptico es irreversible. Actualmente, el aumento de la presión intraocular es considerado como el principal factor de riesgo asociado al glaucoma primario de ángulo abierto y el único que puede ser corregido. Por este motivo, su tratamiento, sea cual sea el procedimiento, consiste en reducir dicha presión.

La mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con fármacos hipotensores oculares tópicos (betabloqueantes, análogos de las prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica y/o agonistas alfa-2 adrenérgicos), bien sean por separado o asociados entre ellos.

A veces, a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento médico (tanto la adherencia al mismo como la técnica de instilación de las gotas oculares son satisfactorias) y con el tratamiento farmacológico máximo tolerado, la enfermedad progresa. En estos casos se recomienda la destrucción parcial del cuerpo ciliar para disminuir la producción de humor acuoso mediante el tratamiento con láser (trabeculoplastia); o bien, facilitar el drenaje y la evacuación del humor acuoso mediante la cirugía filtrante (trabeculectomía), otras cirugías filtrantes no perforantes (esclerectomía profunda no perforante, viscocanalostomía, canaloplastia) o el uso de dispositivos de drenaje.

El ultrasonido terapéutico se ha convertido en un tema de creciente interés en oftalmología. El ultrasonido focalizado de alta intensidad en el tratamiento del glaucoma y la administración de fármacos por ultrasonidos son las dos áreas principales de investigación y aplicaciones clínicas potenciales.

Recientemente, se ha desarrollado un nuevo dispositivo terapéutico no invasivo que utiliza el ultrasonido focalizado de alta intensidad para la ablación térmica del cuerpo ciliar (mediante seis transductores miniatura en un dispositivo en forma de anillo) y reducir la presión intraocular en el glaucoma refractario.

Por todo ello, se cree conveniente analizar el conocimiento científico existente en relación a la eficacia, efectividad y seguridad del ultrasonido focalizado de alta intensidad para el tratamiento del glaucoma.



# Introducción

## Descripción de la enfermedad

El glaucoma es un trastorno ocular que se presenta en un grupo de enfermedades oftalmológicas, caracterizado por una neuropatía óptica, con pérdida del campo visual y, con frecuencia, se asocia con un aumento de la presión intraocular (PIO). En el glaucoma se produce un daño progresivo e irreversible del nervio óptico caracterizado por anomalías estructurales específicas (aumento de la excavación de la papila óptica y adelgazamiento del anillo neuroretiniano), alteración en la capa de fibras nerviosas de la retina y cambios funcionales con reducción paulatina del campo visual, sin signos ni síntomas clínicos en las primeras fases de la enfermedad.<sup>1-3</sup> El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental por detrás de la catarata.<sup>4</sup>

Existen diferentes clasificaciones del glaucoma en función del criterio utilizado.<sup>1-3</sup> Así, según la forma de alteración del drenaje del humor acuoso,<sup>a</sup> se clasifican como de ángulo abierto o de ángulo cerrado. Este ángulo está formado por la unión del iris y la córnea en la periferia de la cámara anterior. Una clasificación clásica describe la enfermedad como primaria o secundaria, dependiendo de la presencia o ausencia de factores asociados que contribuyan a la elevación de la PIO. También se puede clasificar según la morfología del nervio óptico, desde el punto de vista genético, bioquímico o incluso por los factores de riesgo. En la tabla 1 se muestra la clasificación del glaucoma basada en criterios etiopatogénicos de la European Glaucoma Society.<sup>5</sup>

**Tabla 1. Clasificación basada en criterios etiopatogénicos, según la European Glaucoma Society<sup>5</sup>**

<b>Formas congénitas primarias</b>	Glaucoma congénito primario / Glaucoma infantil primario Glaucoma asociado con anomalías congénitas (Síndrome de Sturge-Weber, Aniridia, Neurofibromatosis, Síndrome de Marfan, Microcórnea, Microesferofaquia...)
------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>a</sup> Humor acuoso: es un fluido que se produce en el epitelio no pigmentado de los procesos ciliares del cuerpo ciliar. Se secreta en la cámara posterior desde donde pasa a través de la pupila hasta la cámara anterior del ojo y se reabsorbe en el ángulo iridocorneal (aproximadamente el 90% por la vía trabecular atravesando la malla trabecular y el canal de Schlemm antes de drenar al sistema venoso y el 10% por la vía uveoescleral). El humor acuoso proporciona alimento y elimina las sustancias de desecho del segmento anterior del ojo, además de mantener la PIO. La tasa de producción normal del humor acuoso es de aproximadamente 2-2,5 microlitros/minuto (disminuye con la edad y durante el sueño), y en 90 - 100 minutos se produce su recambio total.

<b>Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)*</b>	<p>Glaucoma primario juvenil</p> <p>GPAA de presión alta</p> <p>GPAA de presión normal</p> <p>Sospecha de GPAA</p> <p>Hipertensión ocular</p>
<b>Glaucoma secundario de ángulo abierto (GSAA)</b>	<p>GSAA causado por alteraciones oftalmológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glaucoma pseudoexfoliativo</li> <li>Glaucoma pigmentario</li> <li>Glaucoma inducido por el cristalino (Glaucoma facolítico, Glaucoma por partículas cristalinas, Glaucoma faconafiláctico)</li> <li>Glaucoma asociado a hemorragia intraocular (Hipema, Glaucoma hemolítico, Glaucoma de células fantasmas)</li> <li>Glaucoma uveítico</li> <li>Glaucoma por tumores oculares</li> <li>Glaucoma asociado a desprendimiento de retina</li> <li>Glaucoma por trauma ocular</li> </ul> <p>GSAA iatrogénico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glaucoma cortisónico</li> <li>Glaucoma tras cirugía ocular y láser</li> </ul> <p>GSAA por causas extraoculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral</li> </ul>
<b>Glaucoma por cierre angular primario</b>	<p>Glaucoma por cierre angular agudo</p> <p>Glaucoma por cierre angular intermitente</p> <p>Glaucoma por cierre angular crónico</p>
<b>Glaucoma por cierre angular secundario</b>	<p>Glaucoma por cierre angular secundario con bloqueo pupilar</p> <p>Glaucoma por cierre angular secundario sin bloqueo pupilar por mecanismos anteriores</p> <p>Glaucoma por cierre angular secundario sin bloqueo pupilar por mecanismos posteriores</p>

\* En esta forma de glaucoma el ángulo mantiene su conformación normal.

## Epidemiología

De todos los tipos de glaucoma, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el más frecuente en nuestro medio. Alrededor del 2% de las personas mayores de 40 años tienen GPAA. La tasa de prevalencia aumenta con la edad, y con los cambios en la demografía poblacional se estima

que aumentará a casi el 10% en personas mayores de 75 años de raza caucásica.<sup>1,2,6</sup>

En el estudio de Quigley et al.<sup>4</sup> se estimó que a nivel mundial en el año 2020 existirían 79,6 millones de personas con glaucoma (IC 95%: 58,5 a 112,2 millones) y de éstos, el 74% tendrían glaucoma de ángulo abierto. Asimismo, la ceguera bilateral estaría presente en 4,5 millones de personas con glaucoma de ángulo abierto y en 3,9 millones de personas con glaucoma de ángulo cerrado en el año 2010 y que se incrementaría hasta 5,9 y 5,3 millones de personas en el año 2020, respectivamente. En la tabla 2 se muestran las estimaciones del número de personas afectadas con glaucoma a nivel mundial y grupo de ascendencia europea, para los años 2010 y 2020.

**Tabla 2. Estimación del número de personas con glaucoma, para los años 2010 y 2020, según el estudio de Quigley et al.<sup>4</sup>**

	Número de personas afectadas, año 2010 (millones)	Número de personas afectadas, año 2020 (millones)
<b>Nivel mundial</b>		
Glaucoma combinado	60,5 (IC 95%: 44,4 a 85,4)	79,6 (IC 95%: 58,5 a 112,2)
Glaucoma de ángulo abierto	44,7 (IC 95%: 33,9 a 60,2)	58,6 (IC 95%: 44,5 a 78,8)
Glaucoma de ángulo cerrado	15,7 (IC 95%: 10,5 a 25,3)	21,0 (IC 95%: 14,0 a 33,4)
<b>Grupo de ascendencia europea*</b>		
Glaucoma combinado	12,1 (IC 95%: 8,9 a 16,5)	14,0 (IC 95%: 10,3 a 19,0)
Glaucoma de ángulo abierto	10,7 (IC 95%: 7,6 a 15,0)	12,4 (IC 95%: 8,8 a 17,4)
Glaucoma de ángulo cerrado	1,4 (IC 95%: 1,3 a 1,4)	1,6 (IC 95%: 1,5 a 1,7)

Glaucoma combinado: de ángulo abierto y de ángulo cerrado.

\*: Europa incluyendo la Federación de Rusia y Ucrania, Bermudas, Canadá, Groenlandia, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Israel.

En España, el Estudio Segovia de Antón<sup>b</sup> et al.,<sup>7</sup> que incluyó 569 sujetos entre 40 y 79 años, obtuvo una prevalencia de GPAA del 2,1% (IC 99%: 1,9% a 2,3%) siendo algo mayor en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%). Al igual que en otros estudios, la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad de forma significativa y fue del 0,01% en el grupo de personas entre 40 y 49 años, y del 2,40% en las personas entre 60 y 69 años.

<sup>b</sup> Los datos del Estudio Segovia se incluyeron en el estudio de Quigley et al.<sup>4</sup>

Considerando la población española a 1 de enero del 2013<sup>c</sup> y los resultados de prevalencia obtenidos en el estudio de Antón et al.,<sup>7</sup> se estimó un total de 461.935 personas entre 40 y 79 años con GPAA.

## Factores de riesgo

Muchos factores de riesgo han sido asociados con la aparición del GPAA y se considera que la PIO elevada es el mayor factor predisponente para desarrollar la enfermedad. Sin embargo, no existe un umbral a partir del cual la enfermedad se desarrolle con seguridad, siendo muy variable la cifra entre pacientes.

La PIO está determinada por el equilibrio entre la tasa de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar, la resistencia del drenaje de humor acuoso a nivel del ángulo irido-corneal de la cámara anterior y el nivel de presión de las venas episclerales. La PIO media en adultos es de 15-16 mm Hg, con una desviación estándar de aproximadamente 3 mm Hg. Se admiten como normales los valores situados dentro de los límites de 2 desviaciones estándar, mientras que las presiones situadas por encima de 21 mm Hg se consideran como hipertensión ocular.<sup>3</sup> No obstante, en algunos casos de PIO que se consideran dentro de la normalidad (GPAA de presión normal), son demasiado altas para un funcionamiento adecuado de los axones del nervio óptico.

Entre los posibles factores que se asocian al glaucoma se incluyen los siguientes:

- PIO<sup>1,3-6</sup>
- Edad<sup>4,6,8</sup>
- Sexo: la mayoría de los estudios objetivan que la PIO es más elevada en las mujeres que en los varones, así como la frecuencia de la enfermedad.<sup>3</sup> El estudio de Quingley<sup>4</sup> mostraba mayor porcentaje en mujeres; sin embargo, el metaanálisis de Rudnicka, después de ajustar por edad, raza, año de publicación y métodos de estudio, los hombres presentaban 1,37 veces más probabilidades que las mujeres de tener GPAA.<sup>3,9</sup> Así pues, como sucede con otras enfermedades, el hecho de que la esperanza de vida de las mujeres sea superior a la de los hombres en el mundo occidental podría constituir un factor de confusión respecto a que el género sea o no un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.<sup>10</sup>
- Etnia: el glaucoma de ángulo abierto es la forma más frecuente de glaucoma en las poblaciones caucásicas y africanas, mientras que el glaucoma de ángulo cerrado es más común en las poblaciones asiáticas.<sup>8</sup>

<sup>c</sup> Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a 1 de enero del 2013, la población española (españoles/extranjeros) entre 40 y 79 años fue de 21.996.925, consultado el 21 de marzo de 2014. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)

- Genéticos: en los últimos años, a través de diferentes estudios (en gemelos, análisis de ligamiento, de asociación de genoma completo —Genome-wide association studies—, etc.) se han descrito numerosas regiones genómicas y una variedad de genes candidatos que han mostrado tener un impacto en la susceptibilidad del glaucoma.<sup>11-14</sup>
- Defectos refractivos: se ha postulado que la cabeza del nervio óptico en ojos miopes puede ser estructuralmente más susceptible a daño glaucomatoso a causa de los cambios en la estructura del tejido conectivo y su disposición. Los resultados del metaanálisis de Marcus et al.<sup>15</sup> indican que las personas con miopía tienen un riesgo de aproximadamente el doble de desarrollar glaucoma de ángulo abierto en comparación con las personas sin miopía. Concretamente, los ORs agrupados fueron 2,46 (IC 95%: 1,93 a 3,15) para la miopía alta y 1,77 (IC 95%, 1,41-2,23) para la miopía baja, con un valor de corte de -3 dioptrías.
- Otros posibles factores asociados: la diabetes, la hipertensión, los trastornos de la autorregulación vascular, hipo e hipertiroidismo, hipo e hiperadrenalismo, síndrome de apnea del sueño, terapias con corticosteroides, etc.<sup>16</sup>

Así pues, de todos los factores de riesgo identificados, en principio, el único modificable es la PIO y aunque no existe una PIO segura que garantice la falta de progresión de la GPAA, el control de la PIO ha demostrado que puede detener o aminorar la progresión del GPAA.<sup>6</sup>

## Diagnóstico y tratamiento

La detección y el tratamiento temprano del glaucoma son críticos ya que la evolución de la enfermedad causa ceguera permanente. Una vez que la visión periférica o central se pierde debido al glaucoma, ninguna forma de tratamiento puede restaurarla.<sup>6,8</sup> La mayoría de los tratamientos para el glaucoma intentan reducir la PIO y disminuir la evolución de la enfermedad, aunque las intervenciones que solo se centran en la reducción de la PIO pueden no ser beneficiosas para algunos pacientes con glaucoma.<sup>8</sup> La PIO objetivo se puede definir como un rango estable de PIO considerado adecuado para conseguir un retraso en el daño del nervio óptico. Es un concepto dinámico que necesita reevaluarse en cada visita, en cada paciente y en cada ojo, en función de la progresión de la alteración del campo visual, y/o la morfología del nervio óptico.<sup>17</sup>

Para el diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto crónico<sup>d</sup> (GAAC),

<sup>d</sup> Según la guía NICE, el término se utiliza independientemente del nivel de presión ocular y se ha ampliado para incluir GAAC asociado con pseudoexfoliación (glaucoma pseudoexfoliativo) y dispersión del pigmento (glaucoma pigmentario).

hipertensión ocular y sospecha de GAAC, la Guía de práctica clínica *Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension del National Institute of Clinical Excellence (NICE) 2009*<sup>6</sup> recomienda ofrecer las siguientes pruebas:

- medición de la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann,
- medición del espesor corneal central,
- evaluaciones de configuración de la cámara anterior periférica y de profundidad utilizando la gonioscopia,
- la medición del campo visual utilizando la perimetría automatizada convencional (prueba de umbral central) y,
- evaluación del nervio óptico, con dilatación, utilizando imagen estereoscópica con lámpara de hendidura en el examen del fondo de ojo.

Sin embargo, deben utilizarse métodos alternativos de evaluación si las circunstancias clínicas descartan el uso de métodos estándar. En el **Anexo 1** se encuentran las recomendaciones para el diagnóstico de GAAC, hipertensión ocular y sospecha de GAAC del NICE 2009.<sup>6</sup>

Actualmente, las opciones para el manejo del glaucoma incluyen el tratamiento médico, la terapia con láser y la intervención quirúrgica.<sup>2</sup> El tratamiento médico es habitualmente el tratamiento de primera línea y existen muchas combinaciones de fármacos hipotensores oculares tópicos que puede producir una reducción satisfactoria de la PIO. La trabeculoplastia láser que es una técnica de ablación del cuerpo ciliar para reducir la producción de humor acuoso (ciclodestrucción), y ha sido empleada como tratamiento de primera línea o tratamiento complementario, o para evitar o retrasar los procedimientos quirúrgicos.<sup>18</sup> En general, la cirugía filtrante para incrementar el flujo de salida de humor acuoso está indicada cuando las terapias médicas y láser son insuficientes para controlar el glaucoma, y cuando la tasa de deterioro de la función visual puede dañar la calidad de vida del paciente.<sup>2</sup> A continuación, se describen brevemente los tratamientos más usuales.

## 1. Tratamiento médico

Se dispone de diversas clases de medicamentos hipotensores oculares que se pueden administrar por separado o asociados. Estos fármacos disminuyen la PIO y pueden actuar reduciendo la producción del humor acuoso o aumentando el drenaje a nivel trabecular y/o uveoescleral.<sup>19</sup>

En la tabla 3 se muestran los fármacos disponibles para el tratamiento del glaucoma. Se indica el mecanismo de acción, la reducción de la PIO, los principios activos y los nombres comerciales.<sup>17,19</sup> Se considera de primera



elección en el tratamiento del GPAA la administración tópica de los beta-bloqueantes y los análogos de las prostaglandinas (con el timolol y el latanoprost como referentes respectivos).<sup>19</sup>

<b>Tabla 3. Fármacos disponibles para el tratamiento del glaucoma<sup>17,19</sup></b>		
	<b>Grupo de fármacos: mecanismo de acción (reducción PIO)</b>	<b>Principios activos (nombres comerciales)</b>
FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN	<b>BETA-BLOQUEANTES:</b> disminuyen la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar (↓ PIO 20-25%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO SELECTIVOS: <b>TIMOLOL</b> (Cusimolol®, Timofтол®, Timogel®, Timolol Sandoz EFG)</li> <li><b>CARTEOLOL</b> (Arteoptic®, Elebloc®, Mikelan®)</li> <li><b>LEVOBUNOLOL</b> (Betagan®)</li> <li>• SELECTIVOS: <b>BETAXOLOL</b> (Betoptic®)</li> </ul>
	<b>ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS:</b> mejoran el drenaje uveoescleral (↓ PIO 30-35%)	<b>LATANOPROST</b> (Xalatan®) <b>BIMATOPROST</b> (Lumigan®) <b>T AFLUPROST</b> (Safutan®) <b>TRAVOPROST</b> (Travatan®)
FÁRMACOS DE SEGUNDA ELECCIÓN	<b>INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA:</b> disminuyen la producción de humor acuoso (↓ PIO 10-20%)	<b>BRINZOLAMIDA</b> (Azopt®) <b>DORZOLAMIDA</b> (Trusopt®)
	<b>AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS:</b> disminuyen la producción de humor acuoso, mejoran el drenaje uveoescleral (↓ PIO 20-25%)	<b>APRACLONIDINA</b> (Iopimax®) <b>BRIMONIDINA</b> (Alphagan®, Brimonidina Mylan®)
COMBINACIONES	<b>TIMOLOL + LATANOPROST</b> (Xalacom®) <b>TIMOLOL + BIMATOPROST</b> (Ganfort®) <b>TIMOLOL + BRIMONIDINA</b> (Combigan®) <b>TIMOLOL + BRINZOLAMIDA</b> (Azarga®) <b>TIMOLOL + DORZOLAMIDA</b> (Cosopt®) <b>TIMOLOL + TRAVOPROST</b> (Duotrav®)	

Las recomendaciones de tratamiento de la hipertensión ocular o sospecha de GAAC en función del riesgo estimado de conversión a GAAC (me-

diante la valoración de la PIO, espesor corneal central y la edad del paciente) y del tratamiento del GAAC están disponibles en el Anexo 1.

Cabe destacar que la adherencia al tratamiento con medicamentos para el glaucoma es pobre, similar a la adherencia en pacientes con otras enfermedades crónicas<sup>e</sup>.<sup>20</sup> Así pues, se recomienda verificar la adherencia al tratamiento y la técnica de instilación de las gotas oculares en las personas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC o GAAC cuya PIO no se ha reducido lo suficiente para evitar el riesgo de progresión de pérdida de visión a pesar del tratamiento farmacológico. Si la adherencia y la técnica de instilación son satisfactorias, se recomienda ofrecer tratamiento farmacológico alternativo, puede que sea necesario utilizar simultáneamente más de un fármaco para lograr la PIO objetivo (Anexo 1). También, se recomienda ofrecer tratamiento farmacológico alternativo a las personas que son intolerantes a la medicación prescrita.

Por otra parte, el tratamiento de la enfermedad mediante la prevención de la muerte o el deterioro neuronal (neuroprotección) es un área aún en estudio. Si bien los agentes neuroprotectores (tópicos u orales) pueden actuar como antagonistas farmacológicos para prevenir la muerte celular, no existen pruebas que demuestren su efectividad para evitar la muerte celular del ganglio retinal y, por lo tanto, preservar la visión en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.<sup>8</sup> Asimismo, se desconoce el efecto de la neuroprotección en la prevención del glaucoma en pacientes con hipertensión ocular.

## 2. Terapia con láser

### 2.1. Trabeculoplastia con láser de argón

La trabeculoplastia con láser de argón, conocida como trabeculoplastia láser, es un método para la reducción de la PIO en glaucoma de ángulo abierto mediante la aplicación de quemaduras en intervalos espaciados con láser al trabeculum. No existen pruebas para determinar la efectividad de la trabeculoplastia láser en comparación con la medicación contemporánea (análogos de prostaglandina, inhibidores de la anhidrasa tópicos y agonistas alfa 2) y con técnicas quirúrgicas contemporáneas.<sup>18</sup>

<sup>e</sup> Por término medio, los pacientes con enfermedades crónicas toman del 30% al 70% de las dosis de los medicamentos prescritos y, en promedio, el 50% suspenden ciertas medicinas en los primeros meses de tratamiento. En el estudio GAP (Glaucoma Adherence and Persistency Study)<sup>20</sup> en 13.956 pacientes con una media de seguimiento de 22 meses, se observó que la media de posesión de medicación de fármacos hipotensores intraoculares fue de 0,64. Este índice valora la relación entre las dosis de fármaco dispensadas, o cobertura teórica, y las dosis necesarias, o cobertura real, tomando como referencia la siguiente vez en que el paciente acude a recoger medicación.

## 2.2. Trabeculoplastia selectiva

La trabeculoplastia selectiva con láser o fotoregeneradora<sup>f</sup> es una variante de la trabeculoplastia con láser de argón, el láser incide selectivamente sobre las células pigmentadas del trabeculum sin que se produzca daño térmico colateral a células o estructuras no pigmentadas y el consiguiente proceso de cicatrización que se produce con otras trabeculoplastias con láser.<sup>3</sup>

## 3. Cirugía filtrante

Existen múltiples técnicas quirúrgicas y su indicación dependerá del tipo de glaucoma que presente el paciente. Son técnicas que potencian la salida del humor acuoso y en algunas se forma la ampolla de filtración y en otras no.

### 3.1. Trabeculectomía

La trabeculectomía reduce la PIO mediante la creación de un nuevo canal (fístula) para el drenaje del humor acuoso entre la cámara anterior y el espacio subtenoniano. El fluido que sale a través de este nuevo canal se almacena en una burbuja creada artificialmente con la conjuntiva y que se denomina ampolla filtrante.<sup>3</sup>

Se la considera el gold-estándar de la cirugía de filtración. Sin embargo, se asocia con complicaciones posoperatorias significativas tales como hipema, cámara anterior poco profunda o plana, hipotonía, desprendimiento de coroides y maculopatía hipotónica, todo ello debido a la filtración excesiva, y el posterior desarrollo de cataratas.<sup>2</sup> Así pues, sus complicaciones retrasan su indicación en un gran número de casos.

En esta cirugía se recomienda la utilización de antimetabolitos (mitomicina C o 5-fluorouracilo) para alterar farmacológicamente la extensión de la fibrosis y la cicatrización de la herida, y así mejorar el índice de éxitos (Anexo 1).<sup>6</sup>

### 3.2. Cirugía filtrante no penetrante

Para minimizar la incidencia de complicaciones asociadas a la trabeculectomía se ha desarrollado la cirugía filtrante no penetrante, con una extracción parcial de tejido. Esta cirugía no supera a la trabeculectomía convencional en términos de reducción de PIO.<sup>2</sup> Los principales enfoques técnicos son:

<sup>f</sup> Trabeculoplastia selectiva con láser: utiliza un láser pulsado de neodimio (Nd): YAG de doble frecuencia con una longitud de onda de 532 nm. Esta técnica produce una fragmentación y dispersión de los gránulos de pigmento de las células endoteliales de la malla trabecular, pero se desconoce exactamente el mecanismo por el cual se produce la reducción de la presión ocular.

### 3.2.1. Esclerectomía profunda no perforante

Consiste en “adelgazar” un pequeño sector de la pared escleral lo suficiente para que se alcance la filtración, pero sin necesidad de llegar a una perforación completa. Se realiza un colgajo escleral hasta alcanzar casi el espesor total con posterior pelado de las fibras yuxtacanaliculares e introducción de un implante. Se finaliza con la sutura laxa del colgajo conjuntival.<sup>3</sup>

La complicación intraoperatoria más grave es la perforación de la membrana trabeculodescemética que convierte el procedimiento no perforante en una trabeculectomía. Sucede en un 3% de los casos una vez superada la larga curva de aprendizaje.<sup>21</sup>

### 3.2.2. Viscocanalostomía

Pretende restaurar el drenaje natural del humor acuoso ensanchando el canal de Schlemm con viscoelástico desde el lago intraescleral creado como en una esclerectomía profunda no perforante. Sin embargo, con esta técnica es imposible alcanzar los cuadrantes inferiores, donde se sitúan el 80% de los canales colectores.<sup>3</sup> Posee menor efecto en la reducción de la PIO que la trabeculectomía, aunque evita la dependencia de la ampolla conjuntival.<sup>2</sup> Tiene una curva de aprendizaje larga (el dominio de la técnica puede lograrse después de los 40 primeros casos).<sup>22</sup>

### 3.2.3. Canaloplastia

Es una viscocanalostomía circunferencial que persigue dilatar el canal en su totalidad. No se utilizan antimetabolitos ya que no busca la filtración al espacio subconjuntival. Su complejidad y exigencia es similar a otras técnicas de cirugía filtrante no perforante que determinan la necesidad de aprendizaje.<sup>3</sup>

## 3.3. Dispositivos de drenaje

Existen dispositivos de drenaje valvulados y no valvulados. Principalmente se componen de un tubo de silicona que permite la salida del humor acuoso a un área con menor probabilidad de obstrucción. Su indicación clínica sería para aquellos glaucomas resistentes (afáquico, uveítico, neovascular...), fracaso de cirugías filtrantes o ante situaciones de gran cicatrización conjuntival que dificultará la intervención convencional.<sup>3</sup>

## 4. Otras técnicas ciclodestructivas

Algunos estudios han determinado que entre el 30% y el 50% de los pacientes no responden al tratamiento farmacológico y la tasa de fracaso a largo plazo de la cirugía de filtración es alta (50% a 70%).<sup>23</sup> En estos pacientes, con glaucomas refractarios al tratamiento médico-quirúrgico, pueden considerarse las técnicas de ablación parcial del cuerpo ciliar para disminuir la

producción de humor acuoso.<sup>23</sup> Para este propósito se utilizan o fueron utilizados distintos métodos físicos, dando como resultado la necrosis coagulativa del cuerpo ciliar después del calentamiento (láser, microondas, ultrasonido) o la congelación (ciclocrioterapia).<sup>24</sup> Así pues, estos procedimientos difieren en cuanto a su fuente de energía y la ruta de acceso al cuerpo ciliar.

Sin embargo, todos estos métodos tienen dos inconvenientes importantes que limitan su uso: son no selectivos del órgano a tratar, a menudo resultan dañadas las estructuras adyacentes, y tienen una relación dosis-efecto impredecible, lo que impide la predicción precisa del efecto del tratamiento.<sup>24</sup>

En consecuencia, estos métodos ciclodestructivos son eficaces, pero mal tolerados, y actualmente están reservados para el tratamiento del glaucoma refractario, excepto el láser. No representan una alternativa que pueda ser propuesta como tratamiento de segunda línea si el tratamiento médico fracasa.<sup>24</sup>



# Descripción de la tecnología HIFU

La ablación térmica por ultrasonidos del cuerpo ciliar mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad (en inglés *high-intensity focused ultrasonography* —HIFU—) se estudió ampliamente durante las décadas de 1980 y 1990. Los resultados indicaron que la ciclodestrucción HIFU era un método efectivo para reducir la PIO elevada. No obstante, a mediados de la década de los noventa se dejó de utilizar debido a las limitaciones del modelo disponible en el mercado (*Sonocare CST-100 Therapeutic Ultrasound System*), a las complicaciones y al desarrollo de la ciclofotocoagulación transescleral con láser diodo.<sup>23</sup>

En relación a dichas limitaciones, cabe destacar el diseño voluminoso de transductor de Sonocare, los complejos requerimientos técnicos y el hecho de que implicaba un laborioso procedimiento (el transductor requería desplazarse y comprobar su posición para cada una de las aproximadamente seis aplicaciones).<sup>23,25</sup> Respecto a las complicaciones, una revisión de los estudios publicados mostró una tasa de complicaciones del 9,5-43% (disminución de la agudeza visual), 9,5-22% (uveítis crónica), 5-13% (quemaduras corneoesclerales) y 1,4-4% (ptisis ocular).<sup>24</sup>

El HIFU consiste en focalizar la energía de un haz de ultrasonido de alta frecuencia en un volumen pequeño de tejido (diana) sin introducir ningún tipo de dispositivo o aguja al paciente. En el punto en donde se aplican los ultrasonidos se produce una absorción intensa y súbita del haz de ultrasonidos elevando la temperatura a más de 55 °C en un segundo. Este aumento de temperatura produce una necrosis coagulativa de las células en el área tratada de forma muy selectiva. Por tanto, tiene la particularidad que los tejidos adyacentes no quedan afectados.<sup>26</sup>

El nuevo sistema EyeOp1®, diseñado y desarrollado por EyeTechCare, S.A. (Rillieux la Pape, Francia), es un dispositivo terapéutico no invasivo que utiliza el HIFU mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular (en inglés *ultrasonic circular cyclo-coagulation* —UC3—) para reducir la PIO en el glaucoma refractario.<sup>8</sup> En el Anexo 2 están disponibles las especificaciones técnicas del EyeOp1®.

El sistema EyeOp1® consta de un módulo de control y un dispositivo de terapia que se coloca en el globo ocular. El módulo de control permite establecer los parámetros para el procedimiento y el seguimiento en todo el período de tratamiento. Dicho módulo dispone de una pantalla táctil, un pe-

<sup>8</sup> Disponible: <http://www.eyetechcare.com/uk/eye-1/>

dal de control y sistemas de control visual y sonoro. Además de los sistemas de control y seguridad, en el módulo de control están el generador que suministra la potencia necesaria para los transductores piezoeléctricos y un sistema de reducción de presión que aplica succión para asegurar la fijación del dispositivo de terapia en el globo ocular.

El dispositivo de terapia desechable se compone de dos partes (figura 1): el cono de posicionamiento o cono de acoplamiento (centra y fija el haz) y el anillo de terapia (con seis transductores piezoeléctricos). Dichos transductores están colocados a intervalos regulares en la circunferencia superior e inferior del anillo de terapia, evitando los meridianos nasal y temporal, y están orientados para crear una zona focal que consta de seis volúmenes en forma de cilindros elípticos distribuidos regularmente.<sup>27</sup> Estos dos meridianos deben ser preservados para mantener una producción suficiente de humor acuoso para evitar la ptisis ocular y proteger el suministro de sangre a través de las arteriolas al segmento anterior del ojo.<sup>23</sup> Por otra parte, para evitar la insonificación de la córnea y el cristalino, cada transductor tiene una abertura angular de 36° y un radio de curvatura de 10,2 mm.

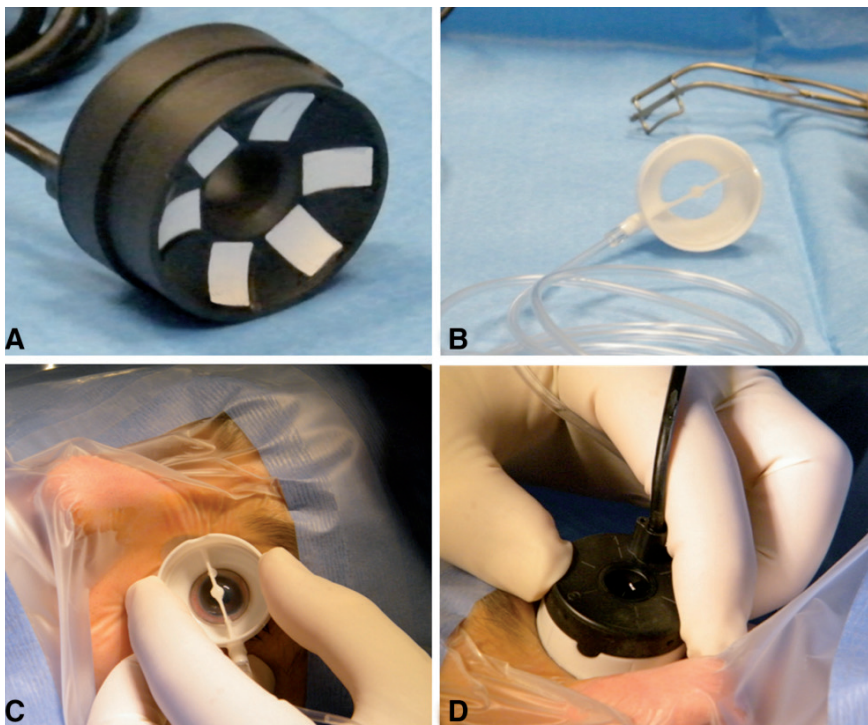
La geometría circular del dispositivo (situado directamente en contacto con el ojo), junto con un anillo de succión en la base del cono de acoplamiento (para la aplicación de un vacío de bajo nivel), permiten un posicionamiento constante y reproducible en la mayoría de ojos y reduce el tiempo de procedimiento y el riesgo de colocación errónea.<sup>27</sup> La cavidad creada entre el ojo, el cono y el anillo de terapia se llena a través de la apertura central del dispositivo con solución salina a temperatura ambiente. Los haces de ultrasonidos pasan a través del tejido del ojo sin interrupción y alcanzan la zona objetivo a través del punto focal, que tiene un volumen inferior a 0,3 mm. No se necesitan instrumentos para separar los párpados y mantenerlos en su lugar.

Hay disponibles tres modelos de dispositivos con anillos de diferente diámetro para adaptarse y encajar con la anatomía del ojo humano, generando las seis zonas focales en forma de cilindro elíptico centrado en un círculo de 11,7 mm, 12,2 mm o 12,7 mm de diámetro. Para determinar el anillo que mejor se corresponde con el cuerpo ciliar del paciente, se realizan imágenes con ultrasonido biomicroscópico del segmento anterior del ojo. Asimismo, la localización de las zonas focales que se deben tratar se realiza mediante simulación con ultrasonido biomicroscópico y se elige el mejor modelo.<sup>24</sup>

Finalmente, cabe indicar que según EyeTechCare este tratamiento puede administrarse de forma ambulatoria y bajo anestesia local.



**Figura 1. Dispositivo de terapia**



A: anillo de terapia; B: cono de acoplamiento; C: posicionamiento y centrado del anillo de acoplamiento; D: anillo de terapia insertado en el cono de acoplamiento.  
Fuente: Aptel et al.<sup>27</sup>



# Marco legal

El sistema HIFU EyeOp1® dispone de:

1. Certificación de la Comunidad Europea (CE) 0459 con fecha de mayo de 2011. Aprobado para tratamiento de glaucoma refractario (primario y secundario).
2. Actualmente está pendiente de la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.



# Objetivo

Analizar la evidencia científica disponible en relación con la eficacia, efectividad y seguridad del ultrasonido focalizado de alta intensidad en el tratamiento del glaucoma.



# Metodología

## Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica disponible en relación con el ultrasonido focalizado de alta intensidad en el glaucoma hasta abril de 2014.

## Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos y fuentes de información que se relacionan a continuación: Pubmed/Medline, Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Assessment Database, The Cochrane Library, Cochrane Library Plus y NICE Evidence. También se buscaron documentos e informes de evaluación en buscadores como Trip-database y Google.

La limitación temporal se extendió a recuperar aquellas referencias publicadas entre los años 2009 y 2014. Se diseñaron diversas estrategias de filtros metodológicos para recuperar potenciales revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos para conocer la eficacia, la efectividad y la seguridad del tratamiento con ultrasonidos en el glaucoma (Anexo 3).

Se revisó manualmente la bibliografía de los artículos seleccionados para identificar posibles estudios no incluidos en la estrategia de búsqueda anterior.

Finalmente, se consultaron diferentes fuentes de información útiles para el estudio del contexto local (datos epidemiológicos de la enfermedad, utilización actual de la tecnología y la práctica clínica habitual, aspectos legales y organizativos, etc.). Entre ellos: OMS/WHO (Organización Mundial de la Salud, [www.who.org](http://www.who.org)), FDA (Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)), INE (Instituto Nacional de Estadística, [www.ine.es](http://www.ine.es)), EMA (European Medicines Agency, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) y AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)). Se contactó con oftalmólogos que tuvieran amplia experiencia en el glaucoma.

## Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron los estudios que cumplieron los siguientes criterios:

- Diseño de los estudios: revisión sistemática de la evidencia científica, ensayos clínicos (aleatorizados y no) y series de casos clínicos.
- Población de estudio: pacientes con glaucoma.

- Intervención: HIFU.
- Comparación: otras técnicas de ablación local, cirugía, fármacos o placebo.
- Medidas de resultado: evaluación del beneficio/riesgo del tratamiento con HIFU.
- Tipo de publicación: estudios originales.
- Idioma: español, inglés y francés.

Se excluyeron los estudios que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

- Estudios preclínicos.
- Revisiones narrativas, editoriales y artículos de opinión.
- Presentaciones a congresos (resúmenes y pósteres).

Un revisor llevó a cabo la selección de los estudios, realizó una lectura de los títulos y resúmenes de los documentos identificados en la búsqueda y, cuando estos no estaban disponibles, valoró si el título del trabajo respondía al objetivo de la revisión.

Solapamiento de estudios: cuando dos o más manuscritos incluyeron la misma población de estudio, o prácticamente la misma, se seleccionaron los datos y los resultados disponibles más completos.

## Lectura crítica de los artículos seleccionados.

### Nivel de calidad de la evidencia científica

Se extrajo información de las características del estudio, población, intervenciones, medidas de resultado (principales y secundarias), resultados (principales y secundarios) y seguridad. Esta información se sintetizó en tablas de evidencia.

Se valoró la calidad metodológica de los estudios incluidos según los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se utilizaron las plantillas para ensayos clínicos aleatorizados de SIGN (Anexo 4), y las series de casos clínicos según las plantillas de lectura crítica de OSTEBA (Anexo 5).

Se clasificó la evidencia y se formularon las recomendaciones mediante el sistema SIGN (Anexo 6).



# Resultados

## Selección y características de los estudios

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 150 referencias (sin duplicados), de las cuales se seleccionaron dos: un estudio piloto<sup>27</sup> y una serie de casos clínicos.<sup>28</sup> En relación a la calidad metodológica, cabe indicar que ha sido considerada baja para ambos estudios.

Las características de los estudios incluidos se muestran en la tabla 4.

<b>Tabla 4. Característica de los estudios con HIFU mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular en el tratamiento del glaucoma</b>		
Estudio	Piloto de Aptel, F [et al.], 2011 <sup>27**</sup>	Serie de casos clínicos de Aptel, F [et al.], 2014 <sup>28</sup>
Pacientes (N)	12 con glaucoma refractario (5 con GPAA, 3 neovascular, 2 congénito, 1 GPAC, 1 síndrome ICE)	28 con GPAA refractario
Edad (años)* [rango]	54,7 ± 20,1 [25-84]	65,1 ± 11,1 [31-85]
Tipo de anestesia	83% (10/12) de pacientes recibieron anestesia general	
Sectores activados durante intervención HIFU	6	6
Duración de cada uno de los 6 disparos (segundos)	3 (grupo 1), 4 (grupo 2)	6
Tiempo de descanso entre disparos (segundos)	20	20
Frecuencia de funcionamiento (MHz)	21	21
Seguimiento (meses)*	6,5 ± 4,3 (grupo 1, 11,6 ± 1,5; grupo 2, 4,0 ± 2, 5)	9,3 ± 3,1
Tratamiento tópico postHIFU	3 veces día / 2 semanas: Trobamicina + dexametasona (grupo 1), flurbiprofen (grupo 2)	4 veces día / 4 semanas: Trobamicina + dexametasona
Posible retratamiento con HIFU	No	Sí

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; GPAC: glaucoma primario de ángulo cerrado; ICE: iridocorneoendotelial; PIO: presión intraocular

\* Media ± desviación estándar

\*\* Por motivos de seguridad el estudio, se dividió en dos grupos de tratamiento: grupo 1 → pacientes 1 a 4; grupo 2 → pacientes 5 a 12.

Ambos estudios<sup>27,28</sup> son prospectivos, no comparativos y multicéntricos. La PIO basal media  $\geq 21$  mm Hg con el tratamiento farmacológico máximo tolerado. Se trató con HIFU un único ojo en cada paciente. Los pacientes mantuvieron el tratamiento farmacológico hipotensor a lo largo del estudio, sin período de lavado antes de tomar las medidas de PIO basal. Durante las visitas de seguimiento postintervención del día 1, la semana 1, el mes 1 y el mes 3 se evaluaron la agudeza visual mejor corregida, el examen del fondo del ojo con lámpara de hendidura y la tonometría de aplanación de Goldmann. La biomicroscopia ultrasónica se realizó a la semana 1, al mes 1 y al mes 3. Se realizaron visitas similares adicionales 6 y 12 meses después del procedimiento. Todas las mediciones de PIO se tomaron a la misma hora del día.

Sin embargo, los pacientes del estudio piloto<sup>27</sup> tenían glaucoma refractario primario o secundario avanzado con baja visión residual, y los de la serie de casos clínicos<sup>28</sup> tenían glaucoma refractario primario mucho menos avanzado. La duración de cada uno de los seis disparos fue de 3 o 4 segundos en el primer estudio y de 6 segundos en el segundo. Además, en este último estudio hubo la posibilidad de reintervenir con HIFU si se consideraba necesario, aunque los autores no especificaron qué criterios se siguieron.

## Eficacia

En ambos estudios, el resultado principal de eficacia fue el éxito quirúrgico (definido como una reducción de la PIO mayor del 20% y una PIO mayor de 5 mm Hg en la última visita de seguimiento). Sin embargo, en la serie de casos clínicos se diferenció en éxito quirúrgico completo cuando se conseguían estas cifras de PIO sin reintervención ni adición de tratamiento farmacológico, y en éxito quirúrgico cuando precisaron de reintervención.

En el estudio piloto de Aptel, F [et al.], 2011,<sup>27</sup> en la última visita de seguimiento el éxito quirúrgico/éxito quirúrgico completo<sup>h</sup> se consiguió en el 83% (10/12) de los pacientes y la media de reducción de PIO fue aproximadamente del 34%, siendo mayor en el grupo tratado con mayor dosis (tabla 5).

Debido a la falta de reducción de la PIO en un paciente del grupo 2 se le realizó trabeculectomía al mes postintervención con HIFU. Según los autores, el ojo de este paciente era más bien corto (22 mm de longitud axial) y las simulaciones basadas en biomicroscopia ultrasónica realizadas preintervención mostraron que las zonas focales solo podrían ser dirigidas parcialmente al cuerpo ciliar.<sup>27</sup>

<sup>h</sup> En el estudio piloto, si consideramos la misma terminología que en la serie de casos y dado que no se produjeron reintervenciones, el éxito quirúrgico podría considerarse éxito quirúrgico completo.

La biomicroscopia ultrasónica mostró involución quística del cuerpo ciliar en 9 de los 12 ojos tratados (con múltiples cavidades quísticas ovoides hipocogénicas que van desde 0,05 mm hasta 0,15 mm de diámetro) y fluido en el espacio supracoroidal en 8 de los 12 ojos.<sup>27</sup>

<b>Tabla 5. Valores de la presión intraocular (PIO)</b>				
Estudio	Piloto de Aptel, F. [et al.], 2011 <sup>27*</sup>			Serie de casos clínicos de Aptel, F. [et al.], 2014 <sup>28</sup>
	Grupo 1 (N = 4)	Grupo 2 (N = 8)	Total (N = 12)	Total (N = 28)
Media PIO basal en mm HG	35,6 ± 2,5	39,1 ± 13,2	37,9 ± 10,7	29,0 ± 7,2
Media PIO 3 meses en mm HG (% reducción relativa)	27,8 ± 9,0 (-20,2)	23,1 ± 10,6* (-44,5)	24,8 ± 9,8* (-35,7)	21,3 ± 10,2* (-27)
Media PIO última visita en mm HG (% reducción relativa)	28,0 ± 8,1 (-20,1)	23,0 ± 8,6 (-40,8)	24,7 ± 8,5 (-33,9)	21,6 ± 9,4 (-26)

Todos los valores son media ± desviación estándar.

\* A un paciente del grupo 2 se le realizó trabeculectomía al mes postintervención con HIFU.

En la serie de casos clínicos de Aptel, F. [et al.], 2014,<sup>28</sup> en la última visita de seguimiento el éxito quirúrgico completo se consiguió en el 50% (14/28) de los pacientes, fue calificado de éxito quirúrgico en el 68% (19/28) de los pacientes, este último con una media de 1,29 procedimientos con HIFU, y la media de reducción de PIO fue aproximadamente del 26% (tabla 5).

Seis pacientes se retiraron del estudio antes de los 6 meses postintervención (5 para tratamiento quirúrgico y 1 para láser diodo) y nueve antes de los 12 meses (7 para cirugía y 2 para láser diodo). Según los autores, un paciente falleció por causas ajenas al estudio.<sup>28</sup>

## Seguridad

Se siguieron las directrices de clasificación y notificación de complicaciones de la World Glaucoma Association.

En el estudio piloto de Aptel, F. [et al.], 2011,<sup>27</sup> no se presentaron complicaciones intra o postoperatorias mayores. En cuatro pacientes<sup>i</sup> con anomalías corneales previas se produjeron complicaciones postoperatorias menores (queratitis punctata superficial en tres pacientes y ulceración corneal superficial en un paciente). Todos fueron tratados satisfactoriamente con lágrimas artificiales y vitamina A. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la agudeza visual.

En la serie de casos clínicos de Aptel, F. [et al.], 2014,<sup>28</sup> no ocurrieron complicaciones durante los procedimientos. A los siete días postintervención, un paciente presentó un desprendimiento coroideo grave que no alcanzó el polo posterior, con resolución completa a los 2 meses. En cuatro pacientes (15,4%) se observaron pérdidas de agudeza visual de tres líneas o más. Igualmente, se produjeron complicaciones postoperatorias menores (queratitis punctata superficial en trece pacientes y ulceración corneal superficial en tres pacientes). Todos los casos se resolvieron satisfactoriamente.

## Investigaciones en curso

Se identificaron cuatro estudios en curso con HIFU mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular en el tratamiento del glaucoma (tabla 6). Todos ellos fueron financiados por la industria. No especifican la duración prevista de cada disparo de tratamiento.

Tabla 6. Investigaciones en curso, según Clinical Trials				
Estudio	EyeMUST-3 (NCT01791673)	EyeMUST-2 (NCT01592955)	EyeMUST-FLUO (NCT01908985)	EyeMUST (NCT01338467)
Título abreviado en inglés	<i>Circular cyclocoagulation using HIFU with EYEOP1 device in glaucoma patients</i>	<i>Glaucoma treatment by cyclo-coagulation using HIFU</i>	<i>Ocular fluorophotometry for glaucoma treated with cyclo-coagulation using HIFU</i>	<i>Glaucoma treatment by circular cyclocoagulation using HIFU with the EYEOP medical device</i>

<sup>i</sup> Los autores no especificaron a qué grupo de tratamiento pertenecían.

Diseño	Estudio abierto, no comparativo, multicéntrico en Francia	Estudio abierto, no comparativo, multicéntrico internacional.* Fase IV	Acceso expandido	Estudio abierto, no comparativo, multicéntrico en Francia
Descripción	Evaluar la efectividad y la seguridad de la ciclocoagulación mediante HIFU en pacientes con glaucoma	Evaluar la efectividad y la seguridad de la ciclocoagulación mediante HIFU en pacientes con glaucoma	Evaluar la secreción y eliminación del humor acuoso en dos fases mediante fluorofotometría en pacientes con glaucoma tratados con HIFU	Evaluar la efectividad y la seguridad de la ciclocoagulación mediante HIFU en pacientes con glaucoma refractario
Medida de resultado principal	Tasa de éxito: proporción de ojos que logran una PIO de >5 mm Hg y <21 mm Hg o una reducción de la PIO > 20%	Tasa de éxito/ fracaso al año. Éxito: proporción de ojos que logran una reducción de la PIO > 20% de la basal o PIO <21 mm Hg	Reducción del flujo de humor acuoso a los seis meses postintervención en comparación al flujo basal	Cambio PIO (mmHg y porcentaje) desde el inicio hasta los 6 meses de tratamiento post-HIFU
Estimación de participantes e intervención	N = 30 pacientes	N = 100 pacientes	--	N = 60 pacientes
Tipo de glaucoma	GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario	Glaucoma refractario	GPAA refractario	GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario
Seguimiento	12 meses	12 meses	6 meses	6 meses
Inicio	Noviembre de 2012	Mayo 2012	--	Abril 2011
Estimación finalización	Abril de 2014	Marzo de 2014	No hay fecha determinada	Junio 2013
Estado	Reclutamiento	Reclutamiento	Uso compasivo (acceso expandido)	Activo, no reclutamiento

\* Israel, Italia, España y Suiza.



# Discusión

Según los resultados de esta revisión sistemática, no se dispone de suficiente información sobre la eficacia/efectividad y seguridad del tratamiento con HIFU en el glaucoma en comparación con otras alternativas terapéuticas (farmacológicas, quirúrgicas o ciclodestructivas).

En la búsqueda bibliográfica no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados ni revisiones sistemáticas de la evidencia científica. En relación a los dos estudios seleccionados, el primero se correspondía con el estudio piloto del dispositivo EyeOP1® en pacientes con glaucoma refractario primario o secundario avanzado con baja visión residual, y el segundo a una serie de casos clínicos con dicho dispositivo en pacientes con glaucoma refractario primario mucho menos avanzado. En ambos estudios, el número de pacientes tratados y el tiempo de seguimiento fueron limitados. Concretamente, en la serie de casos clínicos el 21,4% (6/28) de los pacientes se retiró del estudio antes del sexto mes postintervención, aproximándose al 54% (15/28) de los pacientes al año de seguimiento, en todos los casos para recibir otro tipo de tratamiento quirúrgico o láser.

Otra limitación también importante es que los pacientes de estos estudios fueron tratados con diferentes duraciones de cada uno de los seis disparos con HIFU (3, 4 o 6 segundos) y no permite definir cuál es la duración de disparo adecuada para el tratamiento con ultrasonido en los diferentes tipos y grados de lesión del glaucoma. Además, se desconoce realmente cuál es la curva de aprendizaje de esta nueva intervención y el tipo de anestesia idóneo. Aunque se especifica que este tratamiento puede administrarse de forma ambulatoria y bajo anestesia local, realmente, del total de pacientes tratados, entre ambos estudios, únicamente el 10% (4/10) recibió anestesia tópica, el resto peribulbar (37,5%) o general (52,5%).

El éxito quirúrgico completo (reducción de la PIO mayor del 20% y una PIO mayor de 5 mm Hg en la última visita de seguimiento, sin reintervención ni adición de tratamiento farmacológico) se consiguió en el 83% (10/12) de los pacientes del estudio piloto y en el 50% (14/28) de los pacientes de la serie de casos clínicos. Respecto a la media de reducción de la PIO, en el primer estudio fue aproximadamente del 34%, siendo mayor en el grupo tratado con mayor dosis, y de aproximadamente el 26% en el segundo estudio.

En relación con la seguridad, cabe indicar que parece ser que el tratamiento con HIFU es bien tolerado en la mayoría de pacientes. Las complicaciones más comunes fueron postoperatorias menores (queratitis punctata superficial y ulceración corneal superficial). No obstante, un paciente presentó a la semana postintervención un desprendimiento coroideo grave que

no alcanzó el polo posterior. Todos los casos se resolvieron satisfactoriamente.

En la búsqueda bibliográfica realizada no se han identificado estudios de evaluación económica del HIFU (análisis coste-efectividad o coste-utilidad) ni estudios de investigación independientes de la industria. Así pues, se requieren estudios de evaluación económica y también estudios rigurosos que identifiquen los pacientes con glaucoma más favorables al tratamiento.

Así pues, deberían probarse las intervenciones con ultrasonido focalizado de alta intensidad mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular en el tratamiento del glaucoma en ensayos clínicos aleatorizados, correctamente diseñados y con suficiente tamaño muestral.



# Conclusiones

- Según la evidencia científica disponible, falta información sobre la eficacia/efectividad y seguridad del tratamiento con HIFU en pacientes con glaucoma.
- Los estudios identificados utilizan variables de resultado intermedias (reducción de la PIO mayor del 20% y una PIO mayor de 5 mm Hg en la última visita de seguimiento, y la media de reducción de la PIO) y no variables de resultado final (progresión de la enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud). Así pues, el diseño y los pocos estudios publicados dificultan la correcta valoración del impacto del tratamiento con HIFU en pacientes con glaucoma.
- Tampoco se han identificado estudios de evaluación económica del HIFU (análisis coste-efectividad o coste-utilidad). Debería conocerse la eficiencia de las diferentes opciones de tratamiento existentes, conjuntamente con su eficacia y seguridad.
- Finalmente, dado que la tecnología HIFU aún está en fase de desarrollo y sus aplicaciones clínicas están en fase preliminar, se recomienda realizar estudios robustos que permitan evaluar la eficacia, la seguridad y la eficiencia de este tratamiento en el glaucoma.



# Recomendaciones

En general, no se recomienda la sustitución de las terapias farmacológicas, quirúrgicas o láser por HIFU en el tratamiento del glaucoma. Por una parte, no se ha establecido cuál es la eficacia ni la seguridad ni la duración óptima de disparo para el tratamiento con ultrasonido en los diferentes tipos y grados de lesión del glaucoma, y por otra parte, el HIFU, mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular, solo tiene autorizada la indicación de tratar el glaucoma refractario.



# Anexos



## Anexo 1. Diagnóstico y tratamiento de glaucoma de ángulo abierto crónico (GAAC), hipertensión ocular y sospecha de GAAC, según el NICE 2009

- Para el diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto crónico (GAAC), hipertensión ocular y sospecha de GAAC recomienda:<sup>6</sup>
  - En el momento del diagnóstico ofrecer a todas las personas que tienen GAAC, hipertensión ocular o sospecha de GAAC las siguientes pruebas:
    - medición de la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann,
    - medición del espesor corneal central,
    - evaluaciones de configuración de la cámara anterior periférica y de profundidad utilizando la gonioscopia,
    - la medición del campo visual utilizando la perimetría automatizada convencional (prueba de umbral central) y
    - evaluación del nervio óptico, con dilatación, utilizando imagen estereoscópica con lámpara de hendidura en el examen del fondo de ojo.
  - Adoptar medidas para reducir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de la tonometría de contacto o gonioscopia.
  - Utilizar en la evaluación de la profundidad de la cámara anterior la técnica de Van Eric como alternativa cuando las circunstancias clínicas descartan la gonioscopia (por ejemplo, cuando las perso-

<sup>6</sup> Según la guía de práctica clínica del National Institute of Clinical Excellence (NICE) 2009,<sup>6</sup> el término se utiliza independientemente del nivel de presión ocular y se ha ampliado para incluir GAAC asociado con pseudoexfoliación (glaucoma pseudoexfoliativo) y dispersión del pigmento (glaucoma pigmentario).

nas con discapacidades físicas o de aprendizaje no son capaces de participar en el examen).

- Obtener una imagen de la cabeza del nervio óptico en el momento del diagnóstico para la documentación de referencia.
- Garantizar que en todos los seguimientos se encuentren disponibles para todos los profesionales sanitarios implicados en la atención del paciente:
  - los registros de todas las pruebas anteriores y las imágenes correspondientes al GAAC y evaluación PIO,
  - los registros de antecedentes personales que puedan afectar a la elección del fármaco,
  - la medicación sistémica y tópica actual,
  - el registro de medicamentos para el glaucoma y
  - las alergias a medicamentos e intolerancias.
- Utilizar métodos alternativos de evaluación si las circunstancias clínicas descartan el uso de métodos estándar.
- Garantizar que todos los equipos e instrumentos de medición se calibran periódicamente conforme a las instrucciones del fabricante.
- Se recomienda que en las personas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC con el tratamiento de la PIO elevada:<sup>6</sup>
  - Ofrecer en función del riesgo estimado de conversión a GAAC mediante la valoración de la PIO, espesor corneal central y la edad lo siguiente:



<b>Tabla 3. Tratamiento de las personas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC</b>						
Espesor corneal central	Más de 590 $\mu\text{m}$		555 a 590 $\mu\text{m}$		Menos de 555 $\mu\text{m}$	
	> 21 a 25	> 25 a 32	> 21 a 25	> 25 a 32	> 21 a 25	> 25 a 32
PIO sin tratamiento (mm Hg)	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Tratar hasta 65	Tratar hasta 80
Edad (años) <sup>a</sup>	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Tratar hasta 60	Cualquiera
Tratamiento	No tratamiento	No tratamiento	No tratamiento	BB <sup>b</sup>	PGA	PGA <sup>c</sup>

<sup>a</sup> El tratamiento no se debe ofrecer de forma rutinaria a las personas mayores de la edad límite. Una vez que una persona que está siendo tratada por hipertensión ocular alcanza la edad límite para interrumpir el tratamiento y no se ha desarrollado GAAC, los profesionales sanitarios deben valorar la opción de suspender el tratamiento.

Se considera adecuado el uso de la edad límite solo cuando la visión es normal (hipertensión ocular con o sin sospecha de GAAC) y el tratamiento es preventivo.

<sup>b</sup> Si los betabloqueantes (BB) están contraindicados, ofrecer análogos de prostaglandinas (PGA).

<sup>c</sup> Grupo de alto riesgo de progresión y pérdida de visión.

- No tratar a las personas con sospecha de GAAC y PIO normal.
- Verificar que no existen comorbilidades relevantes o posibles interacciones con otros medicamentos antes de ofrecer medicamentos.
- Ofrecer tratamiento farmacológico alternativo (un análogo de la prostaglandina, inhibidores de la anhidrasa carbónica o simpaticomiméticos) a las personas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC y PIO elevada que son intolerantes a la medicación actual.
- Ofrecer tratamiento farmacológico alternativo a las personas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC cuya PIO no puede reducirse lo suficiente para evitar el riesgo de progresión de pérdida de visión. Puede que sea necesario utilizar simultáneamente más de un fármaco para lograr la PIO objetivo.
- Consultar con un oftalmólogo asesor en relación a las personas tratadas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC cuya PIO no puede reducirse lo suficiente para evitar el riesgo de progresión de pérdida de visión.
- Ofrecer una preparación sin conservantes a las personas con hipertensión ocular o sospecha de GAAC y una alergia a conservantes solo si están en alto riesgo de conversión a GAAC (PIO > 25 a 32 mm Hg y menos de 555  $\mu\text{m}$  de espesor corneal central, o PIO > 32 mm Hg).
- El tratamiento que se recomienda en las personas con GAAC consiste en:<sup>6</sup>
  - Verificar que no existen comorbilidades relevantes o posibles interacciones con otros medicamentos antes de ofrecer medicamentos.
  - Ofrecer a las personas con diagnóstico reciente de GAAC inicial o moderado, y con riesgo importante de pérdida de visión a largo de su vida, el tratamiento con un análogo de prostaglandina.
  - Ofrecer a las personas con GAAC avanzado cirugía con antimebolitos (mitomicina C o 5-fluorouracilo) según indicaciones.

Ofrecerles información sobre los riesgos y beneficios asociados con la cirugía.

- Ofrecer a las personas que se presentan con GAAC avanzado y se les indica cirugía un tratamiento provisional con un análogo de prostaglandina.
- Animar a las personas a continuar con el tratamiento farmacológico prescrito a menos que:
  - su PIO no pueda reducirse lo suficiente para evitar el riesgo de progresión a la pérdida de visión,
  - existe progresión del daño del nervio óptico,
  - existe progresión del defecto del campo visual, o
  - son intolerantes al medicamento.
- Verificar la adherencia al tratamiento de la persona y la técnica de instilación de las gotas oculares en las personas con GAAC cuya PIO no se ha reducido lo suficiente para evitar el riesgo de progresión de pérdida de visión a pesar del tratamiento farmacológico. Si la adherencia y la técnica de instilación son satisfactorias ofrecer una de las opciones siguientes:
  - tratamiento farmacológico alternativo, puede que sea necesario utilizar simultáneamente más de un fármaco para lograr la PIO objetivo,
  - trabeculoplastia láser<sup>k</sup>
  - cirugía con antimetabolitos según indicaciones.

Si se elige la opción de tratamiento farmacológico, después de probar dos alternativas farmacológicas, debe considerarse ofrecer cirugía con antimetabolitos o trabeculoplastia láser.

- Ofrecer cirugía con antimetabolitos según indicaciones a las per-

<sup>k</sup> Se realiza con anestesia tópica, mediante disparos láser de argón y similares en los espacios intertrabeculares para aumentar así el drenaje del humor acuoso y conseguir una disminución de la presión intraocular.

sonas con GAAC que están en riesgo de progresar en la pérdida de visión a pesar del tratamiento. Ofrecerles información sobre los riesgos y los beneficios asociados a la cirugía.

- Considerar la posibilidad de ofrecer a las personas con GAAC que son intolerantes a la medicación prescrita:
  - tratamiento farmacológico alternativo, o
  - una preparación sin conservantes si existe evidencia que la persona es alérgica a conservantes.

Después de probar dos alternativas farmacológicas, debe considerarse ofrecer cirugía con antimetabolitos o trabeculoplastia láser.

- Después de la cirugía ofrecer a las personas cuya PIO no se ha reducido lo suficiente para evitar el riesgo de progresión a la pérdida de visión uno de los siguientes:
  - tratamiento farmacológico alternativo, puede que sea necesario utilizar simultáneamente más de un fármaco para lograr la PIO objetivo,
  - cirugía adicional,
  - trabeculoplastia láser o tratamiento con láser ciclodiódido.
- Ofrecer a las personas con GAAC que prefieren no someterse a una cirugía o que no son apropiadas para la cirugía:
  - tratamiento farmacológico alternativo, puede que sea necesario utilizar simultáneamente más de un fármaco para lograr la PIO objetivo,
  - trabeculoplastia láser o tratamiento con láser ciclodiódido.

## Anexo 2. Especificaciones técnicas del EyeOP1®

### **Especificaciones técnicas del dispositivo EyeOP1® para el tratamiento del glaucoma refractario mediante un procedimiento de ciclocoagulación con ultrasonido circular (Ultrasonic Circular Cyclo-Coagulation –UC3-)**

Frecuencia	21 MHz
Potencia acústica	2 vatios
Duración de la fase de disparo	4 segundos por sector
Sectores	De 1 a 6 sectores activables que cubren hasta el 60% de la circunferencia del globo ocular Haz en forma cilíndrica enfocado sobre un segmento Seis transductores piezoeléctricos cada uno con un radio de 10,2 mm y un área activa de 30 mm <sup>2</sup>
Dispositivo terapéutico (estéril, único uso)	Cono de posicionamiento con anillo de succión Disponibles tres diámetros: 11, 12 y 13 mm.
Módulo de control	Compacto y ligero con función de aspirado y los componentes de generación de ultrasonidos Dimensiones (cm): 36 x 32 x 26 Peso: 7 kg Fuente de alimentación: 110 V / 60 Hz o 220-250 V / 50 Hz Función doble del pedal (succión y disparo) Pantalla táctil Impresora térmica

Fuente: EyeTechCare. Disponible en: <http://www.kuomed.fi/assets/files/Esitteet/EyeTechCare%20EyeOP1%20esite.pdf>



## Anexo 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

### 1. Estrategias de búsqueda en MEDLINE/PubMed

- #7 Search (#1 AND #5) OR (#1 AND #6) OR (#2 AND #3 AND #4 AND #5) OR (#2 AND #3 AND #4 AND #6) Filters: published in the last 5 years
- #6. Search (“randomized controlled trial”[pt] OR “controlled clinical trial”[pt] OR “clinical trial”[pt] OR random\*[ti] OR placebo\*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial\*[ti] OR outcome\*[ti] OR “random allocation”[mh] OR “double blind method”[mh] OR “single blind method”[mh] OR “clinical trials as topic”[mh] OR placebos[mh] OR “outcome assessment”[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv\*[ti] OR outcome\*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR “follow up studies”[mesh] OR “multicenter study”[pt] OR report\*[ti] OR “treatment outcome”[MESH] OR versus[ti] OR improv\*[ti] NOT (animals[mh] NOT (humans[mh] AND animals[mh]))) Filters: published in the last 5 years
- #5. Search systematic[sb] Filters: published in the last 5 years
- #4. Search (Treat\*[tiab] OR therap\*[tiab]) Filters: published in the last 5 years
- #3. Search glaucoma[tiab] OR glaucoma[MeSH] OR “glaucoma 1\*”[Supplementary Concept] OR “ciliary body”[tiab] OR “ciliary body”[MESH] OR “intraocular pressure”[ti] OR “intraocular pressure”[MESH] Filters: published in the last 5 years
- #2. Search ultrasound\*[ti] OR ultrasonic\*[ti] OR “high intensity focused ultrasound”[ti] OR “ultrasonic therapy”[MeSH] OR ultrasonography[Subheading] OR ultrasonography[MeSH] OR ultrasonics[MeSH] OR HIFU OR “UC3” Filters: published in the last 5 years
- #1. Search (“Ultrasonic therapy”[MESH] OR “thermal ablation”[tiab] OR ultrasound\*[ti]) AND (Ophtalmology[MAJR] OR Eye Diseases/therapy\*[MESH] OR “Ciliary Body/ultrasonography\*”[MESH] OR Glaucoma/ultrasonography\*[MESH] OR Glaucoma/therapy\*[MESH]) Filters: published in the last 5 years

## **2. Web of Science (Core Collection)**

TITLE: (ultrasound\* OR ultrasonic\* OR “high intensity focused ultrasound” OR “ultrasonic therapy” OR ultrasonography OR HIFU OR “UC3” OR “thermal ablation”) AND TITLE: (Glaucoma OR “intraocular pressure” OR Ophthalm\* OR Eye OR Ciliar\*) AND TITLE: (Treat\* OR therap\*) Timespan=2009-2014

## **3. Cochrane Library**

ultrasound\* OR ultrasonic\* OR “high intensity focused ultrasound” OR “ultrasonic therapy” OR ultrasonography OR HIFU OR “UC3” OR “thermal ablation” in Title, Abstract, Keywords and Glaucoma OR “intraocular pressure” OR Ophthalm\* OR Eye OR Ciliar\* in Title, Abstract, Keywords and Treat\* OR therap\* in Title, Abstract, Keywords , Publication Date from 2009 to 2014

## **4. Centre for Reviews and Dissemination**

(ultrasound\* OR ultrasonic\* OR high intensity focused ultrasound OR ultrasonic therapy OR ultrasonography OR HIFU OR UC3 OR thermal ablation) AND (Glaucoma OR intraocular pressure OR Ophthalm\* OR Eye OR Ciliar\*) AND (Treat\* OR therap\*) FROM 2009 TO 2014



## Anexo 4. Plantillas de lectura crítica del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)


<b>Plantilla de lectura crítica n.º 1: Ensayo clínico aleatorizado (ECA)</b>		
Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver) Evaluado por:		
<b>Sección 1 VALIDEZ INTERNA</b>		
	<i>Criterios de evaluación</i> Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	<i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No sé Comentarios
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: <b>Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (outcomes)</b>	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	
1.4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	

1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	
1.10	Si el estudio es multicéntrico: ¿son los resultados homogéneos entre los centros donde se realiza el estudio?	
<b>Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, + o -	
2.2	En caso de + o de -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.3	Desde el punto de vista clínico, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro de que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	
<b>Sección 3 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b> (esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia)		
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio en el inicio del mismo?	
3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes que se estudiarán? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	
3.3	¿Qué intervenciones se evalúan en este estudio?	






3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	
3.5	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el período de seguimiento es inferior al inicialmente planificado	
3.6	¿Cuáles son las variables de resultado?	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? - Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR, OR, NNT, NNH, etc.) - Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	
3.8	¿Cómo se financia el estudio?	
3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	



## Anexo 5. Plantilla de lectura crítica Osteba

1. REFERENCIA	
Título del artículo	
Cita bibliográfica	
2. ESTUDIO	
Diseño	
Objetivos	
Período de realización	
Procedencia de la población	
Entidades participantes	
3. REVISOR/ES	
Nombre/s	
Fecha	
4. PREGUNTA INVESTIGACIÓN	
* ¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
* ¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
* ¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
 El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
5. MÉTODO	
5.1. PARTICIPANTES	
* ¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
¿Se especifican los criterios de exclusión?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>

	¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? Anotar el número de pacientes no incluidos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
Aparentemente, se incluyeron todos los pacientes intervenidos en el periodo de tiempo seleccionado		
	¿Se indican las causas por las que se no se incluyeron a estos pacientes?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
*	¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
*	¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
Solo mencionan la edad, sexo y peso		
	¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
<b>Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados</b>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
<b>5.2. INTERVENCIÓN</b>		
	¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
*	¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
*	¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
<b>Resumen: ¿La intervención se aplica de forma rigurosa?</b>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
<b>5.3. SEGUIMIENTO</b>		
	¿Se indica el periodo de seguimiento?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
No lo indica		
*	¿Se indican las características de las pérdidas?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>

	¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
<b>Resumen: ¿El seguimiento es adecuado?</b>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>6. RESULTADOS</b>		
	¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
En el texto indican unos resultados que no coinciden en algún caso con los mostrados en las tablas		
	¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	Los resultados del estudio están claramente descritos.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>7. CONCLUSIONES</b>		
	¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
Ya que los autores no indican el objetivo del estudio.		
	Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>8. CONFLICTOS DE INTERÉS</b>		
	¿Se menciona la fuente de financiación?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/>
	Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>9. VALIDEZ EXTERNA</b>		
	Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>10. CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>		

Este es un resumen de lo que has contestado hasta ahora:

<b>PREGUNTA:</b> El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>MÉTODO:</b> La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>RESULTADOS:</b> Los resultados del estudio están claramente descritos.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>CONCLUSIONES:</b> Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>CONFLICTOS DE INTERÉS:</b> Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>
<b>VALIDEZ EXTERNA:</b> Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Muy bien <input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/>

Teniendo en cuenta tus respuestas a las seis áreas que aparecen en este recuadro, valora la calidad de la evidencia aportada por el estudio que has analizado. A modo de orientación, considera las siguientes sugerencias:

- **Calidad ALTA:** La mayoría de los criterios se cumplen «muy bien» o «bien».
- **Calidad MEDIA:** Si el MÉTODO cumple «regular» o la mayoría de los criterios se cumplen «bien» o «regular».
- **Calidad BAJA:** Si el MÉTODO cumple «mal» o la mayoría de los criterios cumplen «regular» o «mal».
- **No clasificable:** el estudio no aporta suficiente información para poder responder a las preguntas.

#### CALIDAD DE LA EVIDENCIA:

<p><b>Anota tus comentarios sobre la lectura crítica</b></p>	
--------------------------------------------------------------	--



# Anexo 6. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN

<b>Niveles de evidencia</b>	
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, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.
<b>Grados de recomendación</b>	
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 compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.



# Bibliografía

1. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003167.
2. Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD007059.
3. Canaloplastia en el glaucoma de ángulo abierto. Consulta técnica. Galicia: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALLIA-T); 2013.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7.
5. Terminology and guidelines for glaucoma. Savona (IT): Editrice Dogma, SRL; 2008.
6. Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. London (United Kingdom): National Institute for Health and clinical Excellence (NICE); 2009.
7. Anton A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma.* 2004;13(5):371-6.
8. Sena DF, Ramchand K, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD006539.
9. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4254-61.
10. Oliva G, Navarro L. Degeneración macular asociada a la edad: estrategias actuales en el tratamiento. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/09.
11. van Koolwijk LM, Ramdas WD, Ikram MK, Jansonius NM, Pasutto F, Hysi PG, et al. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002611.
12. Nag A, Venturini C, Small KS, Young TL, Viswanathan AC, Mackey DA, et al. A genome-wide association study of intra-ocular pressure suggests a novel association in the gene FAM125B in the TwinsUK cohort. *Hum Mol Genet.* 2014;23(12):3343-8.
13. Scheetz TE, Fingert JH, Wang K, Kuehn MH, Knudtson KL, Alward

- WL, et al. A genome-wide association study for primary open angle glaucoma and macular degeneration reveals novel Loci. *PLoS One* 2013;8(3):e58657.
14. Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. Association of genetic variants with primary angle closure glaucoma in two different populations. *PLoS One*. 2013;8(6):e67903.
  15. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-94.
  16. Actis AG, Dall'Orto L, Penna R, Brogliatti B, Rolle T. An internal medicine perspective review of risk factors for assessing and progression of primary open angle glaucoma. *Minerva Med*. 2013;104(4):471-85.
  17. Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto. *Vitoria-Gasteiz: Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC)*; 2010. vol. 18(7).
  18. Rolim de MC, Paranhos A, Jr., Wormald R. Laser trabeculoplasty for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003919.
  19. Vila Duart F. Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2008;20(3):13-8.
  20. Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, et al. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistence Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):5052-7.
  21. Mendrinos E, Mermoud A, Shaarawy T. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(6):592-630.
  22. Stangos AN, Mavropoulos A, Leuenberger PM, Sunaric-Megevand G. The effect of learning curve on the surgical outcome of viscocanalostomy. *J Glaucoma*. 2012;21(6):408-14.
  23. Charrel T, Aptel F, Birer A, Chavrier F, Romano F, Chapelon JY, et al. Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(5):742-54.
  24. Aptel F, Lafon C. Therapeutic applications of ultrasound in ophthalmology. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(4):405-18.
  25. Aptel F, Charrel T, Palazzi X, Chapelon JY, Denis P, Lafon C. Histologic effects of a new device for high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):5092-8.
  26. Navarro L, Almazán C. Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010.

27. Aptel F, Charrel T, Lafon C, Romano F, Chapelon JY, Blumen-Ohana E, et al. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8747-53.
28. Aptel F, Dupuy C, Rouland JF. Treatment of refractory open-angle glaucoma using ultrasonic circular cyclocoagulation: a prospective case series. *Curr med res opin.* 2014.

