

Endoprótesis de gel AqueSys Xen®

CT2018/01

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Endoprótesis de gel AqueSys Xen[®]

CT2018/01

Santiago de Compostela abril de 2018

Autores

María del Carmen Maceira Rozas

Paula Cantero Muñoz

Dirección avalia-t

María José Faraldo Vallés

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

Beatriz Casal Acción

XUNTA DE GALICIA

SERVICIO GALLEGO DE SALUD

Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

Para citar este documento:

Maceira Rozas MC, Cantero Muñoz P. Endoprótesis de gel AqueSys Xen®. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018. Consultas Técnicas; CT2018/01

Este informe ha sido sometido a un proceso de **revisión externa**. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t agradece al **Dr. Ricardo Santamarina Pernas**, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo y al **Dr. Fermín Vázquez Castro**, médico oftalmólogo adjunto del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

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

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t
Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS
Servicio Gallego de Salud

San Lázaro, s/n

15781 Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 **Fax:** 881 542854

Página web: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

DL: C 1279-2018

ÍNDICE

ÍNDICE	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	7
JUSTIFICACIÓN	9
RESUMEN	11
SUMMARY	13
1 INTRODUCCIÓN	15
1.1 La patología	15
1.1.1 <i>Epidemiología</i>	15
1.1.2 <i>Diagnóstico</i>	20
1.1.3 <i>Tratamiento</i>	20
1.2 Descripción de la tecnología	22
2 OBJETIVOS	27
3 MÉTODOS	29
3.1 Búsqueda bibliográfica	29
3.2 Criterios de la selección de los estudios	30
3.3 Extracción y análisis de datos	30
3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	31
4 RESULTADOS	33
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	33
4.1.1 <i>Descripción y calidad de los estudios seleccionados</i>	33
4.2 Resultados de efectividad	37
4.3 Resultados de seguridad	40
4.4 Curva de aprendizaje	41
4.5 Estudios en marcha	42

5	CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN	45
5.1	Aspectos económicos.....	45
5.1.1	<i>Estimación del impacto presupuestario</i>	<i>45</i>
5.1.2	<i>Eficiencia de la tecnología.....</i>	<i>46</i>
5.2	Aspectos organizativos	47
6	DISCUSIÓN	49
6.1	Discusión de la metodología.....	49
6.1.1	<i>Discusión sobre la estrategia de búsqueda.....</i>	<i>49</i>
6.1.2	<i>Discusión de los criterios de inclusión y exclusión.....</i>	<i>50</i>
6.1.3	<i>Discusión sobre la calidad de los estudios</i>	<i>51</i>
6.1.4	<i>Discusión sobre el implante AqueSys XEN-45®</i>	<i>52</i>
6.2	Discusión de los resultados	53
6.2.1	<i>Resultados de efectividad</i>	<i>53</i>
6.2.2	<i>Seguridad.....</i>	<i>56</i>
6.2.3	<i>Costes</i>	<i>57</i>
6.2.4	<i>Curva de aprendizaje</i>	<i>57</i>
6.2.5	<i>Limitaciones del trabajo.....</i>	<i>58</i>
7	CONCLUSIONES	59
8	BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXOS	65
	Anexo A. Bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda.	65
	Anexo B. Tablas de evidencia.	67
	Anexo C. Artículos excluidos.....	73
	Anexo D. Valoración de la calidad de la evidencia	75

LISTA DE ABREVIATURAS

CE	" <i>Conformité Européenne</i> " o de Conformidad Europea
CMIG	cirugía microincisional de glaucoma (<i>micro-invasive glaucoma surgery</i> (MIGS))
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EPNP	Esclerectomía Profunda No Perforante
FACO	facoemulsificación
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAA	Glaucoma de ángulo abierto
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPC	guía de práctica clínica
ICO	Consejo Internacional de Oftalmología. (<i>International Council of Ophthalmology</i>)
MMC	mitomicina C
NE	Nivel de Evidencia
PIO	presión intraocular
RedETS	Red Española de Tecnologías Sanitarias
5-FU	5-fluorouracilo

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del glaucoma	18
Tabla 2. Recomendaciones internacionales para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.....	21
Tabla 3. Opciones existentes para la cirugía de glaucoma.....	22
Tabla 4. Bases de datos de literatura biomédica	29
Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión de estudios.....	30
Tabla 6. Características de los estudios primarios incluidos.....	36
Tabla 7. Resultados de efectividad de los estudios incluidos.....	39
Tabla 8. Tasa de éxito entre pacientes que reciben gel XEN® o gel XEN® más facoemulsificación.....	40
Tabla 9. Resultados de seguridad de los estudios incluidos	41
Tabla 10. Lista de estudios en marcha	43
Tabla 11. Clasificación de la calidad de la evidencia SIGN 50.....	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pasos de implantación del dispositivo AqueSys XEN®	23
Figura 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados.....	33

JUSTIFICACIÓN

Este informe ha sido solicitado por la *Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento*, para evaluar la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la **Endoprótesis de gel AqueSys Xen®** en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto, y ayudar en la toma de decisión sobre su posible incorporación a la cartera de servicios del sistema gallego de salud.

Actualmente, la prevención y tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto se lleva a cabo mediante fármacos hipotensores y/o trabeculoplastia láser como tratamientos primarios. Cuando estos no responden se lleva a cabo una trabeculectomía de forma general u otras cirugías incisionales o microincisionales. La endoprótesis de gel AqueSys Xen® se integra dentro de las cirugías microincisionales. Este implante trata de disminuir el tiempo quirúrgico, que pasa de una hora de la trabeculectomía a quince minutos del implante, además de reducir los riesgos tanto intra como postoperatorios, lo que disminuiría el número de visitas de seguimiento manteniendo la efectividad de la trabeculectomía en la reducción de la presión intraocular. Las ventajas del implante podrían tener impacto, no solo a nivel clínico, sino también a nivel de las listas de espera.

RESUMEN

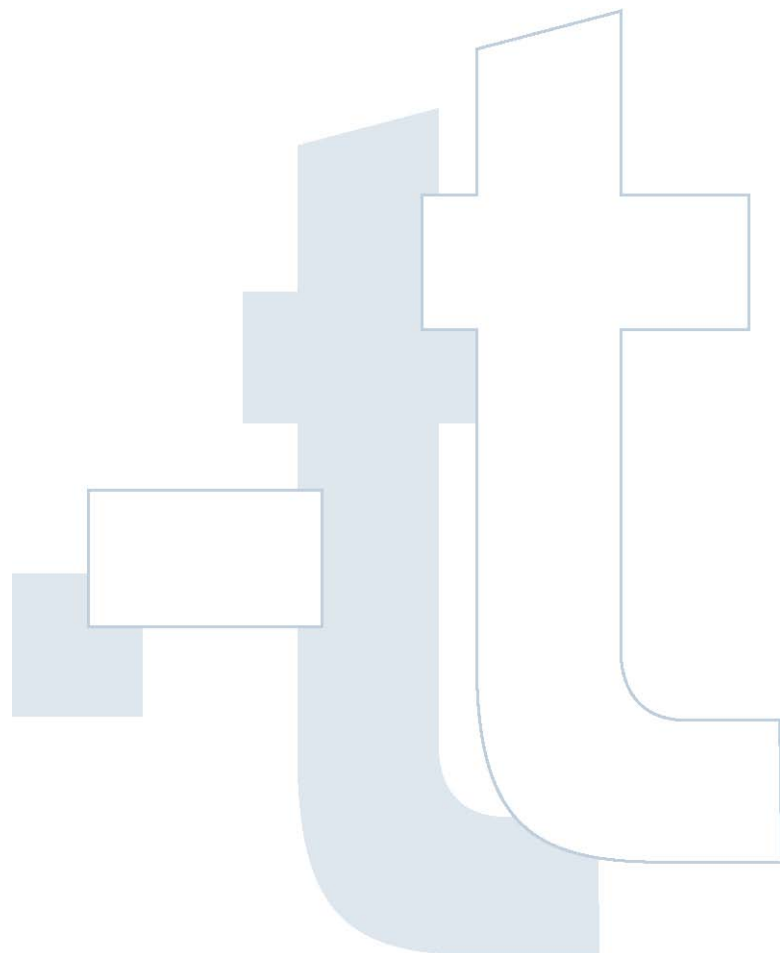
Introducción: El término glaucoma hace referencia a un grupo de enfermedades oculares que originan un daño en el nervio óptico, generalmente por un aumento de la presión intraocular (PIO). El tratamiento se basa en la reducción de la PIO. Los tratamientos primarios constan de medicación tópica, en forma de colirios y/o trabeculoplastia láser, cuando estos no funcionan, o cuando hay intolerancia a la medicación, se recurre a la cirugía. De forma general, la cirugía de elección es la trabeculectomía; sin embargo, en un intento de reducir la frecuencia de complicaciones asociadas a ella, se realiza una búsqueda de alternativas más seguras e igual de efectivas, como las cirugías incisionales o microincisionales de glaucoma (CMIG). Dentro de estas últimas está el implante AqueSys XEN-45®.

Objetivos: Evaluar mediante revisión sistemática el implante AqueSys XEN-45® para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en relación con su efectividad y seguridad frente a la terapia estándar (trabeculectomía).

Métodos: Se ha realizado una revisión de la literatura científica hasta marzo de 2018 en las siguientes bases de datos especializadas en informes de evaluación y revisiones (HTA (CRD database), INAHTA y Cochrane), en bases de datos generales (Medline (PubMed), Embase (Ovid SP) o ISI) y se realizó una búsqueda en bases de datos de proyectos de investigación en curso (Clinicaltrials.gov). Dos revisoras de forma independiente leyeron y seleccionaron los artículos siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos. Esta información se sintetizó en las tablas de evidencia. Las variables evaluadas serán los cambios en la PIO y la reducción de fármacos necesarios para el control de la presión.

Resultados: La búsqueda bibliográfica aportó 198 artículos de los cuales se leyeron a texto completo 18 y se seleccionaron 6 para su inclusión en este trabajo. Cinco de ellos, incluidos para el análisis de efectividad-seguridad son estudios de series de casos sin grupo de comparación, con tiempo de seguimiento corto y con escaso número de pacientes. El otro estudio incluido se trata de una encuesta a profesionales canadienses que realizan la técnica para analizar la curva de aprendizaje de la técnica. Los resultados obtenidos en los estudios son homogéneos y reflejan una reducción significativa tanto de la PIO, como del número de fármacos tópicos administrados, presentando también un elevado margen de seguridad con pocos efectos secundarios a corto plazo (12 meses).

Conclusiones: El implante AqueSys XEN-45® reduce la PIO y el número de fármacos tópicos necesarios. El procedimiento se mostró seguro, con baja incidencia de efectos secundarios. Sin embargo, los estudios son escasos y de nivel de evidencia baja por lo que serían necesarios resultados de ensayos clínicos aleatorizados o estudios de comparación multicéntricos con mayor número de pacientes.



SUMMARY

Introduction: The term 'glaucoma' refers to a group of eye diseases that cause damage to the optic nerve, generally due to increased intraocular pressure (IOP). Treatment is based on reducing the IOP. The primary treatments consist of topical medication in the form of eye drops and/or Selective Laser Trabeculoplasty (SLT); if these do not work, or if there is any intolerance to the medication, surgery is used. In general, the surgery of choice is trabeculectomy; however, in an attempt to reduce the frequency of the associated complications, safer and equally effective alternatives are sought, such as incisional or micro-incisional glaucoma surgery (MIGS). The latter group include the AqueSys XEN-45® implant.

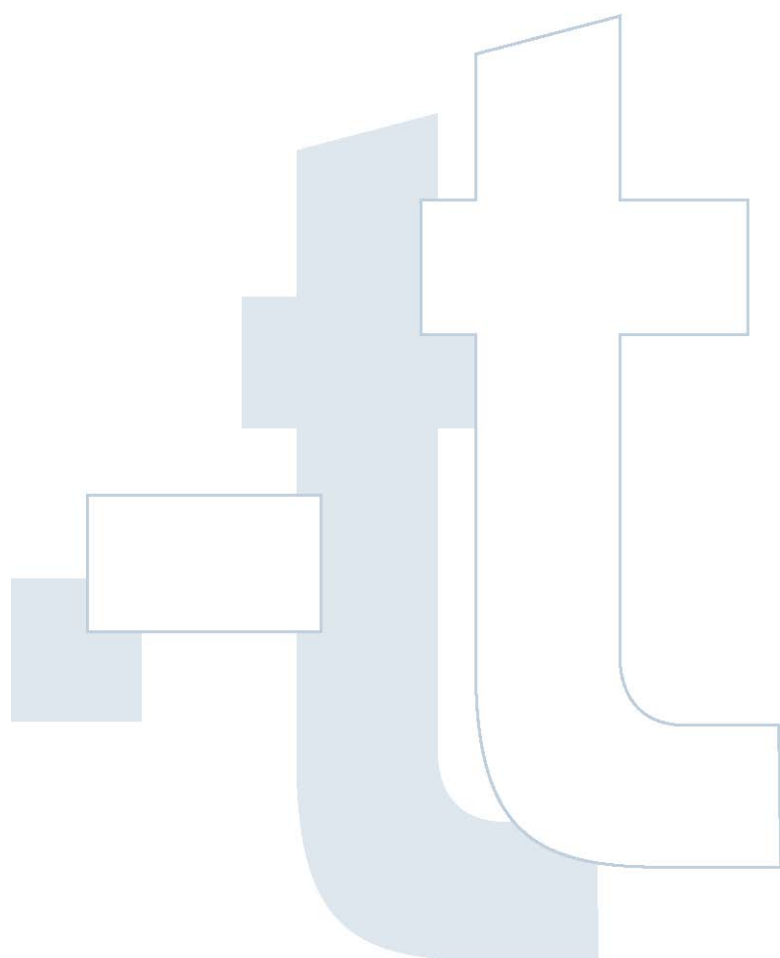
Aims: To evaluate by means of a systematic review the AqueSys XEN-45® implant for the treatment of primary open angle glaucoma (POAG) with regard to its effectiveness and safety in comparison to the standard therapy (trabeculectomy). The variables evaluated were changes in the IOP and the reduction of drugs required to control the pressure.

Methods: A review was carried out of the scientific literature until 2018 in the following databases specialising in evaluation reports and reviews (HTA (CRD database), INAHTA and Cochrane), in general databases (Medline (PubMed), Embase (Ovid SP) or ISI), and a search of databases from research projects that are currently underway (Clinicaltrials.gov). Two reviewers independently read and selected the articles based on previously defined selection criteria. This information was summarised in evidence tables.

Results: The bibliographic search provided 198 articles, out of which the full texts of 18 were read, selecting 6 for inclusion in this study. Five of them, included for the safety-effectiveness analysis, are studies of case series without a comparison group, with a short follow-up period and a small number of patients. The other study that was included was a questionnaire presented to Canadian professionals who carry out the technique in order to analyse its learning curve. The results obtained in the studies were homogeneous and reflect a significant reduction both of the IOP and number of topical drugs administered, also indicating a high safety margin with few short-term side effects.

Conclusions: The AqueSys XEN-45® implant reduces IOP and the number of topical drugs required. The procedure proved to be safe, with a low number of side effects. However, few studies have been carried out and the level of evidence is low, meaning results are necessary

from randomised clinical trials or multi-centre comparison studies with a larger number of patients.



1 INTRODUCCIÓN

1.1 La patología

1.1.1 Epidemiología

El glaucoma se considera la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata (1-3). Para el año 2020 se estima que habrá cerca de 80 millones de personas afectadas en el mundo de las cuales más de 11 millones presentarán ceguera bilateral. Afecta entre un 2-4 % de la población mayor de 40 años en el mundo (3). Con estos datos, en Europa se concentra el 27 % del total de personas con glaucoma del mundo. De forma general, en España, el porcentaje se sitúa alrededor de un 2-3% de la población mayor de 40 años, observándose un incremento anual del 1% a partir de los 65 años (1). En Galicia, los datos se sitúan en un porcentaje mayor, un informe sobre la ceguera en España del año 2012 presentaba a esta Comunidad como la que registra una mayor prevalencia de glaucoma con cifras de 6.5 % (4). Esto se debe a que existe un tipo de glaucoma secundario relacionado con el síndrome de pseudoexfoliación de origen genético y cuya prevalencia se encuentra aumentada en la comunidad gallega.

El término glaucoma define una neuropatía óptica progresiva que puede presentarse en diferentes formas clínicas. Generalmente se asocia a una alteración o elevación sostenida de las cifras de presión intraocular (PIO), que afecta progresivamente de manera estructural a la capa de células ganglionares, maculares, a la capa de fibras nerviosas y al nervio óptico, y de manera funcional al campo visual y a la agudeza visual con carácter reversible (1, 2, 5).

El glaucoma se puede clasificar según distintos factores:

- Según la amplitud del ángulo iridocorneal: glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado
- Según el origen: glaucoma primario y glaucoma secundario
- Según el momento de aparición: congénito, juvenil o adulto
- Según la presión ocular: normotensivo y glaucoma con presión intraocular elevada.

La *European Glaucoma Society* en el 2014 (6) clasificó el glaucoma en varias categorías (ver tabla 1). Entre ellas:

- Las formas congénitas primarias / glaucomas infantiles: se trata de una enfermedad rara, con un gran impacto en la calidad de vida del niño. A su vez, se puede clasificar en tres subgrupos, glaucoma congénito primario que se desarrolla desde el nacimiento hasta los dos años, glaucoma de ángulo abierto infantil tardío o juvenil precoz y glaucoma infantil secundario que a su vez se subdivide en otros subgrupos (ver tabla 1).
- Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o crónico es el más frecuente, representa el 80-90 % de todos los casos. Se desconoce la causa, pero está producido por una obstrucción lenta de los canales de drenaje del humor acuoso, lo que produce un aumento de la PIO. Se presenta en ausencia de una anomalía congénita o enfermedad ocular y tiene un componente familiar hereditario. Mayoritariamente, se produce en países del mundo occidental. El GPAA es la forma clínica más habitual de esta patología en nuestro entorno (1) y se subdivide en GPAA de tensión alta o de tensión normal (ver tabla 1).
- Glaucoma secundario, se produce por una causa conocida y puede ser tanto de ángulo abierto como cerrado. Las causas pueden ser muy variadas como, corticosteroides, uveitis, diabetes, lesión ocular, entre otras (ver tabla 1).

La población diana de nuestra revisión son los pacientes diagnosticados con GPAA, es decir una neuropatía progresiva crónica en ausencia de enfermedad ocular o anomalías congénitas. La etiología de la enfermedad no está clara y seguramente se deba a múltiples factores genéticos y a la influencia de comorbilidades.

El factor de riesgo más importante para la progresión del glaucoma, que puede llevar a la pérdida de visión es la PIO, que es, además, el único factor modificable (2). Sin embargo, el glaucoma no está asociado de manera estricta al concepto de hipertensión ocular, un aumento de la PIO es simplemente un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad, pero no una condición imprescindible (7).

Los factores de riesgos más importantes para desarrollar un GAA son: PIO elevada, presentar miopía, ser de raza negra, tener antecedentes familiares de glaucoma, la edad y la diabetes, entre otros (1, 6).

Como vimos anteriormente en la clasificación el GPAA puede presentar de dos subtipos (5, 6):

- GPAA de alta presión, donde el riesgo de glaucoma aumenta continuamente, de forma directa, con el nivel de PIO y no hay evidencia de una PIO umbral para el inicio de la afección. Se desconoce tanto su etiología como la fisiopatología. Se puede desarrollar desde la edad adulta joven.
- GPAA de tensión normal, como en el caso anterior no se conoce ni su etiología ni su fisiopatología. Puede iniciarse a partir de los 35 años.

Tabla 1. Clasificación del glaucoma

Clasificación del glaucoma	Formas congénitas primarias/glaucomas infantiles	➤ G congénito primario (desde el nacimiento hasta los 2 años de vida)	
		➤ G ángulo abierto infantil de inicio tardío /juvenil precoz (> 2 años hasta la pubertad)	
		➤ G. infantil secundario	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a anomalías oculares no adquiridas • Asociado con enfermedades o síntomas no adquiridos • Asociado con condición adquirida • Después de la cirugía de cataratas infantil • Debido al tratamiento del glaucoma infantil secundario
	G. primario de ángulo abierto	➤ G. primario de ángulo abierto (GPAA)	<ul style="list-style-type: none"> • G. de alta presión • G. de presión normal
		➤ Glaucoma primario juvenil	
		➤ Sospecha de GPAA	
		➤ Hipertensión ocular	
G. secundario	➤ G. secundario de ángulo abierto (GSAA)	<ul style="list-style-type: none"> • Causados por enfermedad ocular <ul style="list-style-type: none"> ○ G. Exfoliativo (pseudoxfoliativo) ○ G. pigmentario ○ G inducido por lente ○ Asociado con hemorragia intraocular ○ G. uveítico ○ G. neurovascular ○ G. por tumor intraocular ○ Asociado con desprendimiento de retina 	
		<ul style="list-style-type: none"> • Debidos a un trauma ocular 	
	➤ GSAA iatrogénicos	<ul style="list-style-type: none"> • G. debido a tratamiento con corticosteroides • G. debido a cirugía ocular y láser 	
➤ GSAA causado por enfermedad extrabulbar	<ul style="list-style-type: none"> • G causado por aumento de la presión venosa episcleral 		

	G. primario de ángulo cerrado	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ángulo primario o ángulo “ocultable” ➤ Ángulo agudo con mecanismo de bloqueo pupilar ➤ Cierre de ángulo agudo con configuración de iris “plateau” ➤ Cierre de ángulo intermitente ➤ Glaucoma crónico de ángulo cerrado ➤ Estado de ataque de ángulo cerrado post-agudo
	G. secundario de ángulo cerrado	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Angulo secundario cerrado con bloqueo pupilar
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Con mecanismo de “tracción” anterior sin bloqueo pupilar ➤ Con mecanismo de “empuje” posterior sin bloqueo pupilar

Abreviaturas: G: glaucoma, GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto, ALT: Trabeculoplastia a láser Argón, GSAA: glaucoma secundario de ángulo abierto

1.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la determinación de la PIO y la evaluación de la estructura anatómica del ángulo anterior del ojo, así como de la papila óptica, la capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y del campo visual. Para evaluar estos aspectos existen distintas técnicas, la recomendación de la guía de práctica clínica (GPC) realizada dentro del marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) en el 2017 sobre "Glaucoma de Ángulo Abierto", propone como buena práctica clínica para el diagnóstico del paciente con sospecha de glaucoma de ángulo abierto realizar como pruebas mínimas: anamnesis completa, tonometría, examen estereoscópico en lámpara de hendidura del fondo de ojo, gonioscopia y evaluación del campo visual (1).

1.1.3 Tratamiento

El tratamiento del GPAA trata al reducir la PIO mediante medicación farmacológica, láser o cirugía incisional. Hasta ahora, no hay evidencia de otras modalidades de tratamiento sugeridas, como la neuroprotección o la modificación del flujo sanguíneo ocular (6).

El tratamiento inicial para prevenir la progresión del glaucoma incluye medicamentos tópicos o trabeculoplastia láser para reducir la PIO. El tratamiento convencional para el glaucoma que progresa a pesar del tratamiento médico y la trabeculoplastia láser es la trabeculectomía con antimetabolitos como la mitomicina C (MMC) o el 5-Fluorouracilo (5-FU) como coadyuvantes quirúrgicos, con el propósito de aumentar el porcentaje de éxitos quirúrgicos (bajada de la PIO). En todos los casos se debe identificar una presión objetivo para cada caso y la elección de la modalidad terapéutica primaria debe realizarse en base a un paciente individual, dado que existen otras técnicas quirúrgicas alternativas como la esclerectomía profunda no perforante (EPNP) y los implantes de dispositivos de drenaje. Los intervalos de seguimiento, varían según la etapa de la enfermedad y la tasa de progresión (6).

La trabeculectomía es una intervención efectiva para la reducción de la PIO, pero presenta numerosas complicaciones incluyendo hipotonía, hifema, formación de cataratas, infección, etc. Actualmente existen diferentes estrategias terapéuticas para el abordaje del GAA, en la tabla 2 se recogen las recomendaciones internacionales señaladas en la guía del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el glaucoma publicada en 2016 (2).

Tabla 2. Recomendaciones internacionales para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto

Severidad del glaucoma	Hallazgos	Reducción sugerida de la PIO	Consideraciones de tratamiento
Temprano	Lesión del nervio óptico ± Pérdida de campo visual	Bajar la PIO ≥ 25 %	Medicación o Trabeculoplastía a láser
Moderado - avanzado	Lesión del nervio óptico + Pérdida de campo visual	Bajar la PIO ≥ 25-50 %	Medicación o trabeculoplastía láser o trabeculectomía ± mitomicina C o tubo (± remoción de catarata y lente intraocular (LIO) y/o ciclofotocoagulación (o crioretapia)
Estadio final (glaucoma refractario)	Ojo ciego ± Dolor	Bajar la PIO ≥ 25-50 % (si es doloroso)	Medicación y/o ciclofotocoagulación (o crioterapia) y servicios de rehabilitación

Fuente: Guías del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el glaucoma (2)

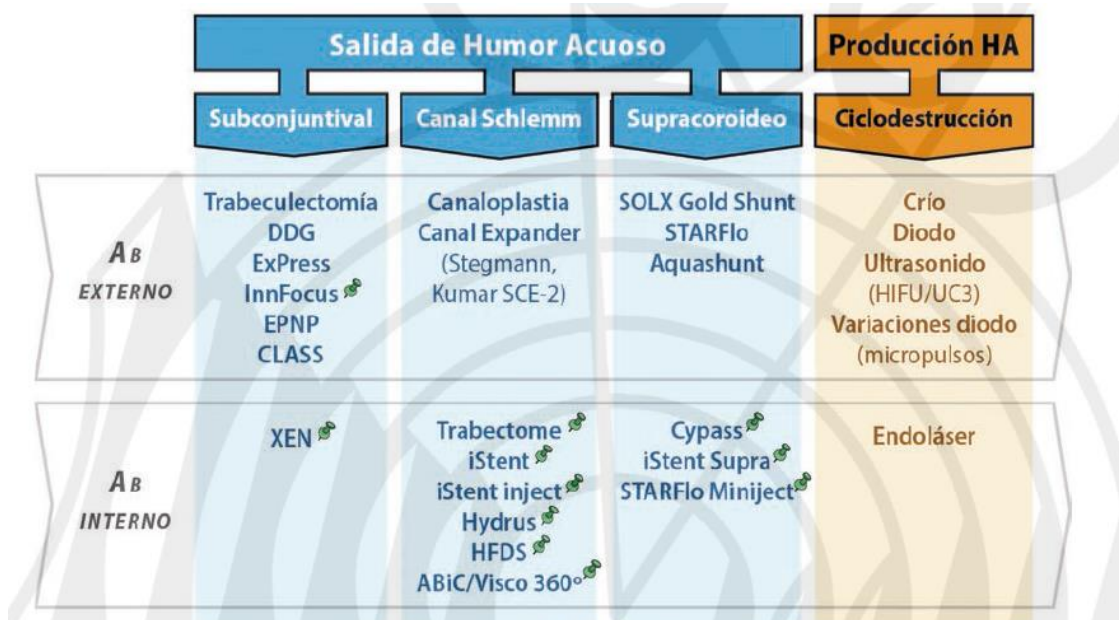
Sin embargo, nuevos tratamientos con formato de cirugía microincisional del glaucoma (CMIG) proporcionan un enfoque alternativo de tratamiento. Una de estas CMIG es el uso de implantes de dispositivos de drenaje de glaucoma, como el Gel XEN® Stent (8). Estas técnicas de CMIG deben presentar una serie de características para ser consideradas cirugía microincisional, que según diversos autores incluye (8):

1. Un abordaje microincisional abceso interno (ab interno).
2. Un procedimiento que ha de ser micro invasivo, es decir, mínimamente traumático para el tejido diana con mínima alteración de la anatomía y fisiología normal y con una buena biocompatibilidad.
3. Eficacia moderada en el control de la tensión ocular.
4. Un perfil de seguridad máximo con menor tasa de complicaciones (hipotonías, desprendimientos coroideos...).
5. Una rápida recuperación con poca repercusión sobre la calidad de vida del paciente.

Sin embargo, la *Food and Drugs Administration* (FDA) debido a que la mayoría de las técnicas precisan de algún dispositivo, decidió unir los criterios y ha establecido como definición de técnica CMIG «técnicas para la reducción de la PIO que actúa sobre la salida del humor acuoso mediante un abordaje *ab* interno o *ab* externo, asociado con poca o ninguna disección escleral y mínima o ninguna manipulación conjuntival» (9).

En la tabla 3 plasmamos las distintas opciones existentes para la cirugía del glaucoma en función de la vía de abordaje.

Tabla 3. Opciones existentes para la cirugía de glaucoma



Fuente: Lavín Dapena C. et al (9)

1.2 Descripción de la tecnología

Como señalamos en la tabla 3 el dispositivo AqueSys Xen® (AqueSys Inc., California, Estados Unidos) es una técnica agrupada dentro de CMIG. El AqueSys Xen® recibió el marcado CE en noviembre de 2013. La ficha técnica del dispositivo señala que el implante AqueSys XEN-45® está indicado para reducir la PIO en pacientes con GPAA, cuando los tratamientos médicos previos hayan fracasado (10). La FDA aprobó en noviembre 2016 el XEN-45® para pacientes con glaucoma refractario que fracasaron en el tratamiento quirúrgico previo o en pacientes con GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) o glaucoma pigmentario con ángulos abiertos que no responden al tratamiento médico máximo tolerado (11).

El dispositivo XEN-45® es una endoprótesis (stent) de gel (AqueSys XEN) indicada para crear un canal de drenaje de humor acuoso entre la cámara anterior hacia el espacio subconjuntival a través de la esclerótica. La implantación se realiza a través de una aproximación ab-interno, mínimamente invasiva y que conserva la integridad de la conjuntiva (10, 12, 13). Tras la implantación se forma una ampolla de filtración subconjuntival debida a la dispersión del humor acuoso al espacio subconjuntival (12-14). El mecanismo de drenaje es idéntico al de la trabeculectomía (cirugía estándar) (13, 14).

El sistema de tratamiento está formado por dos componentes estériles y ambos de un solo uso (10, 13, 14):

- Un inyector XEN con una aguja retráctil de 27 G que se usa para realizar una esclerotomía *ab interno*.
- Una endoprótesis de gel XEN que consiste en un tubo hidrofílico de colágeno porcino modificado por *crosslinking* con glutaraldehído, tiene 6 mm de largo y es aproximadamente del ancho de un cabello humano y está precargado en el inyector.

El procedimiento de implantación podemos observarlo en la figura 1 (12). Como vimos anteriormente, el inyector con una pequeña aguja (calibre 25 o 27 G) se introduce desde la cámara anterior, a través del ángulo irido-corneal, comunicando con el espacio subconjuntival, cerca de 2,5 a 3,5 mm por detrás del limbo. No está especificada la zona de entrada del ángulo para poder tener flexibilidad a la hora de poder utilizar la gonioscopia durante el procedimiento. El implante es duro cuando está seco, pero a medida que los fluidos corporales entran en contacto con él, se hidrata y se vuelve blando, flexible y se expande (aproximadamente a los 2 minutos de su aplicación), asegurando su estabilidad y retención en el lugar deseado (12, 14).

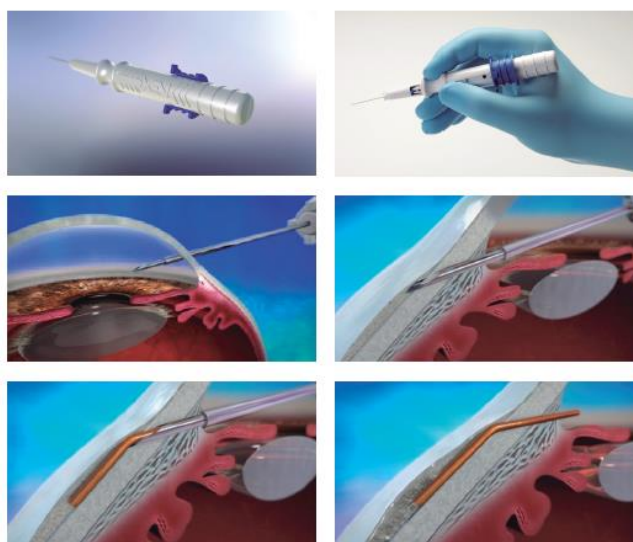


Figura 1. Pasos de implantación del dispositivo AqueSys XEN®
Fuente: AqueSys. XEN glaucoma Implant (12)

La implantación del dispositivo es un procedimiento quirúrgico que se puede realizar solo o combinado durante cirugía de cataratas.

La ficha de tecnologías emergentes realizada en el marco de Euroscan en febrero de 2015 destaca una serie de beneficios manifestados por la casa comercial como (8):

- Reducción sostenida de la PIO a través de un drenaje subconjuntival vía *ab* interno, convirtiéndolo en el único procedimiento microinvasivo que evita todas las posibles obstrucciones del flujo de salida.
- Reducción de las complicaciones de la cirugía tradicional al ser un procedimiento rápido (hasta 10 minutos) y menos invasivo.
- Reducción del trauma tisular y número de complicaciones postoperatorias, dado que el procedimiento no requiere disección conjuntival o escleral, por lo cual la recuperación del paciente puede ser más rápida.
- Posibilidad de reintervención en el futuro, al no haber traumatismo ni disección en la conjuntiva. Sin embargo; habría que tener en cuenta que el uso de la MMC en la cirugía del implante Xen, podría traer complicaciones conjuntivales a largo plazo que sí podrían provocar alteraciones conjuntivales que podrían limitar o dificultar futuras cirugías.
- Buena tolerancia del implante ya que la gelatina AqueSys utilizada es bien tolerada por el cuerpo humano y al ser el blando minimiza las complicaciones (como la erosión y el daño endotelial corneal) relacionadas con los otros materiales sintéticos utilizados.

Las contraindicaciones descritas en la ficha técnica incluyen (10):

- glaucoma de ángulo cerrado,
- colocación previa de derivación/válvula para el glaucoma en el cuadrante afectado,
- presencia de cicatrización conjuntival,
- intervenciones conjuntivales anteriores u otras patologías conjuntivales en el cuadrante afectado,
- inflamación activa (blefaritis, conjuntivitis, queratitis, uveitis...),
- neovascularización del iris o activa durante los seis meses anteriores a la fecha de la intervención,
- lente intraocular de cámara anterior,
- presencia de aceite de silicona intraocular,
- presencia de vítreo en la cámara anterior,

- insuficiente drenaje venoso episcleral o alteración del mismo (microftalmia, Sturge-Weber...),
- alergia o sensibilidad conocida o sospechada de los fármacos necesarios para el procedimiento quirúrgico o a alguno de los componentes del implante,
- antecedentes de formación de queloides en la piel.

2 OBJETIVOS

Analizar la eficacia, efectividad y seguridad del implante AqueSys XEN-45® en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto y establecer conclusiones basadas en la evidencia para su utilización en la práctica clínica.

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de este trabajo se realizó una búsqueda de la literatura científica en enero 2018 y una posterior actualización antes de la finalización del trabajo, en bases de datos referenciadas en la tabla 4.

En la estrategia de búsqueda se emplearon términos como "XEN* or XEN 45 or Stent AND XEN or AqueSys*", entre otros. En el anexo A se pueden consultar las estrategias completas empleadas en cada una de las bases de datos. Las palabras claves se buscaron en el título, resumen o en palabras claves, dependiendo de la base de datos.

Tabla 4. Bases de datos de literatura biomédica

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en informes de evaluación y revisiones	<ul style="list-style-type: none">• HTA (CRD database)• INAHTA• Cochrane
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none">• Medline (PubMed)• Embase (Ovid SP)• ISI
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	<ul style="list-style-type: none">• Clinicaltrials.gov

Fuente: elaboración propia

De modo adicional, este proceso se completó mediante una búsqueda manual dentro la bibliografía citada en los artículos seleccionados y una búsqueda de literatura gris accediendo a páginas web de sociedades científicas e instituciones relacionadas con el tema, con el fin de obtener otra información de interés.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.2 Criterios de la selección de los estudios

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de estudios incluidos mediante una serie de criterios previamente establecidos que se detallan a continuación en la tabla 5.

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<u>Inclusión:</u> revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, estudios prospectivos de casos y controles o cohortes, series de casos y registros multicéntricos. Estudios de coste-efectividad, utilidad o beneficio. <u>Exclusión:</u> estudios de un solo caso.
Tipos de publicación	<u>Inclusión:</u> artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. <u>Exclusión:</u> cartas al director, artículos de opinión, editoriales, y comunicaciones a congresos.
Tamaño muestral	<u>Inclusión:</u> estudios de más de un caso. <u>Exclusión:</u> estudios de un solo caso.
Características de los pacientes	<u>Inclusión:</u> pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. <u>Exclusión:</u> pacientes con cualquier otro tipo de glaucoma.
Intervención	AqueSys XEN-45®
Comparación	Trabeculectomía (tratamiento habitual de glaucoma)
Variables de resultado	<u>Seguridad:</u> eventos adversos intra y post operatorios asociados con el uso del implante AqueSys XEN-45®. <u>Efectividad:</u> disminución de la PIO, disminución del número de medicamentos tópicos, agudeza visual. <u>Económica:</u> coste unitario del AqueSys XEN-45®.
Idioma	<u>Inclusión:</u> castellano, inglés, francés, portugués e italiano. <u>Exclusión:</u> otros idiomas.
Límite temporal	<u>Inclusión:</u> sin límite temporal.

Fuente: elaboración propia elaboración propia

3.3 Extracción y análisis de datos

La extracción y análisis de datos se ha llevado a cabo por dos revisoras independientes, previa elaboración de una tabla específica, donde se resumen las principales características y resultados de cada uno de los estudios incluidos. En el anexo B están las tablas de evidencia, que se recogen las principales características y resultados de los estudios incluidos, y en el anexo C figuran las causas de exclusión de los estudios no seleccionados.

3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue valorado mediante el instrumento (anexo D) del Instituto de Economía de la Salud de Alberta (*Institute of Health Economics, IHE; Alberta Canadá*) para las series de casos (15). Mientras que la calidad del nivel de evidencia de los estudios incluidos se realizó según la clasificación de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 50) (16), que podemos ver en el anexo D.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 198 referencias, de las cuales tras eliminar duplicados se leyeron los resúmenes de 147 y de estas se seleccionaron 18 para su lectura a texto completo (Figura 2). Posteriormente se recuperó un artículo en la búsqueda manual.

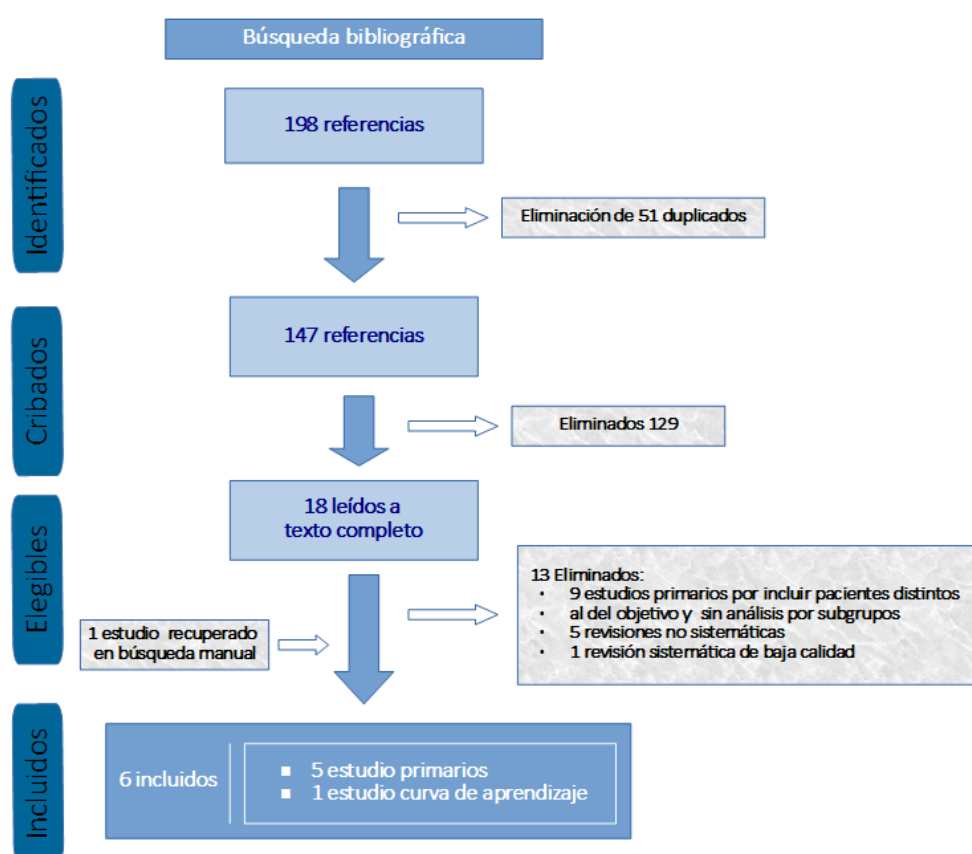


Figura 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados

Se localizaron, además, 3 estudios de investigación en marcha con población de GPAA, cuyas principales características se resumen en el apartado 4.4.

4.1.1 Descripción y calidad de los estudios seleccionados

En la tabla 6 se recogen las principales características de los estudios incluidos. Las principales causas de exclusión de los estudios fueron la inclusión de pacientes con glaucomas distintos a GPAA que no presentan resultados desagregados, y revisiones de carácter no sistemáticas/narrativas.

Para el estudio de la efectividad y seguridad, se han seleccionado 5 estudios primarios todos monocéntricos (17-21). Tres de ellos prospectivos (17-19), uno retrospectivo (20) y otro (21) no lo indica. Los dos últimos (20, 21) incluyen pacientes con distintos tipos de glaucoma, además del GPAA. Ambos estudios se han podido incluir al hacer, uno de ellos, un análisis por subgrupos (21) y en el otro poder realizarlo nosotros mismos (20).

Cuatro estudios (17-20) evalúan la seguridad y efectividad del XEN-45®, y uno (21) solo efectividad. La técnica empleada en cuatro (17-19, 21) de ellos es la realización del implante XEN-45® más MMC, y el estudio de Ozal et al (20) no emplea MMC en ninguna etapa de la cirugía. Todos los estudios utilizan el AqueSys XEN-45®. El total de ojos analizados entre los cinco estudios es de 138 (11-72) y el total de pacientes de 122 (10-72) ya que hay pacientes que se operan de ambos ojos.

Todos los estudios incluyen, además, pacientes tratados con facoemulsificación, para el tratamiento de cataratas. Para obtener los valores totales hemos asumido que en el estudio realizado por Hohberger et al 2018 (21) los porcentajes para los pacientes con GPAA son iguales a los de los pacientes totales, debido a que no señala el número de ojos por subgrupos. Así, obtenemos que el de los 138 ojos intervenidos, aproximadamente 72 (52.2 %) recibían solo cirugía de glaucoma y 66 ojos (47.8 %) cirugía de glaucoma y cataratas (XEN + FACO). El porcentaje de ojos tratados de glaucoma y cataratas, varía mucho entre los estudios, y presentan valores que van desde el 100 % (30/30) del estudio de Pérez-Torregrosa et al (17), al 17 % (2/12) del estudio de Fea et al (19).

Dos estudios Pérez-Torregrosa et al (17) y Ozal et al (20) indican que los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva.

Con respecto al sexo, para obtener un valor global hemos asumido, que los pacientes con GPAA analizados por Hohberger et al (21) siguen un patrón igual al descrito en el estudio para el total de pacientes incluidos. A nivel general, no había grandes diferencias entre hombres y mujeres con un 53 % y 47 %, respectivamente. Sin embargo, en el análisis individualizado, en tres de los estudios (18, 19, 21) no existe prácticamente diferencia, y en otros dos sí, por un lado, Pérez-Torregrosa (17) incluye un 72 % de mujeres y Ozal et al (20) un 73 % de hombres.

Todos los estudios presentan una edad media similar, obteniendo un valor medio total de 70.4 ± 4.6 años (63.6-76 rango de medias). Sin embargo, el análisis individualizado de los

estudios muestra que dos estudios (20, 21) incluían pacientes más jóvenes. Como en el caso del sexo hemos asumido que en el estudio de Hohberger et al (21) la edad media general es representativa de la edad media del grupo de pacientes con GPAA.

El tiempo de seguimiento es de 12 meses en cuatro estudios (17-20) y de 6 meses en Hohberger et al (21), obteniendo un tiempo medio de seguimiento de 10.8 ± 2.7 . Uno de los estudios (19) refleja dos pérdidas, un paciente durante el seguimiento y otro que necesitó una trabeculectomía.

También se ha incluido un estudio primario sobre la curva de aprendizaje de la técnica. Se realizó una encuesta a 30 profesionales canadienses que habían realizado la técnica, al menos una vez. La encuesta se llevó a cabo en 2 meses y respondieron 17/30 profesionales (56.7 %) (22).

Tabla 6. Características de los estudios primarios incluidos

	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)	Totales (Rango, M ± DE) o %
Tipo de estudio	Estudio prospectivo no aleatorizado	Serie de casos prospectiva	Estudio prospectivo	Estudio retrospectivo de serie de casos	Serie de casos	
País de reclutamiento	España	Alemania	Italia	Turquía	Alemania	
Número de ojos/pac	30 / 18	13 / 10	12 / 11	11 / 11 [†]	72 / 72	138 / 122 138 (11-72) / 122 (10-72)
Edad (años) media ± DS	76 ± 5.8	73.1 ± 1 0	71.3 ± 10	63.6 ± 15.7	68 ± 14*	70.4 ± 4.6
Sexo (H / V) (%)	13 / 5 (72 % / 28 %)	4 / 6 (40 % / 60 %)	6 / 5 (55 % / 45 %)	3 / 8 (27 % / 73 %)	30 / 42* (42 % / 58 %)	56 / 66 (47 % / 53 %)
Seguimiento (meses)	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses	6 meses	10.8 ± 2.7
Técnica	XEN 45 + MMC XEN: 0 (0 %) XEN + FACO: 30 (100 %)	XEN 45 + MMC XEN: 3 (23 %) XEN + FACO: 10 (77 %)	XEN 45 + MMC XEN: 10 (83 %) XEN + FACO: 2 (17 %)	XEN 45 XEN: 7 (64 %) XEN + FACO: 4 (36 %)	XEN 45 + MMC XEN: 52 (72 %) XEN + FACO: 20 (28 %)	XEN: 72 (52 %) XEN + FACO: 66 (48 %)

[†]Este estudio incluía un total de 15 pacientes, cuatro de ellos presentaban glaucoma distinto al GPAA y se han eliminado del análisis.

*Dado que el estudio incluía otros tipos de glaucoma y no era posible obtener el sexo, la edad o el número de cirugías con cataratas de los pacientes con GPAA, se asumió que la edad media para este grupo era la misma que la del total de pacientes incluidos, y se consideró también que los porcentajes de hombres y mujeres y de pacientes intervenidos de glaucoma y cataratas en el grupo de GPAA era igual que en el conjunto de todos los pacientes del estudio.

Abreviaturas: M: media, DE: desviación estándar, GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto, GCAA: glaucoma crónico de ángulo abierto, MMC: mitomicina C, FACO: facoemulsificación, H: hembra, V: varón.

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla.

Respecto a la declaración de intereses y financiación, los autores de los seis estudios declaran no tener conflicto de interés. Todos los estudios incluidos para efectividad y seguridad se realizaron en Europa: España (17), Alemania (18, 21), Italia (19) y Turquía (20). El estudio de Szigiato et al (22), sobre la curva de aprendizaje se desarrolló en Canadá. Respecto al año, todos los estudios son recientes, realizados en los dos últimos años, uno del 2018 (21), cuatro del 2017 (18-20, 22) y otro del 2016 (17).

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó con la escala del Instituto de Economía de la Salud de Alberta (*Institute of Health Economics, IHE; Alberta Canadá*) para las series de casos (15). El rango de puntuación, osciló entre 11-16 de un máximo de 18 y donde una puntuación menor de 14 se considera con alto riesgo de sesgo. Galal et al (18), Fea et al (19) y Ozal et al (20) obtiene una puntuación de 14, Pérez-Torregrosa et al (17) de 16 y Hohberger et al (21) de 11, en los cinco estudios de efectividad y seguridad. El estudio de Szigiato et al (22) para el análisis de la curva de aprendizaje obtenía una puntuación de 13, hay que señalar que muchos de los ítems no eran pertinentes para el estudio.

Con respecto al nivel de evidencia de los estudios según la escala de clasificación de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 50)* (16), todos los estudios, al ser series de casos, reciben un nivel de evidencia 3 (bajo).

4.2 Resultados de efectividad

Ningún estudio presenta grupo control, esto hace difícil la extracción de conclusiones a la hora de analizar la efectividad comparada. En el presente informe, se procederá a la valoración de los estudios existentes, teniendo en cuenta que el nivel de evidencia disponible es muy bajo al tratarse de estudios sin grupo control y de pequeño tamaño muestral.

Podemos ver los resultados agrupados de los estudios en la tabla 7. Cuatro (17-20) de los cinco estudios ofrecen valores de PIO y número medio de fármacos antes y después del implante. Todos ellos presentan una disminución estadísticamente significativa entre los valores pre y postoperatoria en las dos variables. El estudio de Hohberger et al (21) solo ofrece datos de tasa de éxito, sin especificar PIO o número de fármacos antes y después del implante.

Con respecto a la agudeza visual, los estudios de Pérez-Torregrosa et al (17) y Galal et al (18) señalan mejoría significativa en la agudeza visual después del implante, el estudio de Fea et al (19) no señalaba diferencias y los otros dos (20, 21) estudios no ofrecían estos datos.

La tasa de éxito viene determinada por dos definiciones:

- Éxito absoluto: valores de PIO post implante ≤ 18 mmHg sin tratamiento farmacológico en tres de los estudios (17, 19, 21) y el estudio de Galal et al (18) lo definió cuando la PIO preimplante se reducía en un 20 % postimplante sin tratamiento farmacológico.
- Éxito relativo: valores de PIO post implante ≤ 18 mmHg con tratamiento farmacológico (17, 19, 21), y el estudio de Galal et al (18) cuando se producía una reducción igual a la del éxito absoluto (> 20 %) pero los pacientes seguían necesitando algún tratamiento farmacológico.

El estudio de Ozal et al (20) no presenta datos de éxito; sin embargo, al tener los datos de cada uno de los ojos intervenidos y aplicando los valores de éxito absoluto y relativo señalados por Pérez-Torregrosa et al (17), Fea et al (19) y Hohberger et al (21) hemos obtenido nosotros los datos (tabla 7).

El rango de éxito absoluto va desde 90 % (27/30 ojos) en el estudio de Pérez-Torregrosa et al (17) al 41.7 % (5/13) del estudio de Galal et al (18), y el éxito relativo va desde el 3 % (2/72) del estudio de Hohberger et al (21) al 66.7 % (9/13) del estudio de Galal et al (18).

También se han recogido, datos de fracaso, definido como aquellos ojos que no disminuían la PIO lo suficiente, no reducían significativamente el número de fármacos o necesitaba nuevas intervenciones. Solo los estudios, Ozal et al (20) con dos pacientes (18 %, 2/11) y Hohberger et al (21) con valores tan altos de un 42 % (30/72) aproximadamente, ofrecían estos datos.

Tabla 7. Resultados de efectividad de los estudios incluidos

		Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
Número de ojos		30	13	12	11	72
Seguimiento (meses)		12	12	12	12	6
PIO	Pre	21.2 ± 3.4	16 ± 4	21.79 ± 2.8	35 ± 3.4	--
	Post (12 meses)	(n = 30) 15.03 ± 2.47	(n = 13) 12 ± 3	(n = 10) 14.9 ± 2.1	(n = 11) 17.5 ± 3.9	--
	P	0.001	0.01	0.001	0.000	--
Nº fármacos tópicos antihipertensivos	Pre	3.07 ± 0.69	1.9 ± 1	2.92 ± 1.16	3.5 ± 0.5	--
	Post (12 meses)	0.17 ± 0.65	0.3 ± 0.49	0.5 ± 0.53	0.5 ± 1	--
	p	0.001	0.003	0.001	0.000	--
Agudeza visual	Pre	0.37 ± 0.2	0.33 ± 0.34	6.38 ± 3.23	--	--
	Post (12 meses)	0.72 ± 0.15	0.13 ± 0.11	7 ± 2.11	--	--
	P	0.001	0.0001	No diferencias	--	--
Tasa de éxito (%)	Absoluto					Total: 54 % XEN: 57.4 % (30/52) XEN + FACO: 46.7 % (9/20)
	≤ 18 mmHg sin Tto	90 % (27/30)		50 % (5/10)	82 % (9/11)	
	Reducción ≥ 20% sin Tto		41.7 % (5/13)*			
	Relativo					Total: 3 % XEN: 2 % (1/52) XEN + FACO: 5.5 % (1/20)
	≤ 18 mmHg con Tto	6.7 % (2/30)		50 % (5/10)		
	≤ 21 mmHg con Tto	3.3 % (1/30)				
	Reducción ≥ 20% con Tto		66.7 % (9/13)*			
Fracaso					18 % (2/11)	Total: 42 % XEN: 40.7 % (21/52) XEN + FACO: 44.4 % (9/20)

*Los autores solo ofrecen datos de porcentajes, al sumar tasa de éxito absoluto y relativo obtenemos cifras mayores del 100% por lo cual al querer obtener números enteros de pacientes obtenemos un ojo operado más.

Abreviaturas: PIO: presión intraocular, Pre: antes del implante, post: después del implante, p: probabilidad. Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla

Todos los estudios, excepto el de Pérez-Torregrosa et al (17) que solo incluía pacientes con glaucoma y cataratas, incluían pacientes con glaucoma o glaucoma y catarata y solo Hohberger et al (21) y Ozal et al (20) presentan resultados diferenciados. En la tabla siguiente (tabla 8) podemos ver la comparativa para la tasa de éxito según sean operados de glaucoma solo o glaucoma y cataratas, mostrando los estudios resultados contradictorios Hohberger et al (21) obtienen ligeras diferencias a favor de pacientes tratados solo de glaucoma en tasas de éxito absoluto (XEN 57 % vs XEN + FACO 46 %), éxito relativo (XEN 2 % vs XEN + FACO 5.5 %) y valores menores de fracaso (XEN 41 % vs XEN + FACO 44 %). Mientras, en el estudio de Ozal et al (20) se obtienen mejores resultados en pacientes con cirugía de glaucoma y cataratas, tasa éxito absoluto (XEN 71 % vs XEN +FACO 100 %), y valores menores de fracaso (XEN 29 % vs XEN +FACO 0 %), no se presentan pacientes con tasa de éxito relativa.

Tabla 8. Tasa de éxito entre pacientes que reciben gel XEN® o gel XEN® más facoemulsificación

		Hohberger et al (21)	Ozal et al (20)
		Nº XEN: 52 Nº XEN + FACO: 20	Nº XEN: 7 Nº XEN + FACO: 4
XEN	Tasa éxito absoluto	57 % (30/52)	71 % (5/7)
	Tasa éxito relativo	2 % (1/52)	0 % (0/7)
	Tasa de fracaso	41 % (21/52)	29 % (2/7)
XEN + FACO	Tasa éxito absoluto	46 % (9/20)	100 % (4/4)
	Tasa éxito relativo	5.5 % (1/20)	0 % (0/4)
	Tasa de fracaso	44 % (9/20)	0 % (0/4)

Abreviaturas: FACO: facoemulsificación

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla

4.3 Resultados de seguridad

Los resultados proceden de cuatro de los cinco estudios incluidos, ya que Hohberger et al (21) no presenta datos de seguridad.

De forma general, los estudios informan que no existen complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas graves o severas, y que las complicaciones leves fueron bajas, muchas de ellas temporales que no necesitaron intervención para su resolución. La relación de efectos adversos notificados fue muy distinta entre los estudios: Pérez-Torregrosa et al (17) referencia de forma mayoritaria efectos adversos intraoperatorios (ver tabla 9), los otros tres estudios (18-20) solo señalan efectos adversos producidos en el seguimiento, a excepción

de un ojo que necesitaba recolocación del implante en el estudio de Galal et al (18). Todos los efectos adversos señalados en los estudios podemos verlos en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de seguridad de los estudios incluidos

	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2007 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)
Nº ojos	30	13	12	11
Seguimiento (meses)	12	12	12	12
Efectos adversos intraoperatorios				
Ampollas no funcionales	3/30 (10 %)			
Dificultad para introducir la aguja	8/30 (26.6 %)			
Hemorragia intracamerar leve	26/30 (86.6 %)			1/11 (9 %)
Hemorragia en punto de salida escleral	27/30 (90 %)			
Necesidad de recolocación XEN	6/30 (20 %)			
Necesidad de reimplantación XEN	1/30 (3.3 %)	1/13 (7.7 %)		
Efectos adversos post implante				
Atalámia o hipotonía	0	2/13 (15.4 %)		
Encapsulamiento en ampolla de filtración	1/30 (3.3 %)			
Necesidad de punción		4/13 (30.7 %)	6/12 (50 %)	
Necesidad de nueva cirugía			1/12 (8.3 %)	
Retirada de stent				1/11 (9 %)
Otros efectos leves		2/13 (15.4 %)		

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla

Los autores del estudio de Pérez-Torregrosa et al (17) que presentaba complicaciones tanto intra como postoperatorias indicaban que todas ellas fueron de carácter leve, inherentes a la propia técnica y que se solucionaban con facilidad.

4.4 Curva de aprendizaje

Se localizó un estudio realizado por Szigiato et al 2017 (22) cuyo objetivo es proporcionar perspectivas sobre el aprendizaje del implante XEN®. Los autores realizaron una encuesta sobre la valoración de la técnica, los resultados obtenidos, su experiencia con la técnica (horas de ensayo, accesibilidad al producto, etc) o el tipo de pacientes incluidos. La encuesta

se realizó durante dos meses a 30 oftalmólogos de Canadá que habían realizado la técnica al menos una vez, de ellos solo respondieron 17 (56.7 %).

Los resultados arrojados por la encuesta son:

- Los pasos, dentro de la técnica, que se consideraron más fáciles para realizar fueron: la aplicación de la anestesia y la inyección de MMC, así como la incisión corneal. Los tres procesos eran fáciles para el 94 % de los encuestados.
- Los pasos considerados más difíciles fueron: la inserción del stent para aproximadamente un 12 % de los encuestados.
- Las habilidades consideradas más difíciles de aprender fueron: la creación del túnel escleral en el espacio subconjuntival y el uso del inyector XEN/implante de stent. Cuando se realizaba la ponderación de los resultados también se incluía como habilidad difícil de aprendizaje poder asegurar la longitud adecuada del stent en la cámara anterior.
- La experiencia, analizada como el número de horas medias de ensayo antes de la primera implantación fue: de 1.7 ± 0.77 horas. El 52.9 % de los profesionales consideraba la necesidad de realizar entre 6-10 casos antes de sentirse cómodo con la técnica.
- Los resultados obtenidos valorados por: tiempo de seguimiento de los pacientes similar a pacientes con trabeculectomía, reflejado por el 52.9 % de los encuestados. El acceso al dispositivo fue complicado en aproximadamente el 71 % de los profesionales. Sin embargo, se mostraron satisfechos con los resultados y la técnica el 88 % y lo incorporarían a su práctica habitual el 100 %.

Los autores del estudio concluyen que los cirujanos ven la implantación del AquesSys XEN® más fácil de aprender que la cirugía de filtración tradicional (trabeculectomía).

4.5 Estudios en marcha

Se han identificado 3 estudios en marcha, registrados en el ClinicalTrials que se ajustan a la población y objetivo de este trabajo, solo un estudio (NCT 02807935) presenta tres brazos de tratamiento para la comparación. El tamaño de los estudios presenta un rango de 150-440, siendo el de mayor tamaño muestral el estudio que presenta comparación. Un estudio ya está finalizado, pero todavía no se han publicado los resultados (NCT 02006693).

En la tabla 10 se pueden ver los detalles de los estudios en marcha incluidos en este trabajo. De forma general todos los estudios realizaban el implante del XEN-45®. Uno está patrocinado por la casa comercial del AqueSys, Inc. (Allergan) (NCT 02006693).

Tabla 10. Lista de estudios en marcha

Número de identificador	NCT 03151577	NCT 02807935	NCT 02006693
País	Suiza	Israel	Austria, Bélgica, Alemania, Italia, Polonia, España, Suiza, Reino Unido, Venezuela
Patrocinador	Swiss Vision Network	Centro médico Sheba	AqueSys
Fecha de finalización	31/05/2018	Mayo 2018	Marzo 2017
Tipo de estudio y diseño del estudio	Intervencionista Estudio longitudinal, de un solo grupo y sin enmascaramiento	Intervencionista Sin enmascaramiento y tres ramas de tratamiento	Intervencionista EC no aleatorizado, multicéntrico
Nº de pacientes	150	440	200
Criterios de inclusión	Glaucoma leve o moderado <ul style="list-style-type: none"> • GAA • GAC • GPAA Mayores 18 años	Glaucoma con cataratas Mayores 18 años	GPAA con 1-4 tratamientos farmacológicos para reducir la PIO Mayores 18 años
Objetivos	Evaluar seguridad y eficacia del XEN®Gel Stent en pacientes con glaucoma leve o moderado sometidos a cirugía de glaucoma.	Evaluar diferentes tratamientos de glaucoma	Evaluar implante AqueSys XEN para tratamiento GPAA
URL	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151577	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807935	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006693

Abreviaturas: EC: ensayo clínico, G: glaucoma, GAA: glaucoma ángulo abierto, GAC: glaucoma ángulo cerrado, GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto, GPEX: glaucoma pseudoexfoliativo

Fuente: elaboración propia

5 CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN

5.1 Aspectos económicos

5.1.1 Estimación del impacto presupuestario

No se han localizado estudios de coste. Sin embargo, dada la importancia de los tratamientos crónicos como el glaucoma, la realización de análisis de coste-efectividad son muy importantes para el sistema de salud público. Hay que tener en cuenta, además, el impacto socioeconómico que produce el glaucoma, tanto por coste directo como indirecto, debido a la pérdida de productividad del individuo o de la familia (23).

La casa comercial del AqueSys XEN[®], nos ha facilitado diversa documentación, entre ella, un poster (24) presentado en el XII Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, celebrado en Valencia en 23-25 marzo 2017 donde se realiza un “Análisis del impacto presupuestario del implante Gel XEN[®] para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto en España”. El objetivo del estudio es determinar el impacto económico para el SNS de la incorporación del implante XEN[®], al conjunto terapéutico empleado para el tratamiento del GAA en España. Los autores realizaron un análisis a 3 años de una hipotética cohorte de pacientes con glaucoma no controlado con medicación y que se dividió en tres grupos glaucoma sin cataratas, glaucoma leve con cataratas y glaucoma moderado con cataratas.

Las opciones quirúrgicas analizadas y el número pacientes tratados en cada uno, así como el patrón de uso de las alternativas y el consumo de recursos se obtuvieron de un panel de expertos, mientras que la frecuencia de las complicaciones y procedimientos de la literatura publicada. A continuación, referimos el número de pacientes hipotéticos, y las alternativas de tratamiento consideradas según el tipo de paciente:

- Glaucoma sin cataratas (n = 35): trabeculectomía, Esclerectomía Profunda No Perforante (EPNP), Excessive Pressure Regulation Shunt System (ExPRESS[®]) y XEN[®].

- Glaucoma leve con cataratas (n = 5): cataratas más iStent® o XEN®.
- Glaucoma moderado con cataratas (n = 95): cataratas más trabeculectomía, EPNP, ExPRESS® o XEN®.

El póster mostraba que el precio medio actual del tratamiento de glaucoma se estimaba en 4655.41 € por paciente año, y la inclusión del implante XEN® dentro de las alternativas de tratamiento generaría un ahorro de 468.24 € el primer año y de 618.82 € el segundo y tercer año. El aumento de ahorro en el segundo y tercer año se debe al aumento de pacientes hipotéticos tratados con el XEN® y a la disminución en las cirugías de trabeculectomía, iStent® y EPNP. Todo ello, en caso de continuarse la validez del implante más allá de los 12 meses, que vienen recogidos en los estudios.

Los precios aportados en el póster son similares a los reflejados en la normativa vigente para las Tasas y precios de la Comunidad Autónoma Gallega publicado en 2017 por la Agencia Tributaria de la Xunta de Galicia (25), en base al Diario Oficial de Galicia (DOG) del 21 de mayo del 2014, que publica las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias (Decreto 221/2012, 31 de octubre). Dentro del apartado de la cirugía mayor ambulatoria, se encuentra la cirugía de glaucoma con implante con una asignación de 3266.84 € sin especificar la técnica, al que habría que añadir el coste del implante, que según la casa comercial y el petionario tiene un valor de 650€ + 10 % IVA (código do catálogo do SERGAS 077561). El mismo decreto establece que el proceso asistencial de cirugía mayor ambulatoria incluye la realización de un procedimiento, y un máximo de tres consultas (primera consulta y dos revisiones) y las pruebas diagnósticas necesarias para la realización de dicho procedimiento.

5.1.2 Eficiencia de la tecnología

La eficiencia de la técnica se basa en la eficacia para corregir el problema de salud y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En el caso del glaucoma deben considerar las condiciones físicas, emocionales, sociales y funcionales. Para su evaluación se han desarrollado cuestionarios específicos; sin embargo, ninguno de los estudios incluidos refleja resultados en este sentido.

5.2 Aspectos organizativos

En un principio no se necesita una reorganización funcional del trabajo del personal o de la estructura física del servicio o quirófano. Tampoco se necesita una dedicación exclusiva de personal o la compra de aparatos adicionales, a excepción del implante.

Los facultativos consideran que sería recomendable, el uso de una goniolente quirúrgica para una correcta visualización intraoperatoria del lugar de inserción del implante, aunque no imprescindible. La goniolente es una lente de material reutilizable cuyo coste oscila entre los 600 y 1000 €.

6 DISCUSIÓN

6.1 Discusión de la metodología

Este informe tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad del implante AqueSys XEN-45® en el tratamiento del GPAA.

Para realizar esta revisión se siguió la metodología desarrollada, dentro de la línea metodológica de la RedETS, y recogida en uno de sus documentos metodológicos (15).

6.1.1 *Discusión sobre la estrategia de búsqueda*

Para llevar a cabo el informe, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y específica, con el fin de evitar la pérdida de artículos que pudieran ser interesantes para el objetivo del trabajo.

Uno de los principales problemas a la hora de elaborar revisiones sistemáticas son los sesgos tanto a nivel de publicación como de selección de estudios. El sesgo de publicación es uno de los más estudiado. Distintos manuales metodológicos de elaboración de revisiones sistemáticas proponen para minimizar el sesgo de publicación la realización de diferentes estrategias de búsqueda en distintas bases de datos bibliográficas, y así restar la posibilidad de omitir estudios relevantes (15, 26).

En nuestro caso, los términos de búsqueda fueron específicos, lo que permitió perfilar la búsqueda de un modo bastante adecuado. Las bases de datos revisadas nos permitieron asegurar, como poco probable, haber dejado sin evaluar algún artículo relevante para el tema. Esta búsqueda automatizada se completó con la revisión manual de la bibliografía referida en los diferentes documentos recuperados. Así, se localizó un artículo en la bibliografía de los estudios en marcha que no había salido en la búsqueda. Por ello, se considera que la probabilidad de haber perdido algún artículo relevante es pequeña.

El límite temporal de nuestra búsqueda, se estableció en cinco años, y está marcado por ser un dispositivo de reciente aprobación, registrado su marcado CE en el año 2013 y su aprobación por la FDA en 2016. En la búsqueda no se localizó ni se incluyó ningún artículo sobre el implante AqueSys XEN® publicado antes del 2016.

No se estableció ninguna limitación por idioma, para poder solventar la posibilidad de sesgos derivados de la selección de artículos en función del idioma, la misma Colaboración Cochrane (26) considera que los documentos escritos, originalmente en inglés, tienen mayor probabilidad de publicarse y recuperarse que otros artículos. Sin embargo, en nuestro trabajo solo se han incluido los estudios publicados en castellano, inglés, francés, italiano y portugués creemos, aun así, que el sesgo del idioma está solventado en esta revisión, ya que solo se han encontrado de forma general artículos escritos en inglés, francés y castellano.

Por otra parte, los artículos primarios seleccionados, están recogidos en revisiones sistemáticas y no sistemáticas recuperadas en la búsqueda, aunque no incluidas al no cumplir criterios de inclusión, por lo que se considera que no se ha perdido información de interés.

6.1.2 Discusión de los criterios de inclusión y exclusión

Respecto a la posibilidad de sesgos derivados de la selección de artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión, creemos que los criterios establecidos pueden proporcionar los mejores datos y más relevantes para evaluar la efectividad y seguridad del implante AqueSys XEN® en el tratamiento del GPAA, conforme a lo establecido en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (15).

En cuanto al diseño, se han incluido cualquier tipo de estudio. No se establecieron limitaciones en cuanto al tamaño de muestral, excepto los estudios de un solo caso, que aun pudiendo ser relevantes para la evaluación de la seguridad, creemos que no aportaban información relevante, al ser una técnica con pocos efectos adversos graves. Tampoco se establecieron limitaciones por tiempo de seguimiento, pero si por el modelo de implante, ya que la solicitud hacía referencia al modelo XEN-45®. En cuanto a la población, no se establecieron limitaciones en función de sexo y edad o procedencia sociocultural.

En cuanto al tipo de publicación, se excluyeron editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión o cualquier publicación que no proporcionase información relevante para evaluar la eficacia y seguridad del implante XEN-45®. Tampoco se han incluido las revisiones narrativas, ya que la información relevante podría estar sesgada por la falta de sistematización.

Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes dentro de los estudios eran bastante similares: todos incluían pacientes adultos, con glaucoma de ángulo abierto, aunque había trabajos con glaucoma primario, pseudoexfoliativo o pigmentario, entre otros. En todos los estudios se han excluido pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

En los criterios de inclusión/exclusión se ha incluido como comparación al Aquesys XEN® la trabeculectomía, considerada como el *gold standard* de la cirugía de glaucoma. El *World Glaucoma Association* recomienda evaluar todos los nuevos procedimientos, incluidas las CMIG, en comparación directa con la trabeculectomía (27). Sin embargo, no se ha incluido ningún estudio que realice la comparación directa de Aquesys Xen-45® vs trabeculectomía en pacientes con GPAA. Los estudios comparativos incluían distintos tipos de glaucomas y no presentaban resultados por subgrupos, por lo que fueron eliminados, dado que la ficha técnica del producto solo tiene aprobación para pacientes con GPAA (10), entre estos estudios se encontraba el realizado por Schlenker et al 2017 (28) y que fue facilitado por la casa comercial y que no fue localizado en la búsqueda.

6.1.3 *Discusión sobre la calidad de los estudios*

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) y controlado se considera el diseño de investigación más adecuado para la valoración de una intervención terapéutica. La falta de ECAs sobre el implante AqueSys XEN-45® seguramente se debe a que es una técnica reciente, lo que hace muy difícil incluir un número suficiente de estudios y pacientes que permitan lograr suficiente potencia estadística para valorar los beneficios del procedimiento.

En nuestro caso, se han localizado 5 series de casos (17-21) sin grupo de comparación y monocéntricos. En solo dos de ellos (17, 20) los pacientes eran consecutivos, y esto aunque no varíe el nivel de evidencia ofrece una certeza más consistente en la relación entre la exposición y el efecto estudiado. El nivel de evidencia (NE) se sitúan en todos ellos en valores muy bajos (NE 3, en la escala SIGN 50 (16)).

En líneas generales los estudios incluidos, tienen limitaciones metodológicas, como:

- Los estudios son de escaso tamaño muestral. Un rango de entre 11 y 62 y una media de 18 ± 10 por estudio.

- La duración del seguimiento es corta para analizar los efectos adversos a largo plazo. Todos los estudios realizan seguimientos de 12 meses, a excepción del realizado por Hohberger et al (21) que solo realiza un análisis a los 6 meses.
- Otra de las limitaciones, ya mencionada, es la falta de grupo de comparación.

Por otra parte, en el cómputo general, los estudios presentan una población media homogénea, tanto a nivel de edad o sexo; sin embargo, cuando se analizan de forma individual existen diferencias de población tanto en edad como en sexo. Así, los estudios de Ozal et al (20) y Hohberger et al (21) presentaban rangos de pacientes más jóvenes que el resto de estudios. En el caso del sexo eran los estudios de Pérez-Torregrosa et al (17) con un porcentaje significativamente mayor de mujeres que de hombres y viceversa en el estudio de Ozal et al (20).

Los valores de PIO y número de tratamiento farmacológico antes de la intervención eran homogéneos entre los estudios.

6.1.4 *Discusión sobre el implante AqueSys XEN-45®*

Como definimos en la introducción, las CMIG están determinadas por una serie de características que deben cumplir y que están siendo objeto de debate entre distintos organismos y autores (9). Otro punto de debate entre las distintas CMIG es la vía de drenaje empleada, muchos autores consideran tres vías, la subconjuntival (implante ab interno XEN® y ab externo InnFocus®), supracoroidea (Cypas®, iStent Supra®, STARFlo Miniject®) y trabecular (iSent® iStent inject®Hydrus®); sin embargo, algunos no consideran la subconjuntival como CMIG dada la formación de ampolla de filtración y por ello se han acuñado otros términos como PhacoPlus, CMIG-plus (XEN®), MPGS (cirugía de glaucoma mínimamente penetrante) o BGS (cirugías sin ampollas de filtración con drenaje supracoroidea o vía trabecular) (9).

Hoy día, además de estas incertidumbres, los resultados las CMIG están limitados debido a la ausencia de estudios de calidad, comparativos y coste/efectividad, así como de un tiempo suficientemente largo para valorar la evolución de los pacientes (9).

En nuestro trabajo solo se han incluido los estudios que analizan pacientes con GPAA, indicación explicitada en la ficha técnica del producto y en la solicitud de este informe. Sin embargo, dado que la FDA (11) ha incluido a pacientes con glaucoma de ángulo abierto

refractario en la indicación del implante, se han localizado estudios que incluyen pacientes con otro tipo de glaucoma, que se han tenido que excluir al no realizar análisis de subgrupos.

Todos los estudios, excepto el de Ozal et al (20) utilizan el XEN-45[®] más la inyección de MMC.

6.2 Discusión de los resultados

Cuando se necesita una cirugía de glaucoma, se realiza tradicionalmente una trabeculectomía con o sin antimetabolitos, la cual redirige el humor acuoso desde la cámara anterior al espacio subconjuntival. Es un procedimiento muy eficaz en la reducción de la PIO pero presenta limitaciones tanto a corto plazo con tasas de complicaciones perioperatorias cercanas al 50 %, como de fracaso a largo plazo, también con cifras del 50 % a los 5 años (29). La búsqueda de procedimientos nuevos ha sido motivada por la necesidad de lograr a largo plazo el control de la PIO de forma más segura. La cirugía del GPAA mediante el implante XEN-45[®] es una técnica microincisional que busca cumplir con los criterios de mínima alteración tisular, implantación *ab*-interno, corto tiempo quirúrgico, reducción de la PIO, instrumentación simple y recuperación postoperatoria rápida (29).

Actualmente existe un interés en el implante XEN[®] debido al efecto de reducción de la PIO potencialmente mayor comparado con otras vías de salida. Pero todavía existe la necesidad de un mayor manejo postoperatorio debido a la formación de la ampolla de filtración que necesita un seguimiento minucioso. Todavía, no está claro que esta carga de trabajo se justifique por su eficacia y que la simplicidad de la técnica y su perfil de seguridad superen la efectividad y seguridad establecida por la trabeculectomía (29).

6.2.1 Resultados de efectividad

Todos los estudios incluidos en esta revisión (17-21), medían la efectividad del procedimiento utilizando cifras de disminución de PIO, y número de medicamentos tópicos pre y postoperatorio, excepto el estudio de Hohberger et al (21) que solo informa sobre la tasa de éxito, aunque también está basada en la reducción de la PIO y el número de fármacos. Además, algunos estudios 3/5 (60 %) (17-19) también aportan información sobre el campo visual.

El análisis conjunto de todos los resultados obtenidos nos muestra que los pacientes a los que se les realiza el implante XEN-45[®] presentan una reducción significativa de la PIO y del número de medicamentos hipotensores con respecto a los valores basales a los 12 meses.

La reducción de los valores postimplante de la PIO se sitúa aproximadamente un $28\% \pm 4.5$ (17-19), mientras que la reducción en el número de fármacos presenta una media $88.7\% \pm 8.3$ (17, 19). Debido a que los trabajos incluidos son series de casos sin grupo control, los puntos que podían limitar más las conclusiones serían el reducido tamaño muestral, con un total de 138 ojos entre los 5 estudios y el corto período de seguimiento que en su mayoría es de 12 meses.

El seguimiento podría producir incertidumbre sobre los efectos a largo plazo, tanto en el mantenimiento de la reducción de la PIO y el descenso de medicación tópica, como en la posible aparición de efectos adversos tardíos, como la obturación del stent y la desviación de este o las posibles complicaciones a largo plazo asociadas al uso de los antimetabolitos como la MMC.

En términos de eficacia, para el análisis del éxito, hay que tener en cuenta las definiciones realizadas por los estudios sobre el éxito, reducción de la PIO y número de principios activos. De los estudios incluidos en esta revisión, tres (17, 19, 21) presentaron la misma definición, éxito absoluto cuando la PIO ≤ 18 mmHg sin tratamiento y éxito relativo cuando la PIO ≤ 18 mmHg con tratamiento. El estudio de Galal et al (18) definía el éxito como una reducción del 20 % del valor inicial de la PIO, éxito absoluto sin medicación y éxito relativo con medicación. Tradicionalmente, la PIO normal se ha definido como dos desviaciones estándar por encima de la normalidad, es decir, 21 mmHg, y cualquier PIO por encima de este nivel se considera elevada (5).

De forma general la tasa de éxito encontrada en los estudios presentaba una media de $61.3\% \pm 20$ a los 12 meses para el éxito absoluto y de valores de $21.8\% \pm 28.9$ en el éxito relativo. Según la revisión sistemática de Chaudhary et al (29) las tasas de éxito son similares entre los estudios lo que contribuye a alentar la evaluación de este implante XEN-45® debido, además, a su buen perfil de seguridad, la corta duración del procedimiento y el ser un procedimiento menos invasivo que la trabeculectomía. Estudios recientes con mayor número de pacientes tratados con gel XEN®, pero con mayor tipo de glaucomas incluidos y sin análisis por subgrupos confirman una tasa de revisión del implante del 34 %, según los autores, cuando se incluyen estas revisiones dentro de cifras de éxito, los valores encontrados del éxito del implante se sitúan entre el 84 y 92 % (30).

Ninguno de los estudios incluidos presenta grupo de comparación, pero utilizando los datos del estudio publicado por Schlenker et al. 2017 (28) que realiza un estudio de cohortes

retrospectivo, internacional, multicéntrico, de 293 pacientes consecutivos en los que se realizan 357 cirugías. A 185 ojos se les practica un implante XEN-45® con MMC y a 169 una trabeculectomía con MMC. Los criterios de inclusión incluyen pacientes con múltiples tipos de glaucoma y no ofrece análisis por subgrupos, por eso no fue incluido en nuestra revisión. Los autores concluyen que no hay diferencias significativas en la seguridad entre el XEN-45® y trabeculectomía ambas con MMC, ni en la relación riesgo de fallo de la intervención. Este mismo estudio encontraba que en ojos con PIO preoperatoria > 21 mmHg presentaban mejor tendencia cuando se les operaba con implante, mientras que en ojos con PIO preoperatoria ≤ de 21 mmHg los resultados parecían mejores cuando se les aplicaba la trabeculectomía. Este estudio fue empleado por la FDA para dar su aprobación al implante (11).

Todos los estudios incluidos (17-21) concluyen que la intervención con XEN-45® presenta una reducción eficaz de la PIO y del número de fármacos hipotensores. Sin embargo, a pesar de que los resultados son prometedores, todos los estudios indican la necesidad de nuevos estudios aleatorizados, con grupo de comparación y mayor seguimiento. Otro punto a tener en cuenta en la reducción de la PIO es que los estudios incluyen pacientes a los que también se les realiza una facoemulsificación, lo que conlleva por sí mismo un efecto hipotensor (27), no ofrecen resultados por separado, lo que podría suponer una sobreestimación en la reducción de la PIO, sin poder diferenciar que porcentaje del efecto hipotensor es debido a la cirugía de cataratas o al efecto del implante (27). Ocurre lo mismo con la agudeza visual, estudios (17, 18) que señalan mejoría significativa en la agudeza visual después del implante, incluyen pacientes a los que se les intervino de catarata más el implante Xen; la mejoría de la agudeza visual estaría más relacionada con la cirugía de la catarata que con el implante Xen.

Revisiones no sistemáticas de la literatura (31, 32) concluyen que las nuevas publicaciones sobre las CMIG, entre las que se incluye el XEN®, pueden ser una opción de tratamiento viable. Vinod et al (32) concreta en pacientes con enfermedad leve que no requieran PIOs muy bajas y que puedan beneficiarse de la reducción de su medicación, son los mejores candidatos para estas nuevas cirugías. Sin embargo, nuevamente las conclusiones son que es necesario más estudios aleatorizados de mayor tamaño y duración suficiente para evaluar mejor la eficacia y seguridad. La revisión sistemática de Chaudhary et al 2018 (29) a diferencia de la de Vinod et al (32) señala que los estudios incluidos recogen una buena eficacia con un buen perfil de seguridad en glaucomas, moderados a avanzados, tanto como

cirugía independiente, como combinada con la extracción de la catarata. Esta misma revisión (32) presenta un apartado de comentarios de expertos, donde se señala, que en la actualidad lo más importante es la realización de estudios a gran escala que mejoren el conocimiento sobre la eficacia, seguridad y las tasas de fracaso del implante XEN gel.

6.2.2 Seguridad

Como comentamos anteriormente la trabeculectomía es el método más frecuente para la cirugía de glaucoma, es un procedimiento muy eficaz en la reducción de la PIO pero se asocia con riesgos tanto intra como postoperatorios, que incluyen hipotonía, hipema, desprendimiento y hemorragia supracoroidea (33).

En comparación con la trabeculectomía, el implante XEN-45[®] ofrece un perfil de efectos secundarios más favorable. Sin embargo, hay que ser conscientes que las posibles complicaciones encontradas durante o después del procedimiento están basadas en un pequeño número de estudios con pocos pacientes y escaso seguimiento.

Solo el estudio de Pérez-Torregrosa et al (17) describe las complicaciones intraoperatorias. Sin embargo, los mismos autores reconocían el carácter leve e inherente de las complicaciones a la propia técnica como el sangrado en la implantación, y todas ellas se solucionaron con facilidad. Otros dos autores presentan un caso cada uno de necesidad de recolocación del implante. En uno (18) debido a una extrusión del implante que provoca una erosión de la conjuntiva y provoca la salida del implante a través de la conjuntiva erosionada y rota, y el otro estudio (20) declara una hemorragia intracameral leve. Los cuatro estudios (17-20) con complicaciones postoperatorias refieren que son leves y los mismos autores concluyen que no existen problemas de seguridad a lo largo del seguimiento.

Como vimos anteriormente, el estudio de Schlenker et al (28) que compara el implante XEN[®] con la trabeculectomía, ambos con MMC, no encuentra diferencias significativas en términos de seguridad entre ambas cirugías. Revisiones sistemáticas (29) y no sistemáticas (34) indican de forma general que el implante XEN-45[®] no presenta eventos adversos graves atribuidos al dispositivo. Sin embargo, la revisión de Chaudhary et al (29), señalaba a partir de los estudios incluidos, tanto complicaciones intra operatorias (hemorragia subconjuntival, incorrecta localización o necesidad de reposicionamiento del stent, etc), como post operatorias (extrusión, explante, u obstrucción del implante, desprendimiento coroidal, edema corneal, etc). Otros estudios como el de Sng et al 2017 (35), eliminado al no

incluir pacientes con GPAA, señalaba en pacientes con uveítis complicaciones serias como la blebitis.

Una revisión realizada por Yook et al 2017 (36) sobre las complicaciones de la cirugía microincisional de glaucoma, entre las que se incluye el implante gel XEN®, indica que el interés por este tipo de microcirugías continúa creciendo debido a que estos procedimientos permiten intervenir pacientes en etapas más leves de glaucoma y en una etapa más precoz de la enfermedad y que las complicaciones asociadas son generalmente infrecuentes y en su mayoría transitorias.

6.2.3 Costes

Como solo se ha incluido un póster presentado en un congreso celebrado en 2017 (24), que incluía una población más amplia que GPAA, los resultados son solo preliminares.

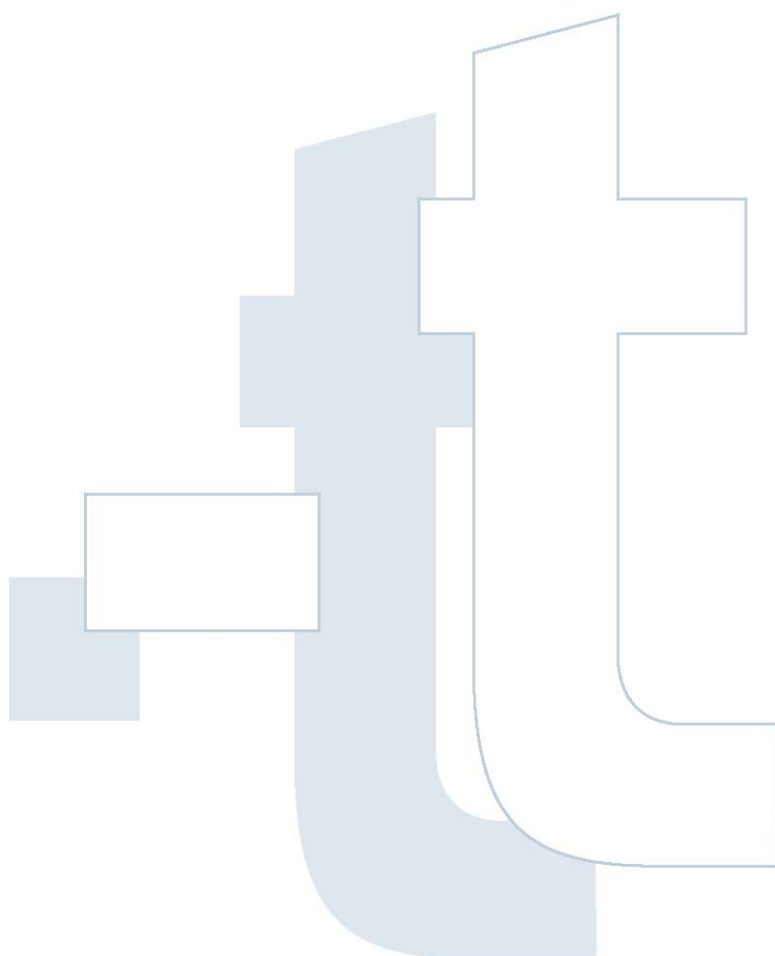
Según el estudio realizado por Schlenker et al (28) que compara el implante gel XEN® con la trabeculectomía, una ventaja de esta última sería la no necesidad de tener que comprar un dispositivo; sin embargo, la realidad de la evaluación de costes debe incluir también el tiempo quirúrgico, el número de visitas postoperatorias, el número de intervenciones para controlar las complicaciones, el número de reintervenciones, la carga de medicamentos y la pérdida funcional de la vista. Por ello el estudio de Szigiato et al (22) indicaba que, aunque el implante XEN-45® tiene un coste inicial, este puede compensarse con una reducción en la carga de medicamentos a largo plazo y con un tiempo de recuperación más rápido. Los autores recomiendan la elaboración de un análisis de coste-beneficio para evaluar el efecto formal del dispositivo.

6.2.4 Curva de aprendizaje

El procedimiento del implante gel XEN® presenta una curva de aprendizaje para obtener resultados exitosos. Según el estudio de Szigiato et al (22) el éxito del procedimiento depende en primer lugar de una planificación del procedimiento, incluyendo la selección cuidadosa del paciente, además de una serie de factores entre los que se encuentra el tiempo de práctica, la destreza manual, la experiencia quirúrgica previa y la complejidad de la técnica. Los autores estiman una curva de aprendizaje mínima entre 6 y 10 casos, que pueden llegar a alcanzar los 20.

6.2.5 Limitaciones del trabajo

Existen ciertas limitaciones en la calidad de la evidencia incluida en este trabajo. Los estudios son de pequeño tamaño, no aleatorizados y de duración corta. Existe una gran necesidad de realizar ECA controlados o estudios de cohortes multicéntricos con grupo de comparación para proporcionar pruebas de alta calidad del implante gel XEN-45®. Estos estudios no solo deben abordar los valores de la PIO y el número de medicamentos, sino también la rentabilidad para el sistema de salud y la calidad de vida de los pacientes.



7 CONCLUSIONES

- En un principio las técnicas microincisionales como el AqueSys XEN-45® no están diseñadas para sustituir la cirugía filtrante convencional sino para ocupar un hueco terapéutico entre el tratamiento médico y las técnicas quirúrgicas más agresivas.
- Los estudios incluidos en esta revisión solo proporcionan un marco temporal en la ayuda de toma de decisiones hasta que no se disponga de estudios de mayor nivel de evidencia. Las limitaciones de esta revisión residen en la baja calidad de la evidencia generada por los estudios incluidos, dado que son todos series de casos sin grupo de comparación, de corto período de seguimiento (12 meses) y de bajo número muestral.
- La evidencia científica disponible sobre la efectividad del implante AqueSys XEN-45® nos muestra que su realización reduce significativamente la PIO preoperatoria, así como, el número de tratamiento farmacológico, por lo que podría considerarse una terapia efectiva a corto plazo. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar si el implante AqueSys XEN-45® es más o menos efectivo que otros tratamientos en el glaucoma primario de ángulo abierto dado que no existen estudios comparativos.
- La evidencia encontrada para determinar la seguridad del implante AqueSys XEN-5® sugieren que puede ser una terapia segura a corto plazo. Los efectos adversos intra y postoperatorios son similares o inferiores en gravedad a los de la trabeculectomía (*gold standar*).
- No existen estudios que permitan el análisis económico. Sin embargo, parece que el coste inicial del implante AqueSys XEN-45® puede verse compensado con una reducción en la carga de medicación y un tiempo de recuperación más rápido.
- Como cualquier técnica intervencionista requiere la necesidad de una curva de aprendizaje, que se estima en un mínimo de 6-10 procedimientos/intervenciones.
- Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados o estudios comparativos multicéntricos que comparen la seguridad y eficacia del implante AqueSys XEN-45® con el tratamiento médico estándar (trabeculectomía) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, tal y como está aprobado en la ficha técnica del producto.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB); 2017. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_568_Glaucoma_AQUAS_compl.pdf.
2. Gupta n, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S, et al. Guías Clínicas del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el cuidado del Glaucoma. 2016. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines-Spanish.pdf>.
3. Romo Arpio C, García Luna E, Sámano Guerrero A, Barradas Cervantes A, Martínez Ibarra A, Villarreal Guerra P, et al. Prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes mayores de 40 años de edad en un simulacro de campaña diagnóstica. Rev Mex Oftalmol. 2017;91(6):279-85.
4. Informe sobre la ceguera en España. Ernest & Young; 2012.
5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. Part 1 Supported by the EGS Foundation. Br J Ophthalmol. 2017;101:1-72.
6. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation. Br J Ophthalmol. 2017;101:73-127.
7. Maceira-Rozas M, de la Fuente Cid R. Canaloplastia en el glaucoma de ángulo abierto. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2013. Informe N°.: CT2013/01.
8. National Institute for Health Research. Horizon Scanning Centre. XEN gel stent for glaucoma treatment. [Internet]. Birmingham: National for Health Research 2015 [citado 11 abril 2018]. Disponible en: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2735.37ddd3f7.XENgelstentFINALedit.pdf>.
9. Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P, Vila Arteaga J. Clasificación de las técnicas. ¿Qué es MIGS? ¿Qué no es MIGS? En: Sociedad Española de Oftalmología, editor. Cirugía microincisional del glaucoma. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 21-2.
10. AqueSys Inc. Directions for use for the XEN-45 glaucoma treatment system [pdf]. California: AqueSys, Inc. REF 5507-001 [citado 22 marzo 2018]. Disponible en: <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/xen-45-dfu-english-3037-004-rev-a.pdf>.
11. Food and Drug Administration. [Notification Xen Glaucoma Treatment System]. [Internet] Re: K161457 Maryland: FDA; 2016 [citado 2 abril 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K161457.pdf.
12. AqueSys I. XEN glaucoma Implant. Implante mínimamente invasivo para el tratamiento del glaucoma [Internet]. Paterna (Valencia): IMEX 2015 [citado 27 marzo 2018]. Disponible en: http://www.imex.es/wp-content/uploads/2015/05/Ficha_tecnica_XEN_esp.pdf.
13. Lavín Dapena C, Cordero Ros R, Ramos Castrillo A, Langa Hontoria R, D'Anna O, Romera M. Vía subconjuntival *ab interno*: Implante XEN^R. En: Sociedad Española de

Oftalmología, editor. Cirugía microincisional del glaucoma,. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 73-80.

14. Lavín Dapena C, Cordero Ros R. Cirugía filtrante de glaucoma vía ab interno con implante de colágeno XEN^(TM). Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular. 2015;5(3):350-7.

15. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf.

16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 50). [November 2015]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.

17. Pérez-Torregrosa VT, Olate-Perez A, Cerda-Ibanez M, Gargallo-Benedicto A, Osorio-Alayo V, Barreiro-Rego A, et al. Combined phacoemulsification and XEN45 surgery from a temporal approach and 2 incisions. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016;91(9):415-21. PubMed PMID: 26995503.

18. Galal A, Bilgic A, Eltanamly R, Osman A. XEN Glaucoma Implant with Mitomycin C 1-Year Follow-Up: Result and Complications. Journal of ophthalmology. 2017;2017:5457246. PubMed PMID: 28348884.

19. Fea AM, Spinetta R, Cannizzo PML, Consolandi G, Lavia C, Aragno V, et al. Evaluation of Bleb Morphology and Reduction in IOP and Glaucoma Medication following Implantation of a Novel Gel Stent. Journal of ophthalmology. 2017;9364910. PubMed PMID: 28751986.

20. Ozal S, Kaplaner O, Basar B, Guclu H, Ozal E. An innovation in glaucoma surgery: XEN 45 gel stent implantation. Arq Bras Oftalmol. 2017;80(6):382-5.

21. Hohberger B, Welge-Lussen UC, Lammer R. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018. PubMed PMID: 29335776.

22. Szigiato AA, Sandhu S, Ratnarajan G, Dorey MW, Ahmed IIK. Surgeon perspectives on learning ab-interno gelatin microstent implantation. Can J Ophthalmol. 2017.

23. Paz-Moreno J, Arraz Márquez E, Teus Guezala M. Glaucoma. Medicine. 2011;10(91):6158-66.

24. Martínez de la Casa J, Amaro-Barra A, Teus M, Vila Arteaga J, Oyagüez I, Martínez C. Análisis de impacto presupuestario del implante de Gel XEN para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto en España [Póster]. En: DISCUSIÓN PÓSTER SESIÓN I. Pruebas Diagnósticas, editor. XII Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma; Valencia: Sociedad Española de Glaucoma; 23-25 marzo 2017.

25. Xunta de Galicia. Consellería de Facenda. Axencia Tributaria de Galicia. Normativa vigente. Tasas y precios de la Comunidad Autónoma. Santiago de Compostela: Axencia Tributaria de Galicia; 2017. Disponible en: <http://www.atriga.gal/documents/16561/11690758/Libro-Taxas-2017-cas.pdf/f600f3e1-2db6-4ddb-add9-50fe4562ba02>.

26. Centro Cochrane Iberoamericano traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano. 2012. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
27. Corsino Fernández-Vila P. Estado actual de las técnicas MIGS: limitaciones en el análisis de los resultados. En: Sociedad Española de Oftalmología, editor. Cirugía microincisional del glaucoma. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 187-90.
28. Schlenker M, Gulamhusesin H, Conrad-Hengerer I, Somers A, Lenzhofner M, Stalmans I, et al. Efficacy, safety, and risk factors for failure of standalone ab interno gelatin microstent implantation versus standalone trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1579-88.
29. Chaudhary A, Salinas L, Guidotti J, Mermoud A, Mansouri K. XEN Gel Implant: a new surgical approach in glaucoma. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(1):47-59. PubMed PMID: 29258404.
30. Widder RA, Dietlein TS, Dinslage S, Kuhnrich P, Rennings C, Rossler G. The XEN45 Gel Stent as a minimally invasive procedure in glaucoma surgery: success rates, risk profile, and rates of re-surgery after 261 surgeries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018. PubMed PMID: 29356886.
31. Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(4):393-400. PubMed PMID: 27928879.
32. Vinod K, Gedde SJ. Clinical investigation of new glaucoma procedures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):187-93. PubMed PMID: 27764024.
33. Urcelay J, Fernández-Vila P, Monsalve B. Trabeculectomía *Annals d'Oftalmologia*. 2015;23(4):52-60.
34. Ansari E. An Update on Implants for Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS). *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2):233-41. PubMed PMID: 28730285.
35. Sng CC, Wang J, Hau S, Htoon HM, Barton K. XEN-45 collagen implant for the treatment of uveitic glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017. PubMed PMID: 29053204.
36. Yook E, Vinod K, Panarelli JF. Complications of micro-invasive glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017. PubMed PMID: 29256897.

ANEXOS

Anexo A. Bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda.

HTA (CRD databases)

XEN OR XEN 45 OR (XEN AND Stent) OR AqueSys	1
---	---

NICE

XEN OR XEN 45 OR (XEN AND Stent) OR AqueSys	4
---	---

Cochrane Library (Wiley)

XEN OR XEN 45 OR (XEN AND Stent) OR AqueSys	17
---	----

Pubmed (Medline)

"XEN" [TW] OR "XEN 45" [TW] OR ("XEN" [TW] AND "Stent" [TW]) OR "AqueSys" [TW]	105
--	-----

Embase (Ovid)

1	"XEN 45".ab,hw,kw,sh,ti.	
2	XEN.ab,hw,kw,sh,ti.	
3	(Stent* or Implant* or gel).ab,hw,kw,sh,ti	
4	2 and 3	
5	AqueSys.ab,hw,kw,sh,ti.	
6	1 or 4 or 5	
7	limit 6 to yr="2013 - 2018	48

ISI Web of Knowledge

1	TS=(XEN AND Stent*) OR TI=(XEN AND Sten*)	15
2	TS=(XEN AND Implant*) OR TI=(XEN AND Implant*)	30
3	TS=(XEN AND Gel) OR TI=(XEN AND Gel)	12
4	TS="XEN 45" OR TI="XEN 45"	3
5	TS=AqueSys OR TI=AqueSys	4
6	#5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1 2013_2018	23

ClinicalTrials.gov

Glaucoma and XEN	6
------------------	---

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas "Endnote", con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo B. Tablas de evidencia.

Autor, año, nombre del estudio (ref)	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
Características del estudio					
NE y riesgo de sesgo	NE 3, riesgo de sesgo bajo	NE 3, riesgo de sesgo moderado	NE 3, riesgo de sesgo moderado	NE 3, riesgo de sesgo alto	NE 3, riesgo de sesgo no valorado al tener ítems no contestados
Diseño del estudio	Estudio prospectivo no controlado, no aleatorizado en un solo centro	Estudio prospectivo de un solo centro	Estudio prospectivo de un solo centro	Serie de casos retrospectivos	Serie de casos
Países de reclutamiento	España	Alemania	Italia	Turquía	Alemania
Promotor	--	--	--	--	--
Comparador	--	--	--	--	--
Duración del estudio (fechas de inicio y finalización)	--	--	--	Enero 2015-marzo 2016	--
Objetivo	Evaluar la seguridad y eficacia de la cirugía combinada de facoemulsificación (FACO) e implante XEN-45	Evaluar los implantes XEN respecto a la reducción de la PIO y nº de principios farmacológicos después del implante	Evaluar la eficacia, seguridad y morfología de la ampolla después de la implantación del XEN	Informar sobre el seguimiento de pacientes que han recibido implante XEN-45 en pacientes con distintos tipos de glaucomas	Analizar el éxito terapéutico absoluto y relativo de la combinación del implante XEN-45 y la cirugía de cataratas, en comparación con solo el implante en pacientes con GAA
Características del paciente					
Número de pacientes (ojos)	18 pacientes consecutivos (30 ojos)	10 pacientes (13 ojos)	11 pacientes (12 ojos)	11 pacientes (11 ojos con GPAA)	72 pacientes (72 ojos con GPAA)
Edad (años) media ±DS (rango)	76 ± 5.85 (67-91)	73.1 ± 1 0 (58-87)	71.3 ± 10	63.6 ± 15.7	68 ± 14 (22-94)†
Sexo (mujeres/hombres) (%)	13 / 5 (72 % / 28 %)	4 / 6 (40 % / 60 %)	6 / 5 (55 % / 45 %)	3 / 8 (27 % / 73 %)	30 / 42 (del total de 72 ojos que presentan GPAA y que son analizados en nuestro trabajo)*
Criterios de selección de pacientes	Inclusión: • GPAA leve o moderado con catarata	Inclusión: • GPAA con o sin catarata	Inclusión • GPAA con o sin catarata	Inclusión glaucoma refractario que puede ser*:	Inclusión* GPAA (72 ojos) GAAS (39 ojos)

Autor, año, nombre del estudio (ref)	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
	<ul style="list-style-type: none"> PIO < 30 mmHg 2 ppios farmacológicos hipotensores mínimos Catarata (no > 0.6) > 18 años 		<ul style="list-style-type: none"> PIO ≥ 18 y ≤ 33 mmHg Entre 1-4 Ppio activos Conjuntiva bulbar sana móvil 	GPAA (11 ojos) GPEX (3 ojos) G pigmentario (1 ojo)	GPEX (31 ojos)
Técnica	XEN-45 + MMC 0,01 % XEN: 0 (0 %) XEN + FACO: 30 (100 %)	XEN-45 + MMC 0.01 % XEN: 3 (23 %) XEN + FACO: 10 (77 %)	XEN-45 + MMC 0.02 % XEN: 10 (83 %) XEN + FACO: 2 (17 %)	XEN-45 XEN: 7 (64 %) XEN + FACO: 4 (36 %)	XEN-45 + MMC 0.03 XEN: 52 (72 %) XEN + FACO:20 (28 %)
Seguimiento	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses	6 meses
Conflicto de interés	Declaran no tener	Declaran no tener	Declaran no tener	Declaran no tener	Declaran no tener
Resultados					
Eficacia					
PIO (mmHg)					
Media ± DE (rango)					
• Pre implante	21.2 ± 3.4	16 ± 4 (10-24)	21.79 ± 2.8	35 ± 3.4	
• Post implante (12 meses)	15.03 ± 2.47 (12 m)	12 ± 3 (6-18)	14.9 ± 2.1	17.5 ± 3.9	
• % reducción (p)	29.34 % (p< 0.001)	23 %, (p =0.01)	31.62 %	p>0.000	
Número de fármacos tópicos					
Media ± DE (rango)					
• Pre implante	3.07 ± 0.69 (2-4)	1.9 ± 1 (1-3)	2.92 ± 1.16	3.5 ± 0.5	
• Post implante (12 meses)	0.17 ± 0.65	0.3 ± 0.49 (0-1)	0.5 ± 0.53	0.5 ± 1	
• % reducción (p)	94.57 % (p<0.001)	p = 0.003	82.88 %	p>0.000	
Agudeza visual					
• Pre implante	AVMC 0.37 ± 0.2	0.33 log MAR ± 0.34 (0-1)	6.38 ± 3.23		
• Post implante	AVMC 0.72 ± 0.15	0.13 ± 0.11 (0-0.4)	7 ± 2.11		
• p	p<0.001	p=0.0001	No diferencias		
Tasa de éxito (12 meses)					
• Existo absoluto (sin principio activo)	PIO ≤ 18 mmHg 90 % (27/30)	Reducción PIO post ≥ 20 % 41.7 % (5/13)	PIO ≤ 18 mmHg 50 % (5/10)	PIO ≤ 18 mmHg 82 % (9/11)	PIO ≤ 18 mmHg XEN: 57.4 % (30/52) XEN+ Faco: 46.7 % (9/20)
• Existo relativo (con principio activo)	PIO ≤ 18 mmHg 2 ojos (1 Ppio) (6.7 %) PIO ≤ 21 mmHg 1 (3 principio activo) (3.3 %)	Reducción PIO post ≥ 20 % 66.7 % (9/13)	PIO ≤ 18 mmHg (50 % (5/10)	PIO ≤ 18 mmHg 0 %	PIO ≤ 18 mmHg (solo 1-2 principio activo) XEN: 1.94 % (1/52) XEN+ Faco: 5.5 % (1/20)

Autor, año, nombre del estudio (ref)	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
<ul style="list-style-type: none"> Fracaso 			PIO \geq 18 mmHg o	PIO \geq 21 mmHg con 18 % (2/11)	\geq 3 Ppio XEN: 40.7 % (21/52) XEN+ Faco: 44.4 % (9/20)
Seguridad					
Efectos adversos (EA) intraoperatorios en n° ojos (%)					
<ul style="list-style-type: none"> Ampollas no funcionales 	3/30 (10 %)				
<ul style="list-style-type: none"> Dificultad para introducir la aguja 	8/30 (26.6 %)				
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia subconjuntival (inyección mitomicina) 	11/30 (36.6 %)				
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia intracameral leve 	26/30 (86.6 %)			1/11 (9 %)	
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia en punto de salida escleral 	27/30 (90 %)				
<ul style="list-style-type: none"> Necesidad de recolocación XEN 	6/30 (20 %)	1/13 (7.7 %)			
<ul style="list-style-type: none"> Necesidad de reimplantación XEN 	1/30 (3.3 %)				
Efectos adversos (EA) postoperatorios en n (%) de pacientes					
<ul style="list-style-type: none"> Atalamia o hipotonía 	0 (0 %)	2/13 ojos de forma transitorio (15.4 %)			
<ul style="list-style-type: none"> Encapsulamiento ampolla filtración 	1 (3.3 %)				
<ul style="list-style-type: none"> Necesidad de punción 		4/13 (30.7 %)	6/12 (50 %)		
<ul style="list-style-type: none"> Otros problemas 			Aumento de la hexagonalidad	1/11 sufre una retirada de stent por prolapsamiento (9.1 %)	
<ul style="list-style-type: none"> Necesidad de nuevas cirugías (trabeculectomía) 		2/13 (15.4 %)	1/12 (8.3 %)	0	
Limitaciones del estudio					
		Limitaciones sociales y psicológicas en	Tamaño muestral	Tamaño muestral Falta de grupo control.	

Autor, año, nombre del estudio (ref)	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
		eliminación de tratamiento previo.	Tiempo seguimiento corto.		
Conclusiones de los autores					
	Cirugía combinada FACO-Xen permite una reducción de PIO y nº de principios activos hipotensores eficaz, además rehabilita la agudeza visual. Las 2 incisiones posibilitan una cirugía microincisional sencilla, rápida, eficaz y segura. Pocas complicaciones a los 12 meses. Necesarios más estudios aleatorizados y controlados, con mayor número de pacientes y mayor seguimiento.	Implante fácil de insertar y puede lograr reducción razonable de la PIO con complicaciones mínimas. Necesita más evaluación con mayor seguimiento.	Disminución de la PIO y del número de fármacos después de la implantación del XEN. No se observaron problemas de seguridad. Parece ser un procedimiento efectivo y seguro.	Resultados prometedores. El implante XEN-45, reduce la PIO y el uso de medicación sin presentar complicaciones significativas en pacientes con diferentes tipos de glaucoma.	El éxito terapéutico absoluto y relativo es similar en ambos grupos de pacientes con GPAA.
Comentarios					
	Ningún paciente sufrió disminución de agudeza visual post vs pre. No complicaciones severas intra y post operatorias.	No complicaciones graves. Anestesia general.	Anestesia peribulbar Solo 10 de los 12 ojos tenían seguimiento a los 12 meses (1 se perdió y otro necesitó otra cirugía).	Anestesia peribulbar No complicaciones graves.	Anestesia tópica.

*Solo se han analizado los ojos con diagnóstico de GPAA

†El rango de edad se refiere al total de pacientes incluidos en el estudio 111 y que no se ha podido diferenciar por tipo de glaucoma

Abreviaturas: DE, desviación estándar; MMC; mitomicina C, GPAA: glaucoma primario ángulo abierto, FACO: facoemulsificación; GCAA: glaucoma crónico de ángulo abierto, GAAS: glaucoma ángulo abierto secundario, GPEX: glaucoma pseudoexfoliativo, ref: referencia, NE: nivel de evidencia

Fuente: elaboración propia.

Serie de casos, curva de aprendizaje

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	NE
Szigiato et al 2017 (22)	<p>Diseño: Estudio de encuesta transversal</p> <p>Objetivos: Proporcionar perspectivas a los cirujanos de Canadá sobre el aprendizaje de la implantación de XEN frente a otras cirugías de glaucoma.</p> <p>Periodo de realización: Septiembre a octubre 2016</p>	<p>Número de participantes / grupo: Se envió la encuesta a 30 oftalmólogos de los cuales solo respondieron 17 (56.7 %).</p> <p>Características participantes: Edad M ± DS: 41.2 ± 7.2 años Años experiencia M ± DS: 11.8 ± 7.2 años Todos eran especialistas en glaucoma Sexo: 82.4 % hombres Trabeculectomía: realizan mayoría 1-20 por año XEN: habían realizado 35.3 % (1-10), 23.5 % (11-20), 11.8 % (21-30) y 29.4 % (>30)</p>	<p><u>Valoración de la técnica</u></p> <p>-Pasos más fáciles: anestesia (94.1 %) incisión corneal (94.1 %) aplicación MMC (94.1 %) preparación del implante (76.5 %)</p> <p>-Pasos más difíciles: • gonioscopia intraoperatoria (5.9 %) • inserción del dispositivo (11.8 %)</p> <p>-Habilidades más desafiantes: • creación túnel escleral de longitud constante en el espacio subconjuntival • uso de inyector y despliegue del stent</p> <p>-Asegurar la longitud adecuada del stent en la cámara anterior</p> <p><u>Resultados de la técnica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Las ampollas formadas necesitaban la misma o más punciones postoperatorias que las de la trabeculectomía. 94.1 % de los encuestados pensaba que era más fácil ganar competencia con el implante ab interno del XEN que la realización de la trabeculectomía. <p><u>Experiencia con la implantación XEN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Acceso al dispositivo: complicado (70.6 %) y fácil (23.5 %) Horas de ensayo (M ± DS): 1.71 ± 0.77 Necesidad de casos antes de sentirse cómodo: 52 % (6-10), 29.4 % (1-5), 11.8 % (11-15) y 5.9 % (16-20). <p>Confort: 11.8 % neutro, 58.8 % cómodo y el 29.4 % muy cómodo Seguimiento: similar a la trabeculectomía (52.9 %), menor (35.3 %) Tipo de pacientes: • Gravedad: moderada (88.2 %), avanzada (76.5 %) • Tipo glaucoma: GPAA (70.6 %), GPEX (70.6 %), pigmentaria (47.1 %)</p> <p>Satisfacción con los resultados: 88.2 % Incorporarían la técnica a su práctica habitual: 100 %</p>	<p>Conclusiones Los cirujanos refirieron que la implantación del stent XEN es más fácil de aprender que la cirugía de filtración tradicional (trabeculectomía).</p> <p>Limitaciones Encuesta, sesgo de memoria y evaluación subjetiva</p> <p>Comentarios XEN-45 aprobación en Canadá en 2015 El XEN tiene un coste inicial, puede compensarse con una reducción en la carga de medicación, el tiempo más rápido de recuperación.</p>	NE 3

Abreviaturas: M: media, DE: desviación estándar, MMC: mitomicina C, GPAA: glaucoma primario ángulo abierto, GPEX: glaucoma pseudoexfoliativo, ref: referencia, NE: nivel de evidencia
Fuente: elaboración propia.

Anexo C. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Widder RA, Dietlein TS, Dinslage S, Kuhnrich P, Rennings C, Rossler G. The XEN45 Gel Stent as a minimally invasive procedure in glaucoma surgery: success rates, risk profile, and rates of re-surgery after 261 surgeries. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.</i> 2018;256:765-71. PubMed PMID: 29356886.	Además del GPAA incluye otros tipos de glaucomas y no realiza análisis por subgrupos.
De Gregorio A, Pedrotti E, Russo L, Morselli S. Minimally invasive combined glaucoma and cataract surgery: clinical results of the smallest ab interno gel stent. <i>Int ophthalmol.</i> 2017 May 29. PubMed PMID: 28555256.	Además del GPAA incluye otros tipos de glaucomas y no realiza análisis por subgrupos.
Sng CC, Wang J, Hau S, Htoon HM, Barton K. XEN-45 collagen implant for the treatment of uveitic glaucoma. <i>Clin Exp Ophthalmol.</i> 2017 Oct 20. PubMed PMID: 29053204.	No incluye a pacientes con GPAA
Mansouri K, Guidotti J, Rao HL, Ouabas A, D'Alessandro E, Roy S, et al. Prospective Evaluation of Standalone XEN Gel Implant And Combined Phacoemulsification-XEN Gel Implant Surgery: 1-Year Results. <i>J glaucoma.</i> 2017;27(2):140-7. PubMed PMID: 29271806	Además del GPAA incluye otros tipos de glaucomas y no realiza análisis por subgrupos.
Grover DS, Flynn WJ, Bashford KP, Lewis RA, Duh YJ, Nangia RS, et al. Performance and Safety of a New Ab Interno Gelatin Stent in Refractory Glaucoma at 12 Months. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2017 Nov;183:25-36. PubMed PMID: 28784554.	Además del GPAA incluye otros tipos de glaucomas y no realiza análisis por subgrupos
Salinas L, Chaudhary A, Guidotti J, Mermoud A, Mansouri K. Revision of a Leaking Bleb With XEN Gel Stent Replacement. <i>J glaucoma.</i> 2018;27(1):e11-e3. PubMed PMID: 29088056.	Utiliza implante de XEN de XEN-140 y XEN-63 distinto al XEN-45 incluido en esta revisión.
Schlenker M, Gulamhusesin H, Conrad-Hengerer I, Somers A, Lenzhofer M, Stalmans I, et al. Efficacy, safety, and risk factors for failure of standalone ab interno gelatin microstent implantation versus standalone trabeculectomy. <i>Ophthalmology.</i> 2017;In press 1-10.	Además del GPAA incluye otros tipos de glaucomas y no realiza análisis por subgrupos
Yook E, Vinod K, Panarelli JF. Complications of micro-invasive glaucoma surgery. <i>Curr Opin Ophthalmol.</i> 2017 Dec 18. PubMed PMID: 29256897.	Revisión no sistemática de complicaciones de distintas cirugías microinvasivas
Chaudhary A, Salinas L, Guidotti J, Mermoud A, Mansouri K. XEN Gel Implant: a new surgical approach in glaucoma. <i>Expert Rev Med Devices.</i> 2018 Jan;15(1):47-59. PubMed PMID: 29258404.	Revisión sistemática, incluye estudios con distintos tipos de glaucomas
Green W, Lind JT, Sheybani A. Review of the Xen Gel Stent and InnFocus MicroShunt. <i>Curr Opin Ophthalmol.</i> 2018 Jan 9. PubMed PMID: 29319544.	Revisión no sistemática de cirugías subconjuntivales
Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. <i>Clin Exp Ophthalmol.</i> 2017 May;45(4):393-400. PubMed PMID: 27928879	Revisión no sistemática de distintas técnicas de cirugía microincisional
Adamczyk B, Chydzinski A. Achieving High Resolution Timer Events in Virtualized Environment. <i>PloS one.</i> 2015;10(7):e0130887. PubMed PMID: 26177366.	Revisión no sistemática de distintas técnicas de cirugía microincisional
Vinod K, Gedde SJ. Clinical investigation of new glaucoma procedures. <i>Curr Opin Ophthalmol.</i> 2017 Mar;28(2):187-93. PubMed PMID: 27764024.	Revisión no sistemática de distintas técnicas de cirugía microincisional
Olate-Perez A, Perez-Torregrosa VT, Gargallo-Benedicto A, Neira-Ibanez P, Cerda-Ibanez M, Osorio-Alayo V, et al. Prospective study of filtering blebs after XEN45 surgery. <i>Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia.</i> 2017 Aug;92(8):366-71. PubMed PMID: 28454898.	Estudio de serie de casos con distinto objetivo, pero los mismos pacientes que los incluidos en el estudio de Pérez_Torregrosa (17)

Abreviaturas: GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto.

Anexo D. Valoración de la calidad de la evidencia

Valoración de la calidad de la evidencia de las series incluidas, mediante escala de valoración del IHE (15)

		Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Si	Si	Si	Si	Si
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	Si	Si	Si	Si	Parcialmente
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	No	No	No	No
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Si	Si	Si	Si	Parcialmente
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Si	No	No	Si	No
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Si	Si	Si	Si	Si
Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Si	Si	Si	Si	Si
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	Si	Si	Si	Si	Si
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Si	Si	Si	Parcialmente	Si
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Si	Si	Si	Si	Si
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Si	Si	Si	Si	No
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	Si	Si	Si	Si	Si
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Si	Si	Si	Si	Si
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Si	Si	Si	Si	Si

	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	Parcialmente	Parcialmente	No	Parcialmente	No
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	Si	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Si	Si	Si	Si	Si
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Si	Si	Si	Si	Si
	Puntuación total*	16	14	14	14	11
*Un estudio con ≥ 14 respuestas "si" ($\geq 75\%$) se considera de calidad aceptable Si/no/parcialmente/poco claro						

Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Tabla 11. Clasificación de la calidad de la evidencia SIGN 50

Niveles de evidencia	
1⁺⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1⁻	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2⁺⁺	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2⁺	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas 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.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ⁺⁺ o 1 ⁺ .
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ .
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developers' handbook: Edinburgh: SIGN (16)

galicia

Axencia de
Coñecemento en
Saúde



avalia-t

40

Análise e estudos

E

