

Revisión

Glaucoma congénito primario

Primary Congenital Glaucoma

Enrique Alberto Urrets Zavalía¹

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina

Resumen

El glaucoma congénito primario de ángulo abierto (GCP), también denominado glaucoma infantil primario, es una enfermedad rara que aparece clínicamente aislada constituyendo una entidad en sí misma. No se encuentra asociada a síndromes ni a otras anomalías oculares que el desarrollo anormal de la malla trabecular lo que origina el aumento de la presión ocular. GCP parece ser el resultado de una alteración del desarrollo de tejidos del ángulo de la cámara anterior derivados de células de la cresta neural. En general es de presentación esporádica, aunque algunos de esos pacientes muestran un patrón recesivo con penetrancia variable y posiblemente una herencia multifactorial. En los glaucomas pediátricos el tratamiento médico en general es implementado para reducir temporalmente la presión ocular hasta que llegue el momento de la cirugía. En el GCP las técnicas quirúrgicas disponibles como procedimiento inicial son la goniotomía o la trabeculotomía. No existe consenso sobre que procedimiento quirúrgico se debe indicar en caso de fracasar la cirugía angular. En los casos refractarios contamos con la combinación de trabeculotomía con trabeculectomía y la trabeculectomía con el uso de antimetabolitos o membrana amniótica, el implante de dispositivos valvulados y finalmente con los procedimientos ciclodestructivos. La responsabilidad del cirujano no termina con la cirugía a pesar de haber logrado un muy buen control de la presión ocular. La rehabilitación visual comprende la corrección de vicios refractivos, la corrección de opacidades de medios y el tratamiento de la ambliopía.

Palabras clave: *Glaucoma congénito, glaucoma infantil primario, trabeculodisgenesia, goniotomía, trabeculotomía ab externo.*

Summary

Primary congenital glaucoma (PCG) is a rare disease that occurs clinically isolated, constituting an entity in itself and not associated with syndromes or ocular abnormalities other than abnormal development of the trabecular meshwork which causes increased eye pressure. PCG appears to result from a developmental abnormality of anterior chamber angle tissue derived from neural crest cells. The overall presentation is sporadic, although some of these patients show a recessive pattern with variable penetrance and, possibly, a multifactorial inheritance. In pediatric glaucoma, medical treatment is generally implemented to temporarily reduce eye pressure until the time of surgery. In the PCG, the surgical techniques available as an initial procedure are either goniotomy or trabeculotomy. There is no consensus as to which surgical procedure should be indicated in case of angular surgery failure. In refractory cases, we have alternatives procedures, such as trabeculotomy combining it with trabeculectomy as well as a trabeculectomy with antimetabolites or amniotic membrane, valved implant devices and finally, cyclodestructive procedures. The surgeon's responsibility,

¹ Médico adjunto/consultor del Servicio de Oftalmología.

even when having achieved a good control of eye pressure, doesn't end at surgery. Visual rehabilitation includes: the correction of refractive defects, correction of media opacities and treatment of amblyopia when indicated.

Key words: *Congenital glaucoma, primary infantile glaucoma, trabeculodysgenesis goniotomy, trabeculotomy ab externo.*

Introducción

El glaucoma congénito primario de ángulo abierto (GCP), también denominado glaucoma infantil primario, es una enfermedad rara que aparece clínicamente aislada, constituyendo una entidad en sí misma y que no se encuentra asociada a síndromes ni a otras anomalías oculares que el desarrollo anormal de la malla trabecular lo que origina el aumento de la presión ocular (PIO).

En la clasificación anatómica propuesta por Hoskins, Shaffers y Hetherington entra dentro de lo que se denomina una trabeculodisgenesia (1).

Es la forma más común de glaucoma del desarrollo ocurriendo en aproximadamente 1 en 10000 nacidos vivos.

Si no se realiza un tratamiento oportuno y adecuado lleva a un deterioro severo de todo el globo ocular provocando una marcada pérdida visual. La agudeza visual resultante es peor a 20/50 en al menos el 50% de los casos y conduce a la ceguera aproximadamente en el 10% de los casos.

De ocurrencia bilateral en aproximadamente 2/3 de los casos, es más frecuentemente en varones (65%) que en mujeres (35%).

Si bien se lo denomina congénito, el diagnóstico se hace en el nacimiento solo en el 25% de los niños afectados. En el 80% de los casos el diagnóstico se realiza dentro del primer año de vida. En nuestra experiencia la mayoría de los casos son detectados entre el 3 y 5 mes de vida. Si el cuadro se manifiesta más tardíamente en la infancia, después de los 3 o 4 años, se lo considera un glaucoma primario juvenil de ángulo abierto, enfermedad que parece tener diferente origen genético y que frecuentemente responde a las terapias utilizadas en el tratamiento de los glaucomas del adulto.

Fisiopatología/Etiología

La etiología del GCP es desconocida. Inicialmente Barkan propuso la presencia de una fina membrana imperforada cubriendo el ángulo camerular y bloqueando el flujo de salida (2). Sin embargo la presencia de dicha membrana no pudo ser evidenciada histopatológicamente (3-5). Se han propuesto múltiples teorías al respecto, pero finalmente pareciera ser el resultado de una anomalía del desarrollo de tejidos del ángulo de la cámara anterior derivados de células de la cresta neural lo que conduciría a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso por uno o más mecanismos. Los hallazgos histopatológicos observados en el GCP que apoyan dicha teoría incluyen la inserción anterior del iris, desarrollo rudimentario del espolón escleral, haces trabeculares engrosados y comprimidos con pérdida de espacios intertrabeculares, procesos iridianos e inserción de las fibras del músculo ciliar en la malla trabecular. En adición pueden coexistir un defecto primario del desarrollo a distintos niveles de la malla trabecular y en algunos casos en el conducto de Schlemm. En estudios con microscopio electrónico, estas estructuras se asemejan a las de la cámara anterior en desarrollo de un feto en el 7mo u 8vo mes de gestación (3,6,7). El grado de inmadurez se correlaciona con la edad de presentación del glaucoma, siendo el grado de disgenesia mayor en los casos presentados perinatalmente.

Epidemiología y Genética

El GCP es más común en los varones, generalmente es bilateral, y no tiene una preferencia racial o geográfica. Es una patología rara con una incidencia que varía en las diferentes poblaciones, yendo desde un mínimo de 1:10.000

nacimientos en poblaciones occidentales (8) hasta tan alto como 1: 1. 250 en gitanos eslovacos. Su incidencia es de 1: 2.500 en Arabia Saudita (9) y 1: 3. 300 en el estado de Andhra Pradesh de la India (10).

En general es de presentación esporádica, aunque algunos de esos pacientes muestran un patrón recesivo con penetrancia variable y posiblemente una herencia multifactorial. La prevalencia es mayor en culturas donde se observa consanguinidad y mutaciones genéticas (11,12), en particular aquellas con una alta tasa de portadores del gen CYP1B1 (en locus GLC3A en el cromosoma 2p21). El gen CYP1B1 es fundamental en el desarrollo correcto de la malla trabecular así como de otros tejidos oculares. De todos modos se desconoce el mecanismo exacto por el cual el gen CYP1B1 conduce al desarrollo adecuado de la malla trabecular. Las mutaciones en el gen CYP1B1 o cualquier otro desarreglo en el mismo precipitarían su déficit funcional, lo que llevaría a que sucedan malformaciones congénitas que incluyen GCP y por extensión de esta lógica otros trastornos del segmento anterior (13-15). En relación al GCP otro loci mapeado es el GLC3B en la región 1p36 (16).

Manifestaciones clínicas

El glaucoma congénito primario se presenta típicamente en el período neonatal o infantil con la tríada clásica de epífora, fotofobia y blefarospasmo.

En los primeros años de vida, debido a la presencia de un tejido colágeno más elástico, el aumento de la presión ocular provoca un agrandamiento progresivo del globo ocular pero con el mayor alargamiento a nivel del limbo esclerocorneal.

El agrandamiento gradual de la córnea predominantemente ocurre hasta los 2 o 3 años de edad pero la esclera puede estirarse hasta aproximadamente los 10 años de edad. Un recién nacido normal presenta un diámetro corneal horizontal de 9,5-10,5 mm. A esa edad la observación de un diámetro mayor de 11,5 mm nos debe hacer sospechar una situación anormal y

en general en cualquier niño que presente un diámetro corneal mayor de 12,5 mm debemos sospechar la presencia de glaucoma. El agrandamiento es más obvio en los casos asimétricos.

El aumento de la presión ocular estira el endotelio corneal y la membrana de Descemet provocando su rotura conformándose las denominadas estrías de Haab. El infiltrado de humor acuoso a través de las mismas conduce a la formación de edema microquístico, el cual puede aparecer gradual o repentinamente afectando inicialmente al epitelio pudiendo luego comprometer todo el estroma corneal. Las estrías son permanentes y pueden ser visualizadas después de que el edema se ha resuelto, fundamentalmente utilizando retroiluminación. Si se observan dichas estrías con microscopía especular las mismas se asemejan a rieles paralelos de ferrocarril. En la zona de rotura las células endoteliales desarrollan una nueva membrana basal formando una área curvilínea opaca (17). Las estrías suelen disponerse horizontalmente cuando ocurren en el centro de la córnea, pero se muestran paralelas o curvilíneas al limbo cuando se localizan en su periferia (18-20).

La presencia de edema corneal y su consecuente velamiento producen difracción luminosa y es lo que da origen a la fotofobia, blefaroespasma y epífora. Si no se resuelve el glaucoma la mayoría de los casos progresa a la opacificación corneal irreversible y la presencia de astigmatismo irregular.

La esclera también se expande lentamente bajo la presencia de presión ocular elevada. Esto lleva a un adelgazamiento de la misma lo que permite ver el tejido uveal subyacente dando apariencia de estar en presencia de una esclera azul. Una vez que se ha desarrollado el buftalmo el ojo no retorna a su tamaño normal, aún reduciendo la PIO (21). El aumento axial del ojo lleva al desarrollo de miopía y astigmatismo (22,23).

En los niños que presentan GCP, el nervio óptico se excava precoz y rápidamente. De todos modos, a diferencia de lo que ocurre en el glaucoma del adulto, dicho fenómeno puede revertirse si se normaliza la PIO (24-26) y existen múltiples teorías que intentan explicarlo. Algunos han propuesto un desplazamiento anterior

de la lámina cribosa, retorno o contracción del canal escleral neonatal (27), hipertrofia y/o proliferación de las células gliales (28) y aumento de las capas de fibras retinales (29). Mientras más joven sea el paciente existiría una mayor tendencia a retrogradar el desplazamiento posterior de la lámina cribosa y/o el agrandamiento del canal escleral luego de control de la PIO. La base de estas teorías es la presencia de tejidos esclerales más elásticos en medida de que el paciente presenta menor edad (30,31).

Otros estudios han demostrado que el grado de reversión de la excavación papilar esta inversamente relacionada al grado de excavación papilar original, mientras más grande la excavación es más difícil que ocurra la reversión, así como que mientras más prolongado sea el período de hipertensión ocular menos notable será dicho fenómeno (32).

Sin embargo hasta el momento está en discusión el significado de estos cambios. En 1995, utilizando un modelo experimental en monos, Burgoyne y col. se propusieron determinar la relación entre estos fenómenos de elasticidad tisular y la pérdida axonal. Ellos observaron que a pesar de la complacencia de los tejidos mencionados existía una moderada pérdida axonal desde el comienzo del aumento de la presión ocular (33).

Ely AL y col realizaron un estudio retrospectivo para evaluar las modificaciones observadas en el nervio óptico y los cambios asociados en la tomografía de coherencia óptica (OCT) y los cambios en el campo visual en el glaucoma pediátrico y demostraron que la excavación papilar en el glaucoma pediátrico corresponde a una verdadera pérdida de fibras nerviosas y no solo a simples cambios por elasticidad tisular. Esto aporta evidencia para sostener la teoría de proliferación de tejido glial como explicación fisiopatológica en la mejoría de apariencia de la excavación papilar luego del control sostenido de la presión ocular (34).

Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas descriptos pueden ser observados en otras condiciones diferentes al

GCP las cuales deben ser tenidas en cuenta para hacer el diagnóstico diferencial que corresponda a cada circunstancia.

Ante la triada sintomatológica clásica del GCP epifora, fotofobia y blefaroespasma, el diagnóstico diferencial incluye: obstrucción congénita de las vías lagrimales, conjuntivitis, erosión corneal y uveítis.

Ante la presencia de opacidad corneal debemos realizar diagnóstico diferencial con distrofias congénitas de la córnea, trauma corneal en el nacimiento con la ocurrencia de roturas en la membrana de Descemet, opacidades corneales post infecciosas, anomalías congénitas de la córnea como esclerocornea, anomalía de Peters o enfermedades de acantonamiento como las mucopolisacaridosis o cistinosis.

En el caso del agrandamiento corneal, el diagnóstico diferencial se debe hacer con la miopía axial elevada y la megalocornea y en el caso del aspecto amplio de la excavación papilar debemos tener en cuenta la megalopapila, las excavaciones papilares fisiológicas, coloboma del nervio óptico, foseas papilares, atrofia del nervio óptico y malformaciones del mismo.

Examen del paciente

En el interrogatorio los padres refieren haber observado cambios en el aspecto de una o ambas córneas y de la presencia de uno o varios de los síntomas antes mencionados como fotofobia, lagrimeo y blefaroespasma en ausencia de secreción. La historia familiar es útil pero en general es negativa ya que la mayor parte de los casos son esporádicos.

El examen corresponde a un niño en general de pocos meses de edad e irritable lo que hace difícil su estudio en detalle.

En lo que respecta al examen de la agudeza visual en menores de 5 meses no se pueden obtener datos fieles. En los casos unilaterales podemos observar asimetría en el comportamiento visual y en los casos bilaterales se puede advertir la presencia de nistagmo y/o comportamiento visual afectado.

En general nos enfrentamos a un niño que muestra una o ambas córneas aumentadas de tamaño y opacas que en muchas ocasiones vela el reflejo rojo y no permite realizar una refracción macular ni examinar el fondo de ojos. Ocasionalmente se puede evidenciar la presencia de estrías de Haab que se observan más claramente por retroiluminación y con pupila dilatada.

Con dificultad se puede intentar tomar la presión con un tonómetro aplanático en un niño despierto. Para facilitar las maniobras se puede realizar estando el niño en ayuna y en momento en que se le da de comer con su biberón. Si es necesario, se puede utilizar un sedante suave, como el jarabe de hidrato de cloral (25-50 mg/kg de peso corporal) teniendo en cuenta que el mismo reduce ligeramente la PIO.

En general, para poder examinar en detalle al paciente y tomar una pronta decisión, se debe programar a la brevedad posible un examen bajo anestesia general lo que nos permitirá confirmar la sospecha diagnóstica y de tratarse de un GCP proceder a la cirugía en esa misma oportunidad.

El examen bajo anestesia general contempla inicialmente la toma de la presión ocular con un tonómetro aplanático. Debido a que las drogas anestésicas en general disminuyen la presión ocular la medición se debe realizar ni bien se realice la inducción de la anestesia. La presión intraocular en los niños es más baja que en los adultos. Un recién nacido tiene presiones promedio entre 10 y 12 mm Hg, aumentando a 14 mm Hg hacia la edad de 7-8 años. Cualquier asimetría en la medición o la presencia de una presión elevada en presencia de otros signos clínicos nos ayuda a realizar el diagnóstico de glaucoma.

Se deben medir los diámetros corneales, teniendo en cuenta que las córneas de un recién nacido muestran entre 9,5-10,5 mm de diámetro y aumenta a 10,0-11,5 mm a la edad de 1 año. Como lo mencionáramos previamente, cualquier diámetro mayor a 12,5 mm sugiere una anomalía, especialmente si existe asimetría entre ambos ojos. El diámetro corneal debe ser medido en el meridiano horizontal ya que en el vertical se forma un embriotoxon anterior

pronunciado como consecuencia del ensanchamiento del limbo en dicho lugar lo que hace que la medición pierda exactitud.

La realización de una paquimetría ultrasónica es necesaria para valorar el espesor corneal el cual debe ser tenido en cuenta para la determinación más ajustada de la PIO ya que la tonometría de aplanación es inexacta si la córnea es o bien mucho más gruesa o más delgada que lo normal.

El espesor corneal normal promedio en un adulto es de 0,554 mm y diversos trabajos han demostrado que los valores normales de espesor corneal en los niños son semejantes a los de los adultos (35-37), pero en los pacientes con GCP las córneas son más delgadas lo que debe ser tenido en cuenta al tomar la presión intraocular de estos pacientes ya que se podrían subestimar los valores presión intraocular (38-40).

Se debe realizar una ecometría para determinar la longitud axial del ojo lo que es útil para el diagnóstico y es fundamental en el seguimiento postquirúrgico ya que el cambio progresivo de las mediciones, a pesar de que los valores tensionales parezcan normales, pueden significar que el cuadro no está resuelto (41).

Es fundamental seguir la evolución de la refracción ya que los pacientes con GCP sufren diferentes grados de miopía y astigmatismo. Su corrección es fundamental para evitar la ambliopía más aun en los casos unilaterales donde se desarrollan anisometropías.

Patil y col observaron un aumento significativo de la elevación corneal posterior en niños con glaucoma congénito operados y no operados comparando con casos control. No encontraron diferencia significativa en la elevación anterior (42). Esto puede ser consecuencia al efecto mecánico que ejerce la presión intraocular elevada sobre la córnea maleable de los niños. El aumento de la elevación posterior de la córnea aumentaría la potencia negativa de la córnea y contribuiría a su irregularidad. Todos los ojos con glaucoma infantil tienen un índice de irregularidad más alta tanto a los 3 y 5 mm. Los valores altos del índice de irregularidades en las topografías son indicativos de astigmatismo irregular y aberraciones de alto orden. Di-

chas aberraciones corneales pueden degradar la performance visual (43,44).

Con el microscopio quirúrgico descartamos anomalías estructurales del segmento anterior. Luego observamos el fondo de ojos a través del mismo mediante la ayuda de una lupa de 78 dioptrías o lente de contacto de 3 espejos de Goldman donde realizamos un examen cuidadoso de la papila buscando excavaciones aumentadas en tamaño y volumen, asimetrías entre ambas papilas o anomalías estructurales de las mismas. El examen del fondo de ojos también se realiza mediante el uso de un oftalmoscopio binocular indirecto.

Con la lente de contacto de tres espejos u otras lentes de gonioscopia como la de Koeppe, Worst, etc, realizamos una gonioscopia para determinar las características del ángulo camerular.

Tratamiento

El objetivo primario en el manejo de los glaucomas en la infancia es normalizar la presión ocular para preservar la integridad ocular, estimular el normal desarrollo de la visión y tratar las complicaciones secundarias que pueden conducir a la ambliopía orgánica y/o funcional tales como la presencia de alteraciones corneales, cataratas, desprendimiento de retina, ametropías y anisometropías.

Tratamiento médico

En los glaucomas pediátricos el tratamiento médico en general es implementado para reducir temporalmente la presión ocular hasta que llegue el momento de la cirugía. Pero en algunas oportunidades puede ser utilizado como terapia a largo plazo como ocurre en algunos casos de glaucoma secundario y en pacientes operados que no controlan la PIO luego de la cirugía.

Entre las drogas utilizadas en el glaucoma infantil inicialmente debemos mencionar a los inhibidores de la anhidrasa carbónica de uso tópico como la dorzolamida 2% y la brinzolamida al 1%. Excepcionalmente se puede utilizar inhi-

bidores de la anhidrasa carbónica vía oral (acetazolamida 10-20 mg/kg/día dividido en 3 o 4 dosis) y methazolamida (Neptazane 5-10 mg/kg QID). Fundamental, cuando se la suministra por vía oral, se debe tener en cuenta sus efectos colaterales tales como pérdida de peso, letargia y acidosis metabólica (45). Los betabloqueantes (timolol o equivalentes) pueden ser utilizados tópicamente, usualmente aplicando bajas concentraciones al 0,25% para comenzar. Estas drogas tienen efectos colaterales tales como broncoespasmo, apnea y bradicardia (46,47).

La utilización combinada de beta bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ser eficaces en el tratamiento de algunos glaucomas infantiles donde se requiere más de una medicación (48).

Los análogos de las prostaglandinas como el latanoprost 0.005%, travoprost 0.004% y el bimatoprost 0.03% también han demostrado ser eficaces en la reducción de la PIO, aunque no se recomiendan cuando existe inflamación ocular (49-51).

Los agente mióticos (pilocarpina, ecotiofato) y las drogas adrenérgicas (epinefrina, dipivefrina) usualmente no son eficaces y los agonistas alpha 2-adrenérgicos como la brimonidina están contraindicados en los niños menores de 2 años por que pueden provocar depresión significativa del sistema nervioso central (incluyendo somnolencia, hipotensión o bradipnea) (52,53).

Tratamiento quirúrgico

El GCP es una patología quirúrgica que afecta a todo el globo ocular y no solo al nervio óptico, siendo un gran desafío por su gran predisposición al fracaso y la necesidad de reoperaciones si la comparamos con la cirugía del glaucoma en los adultos.

En el manejo quirúrgico del GCP la mejor chance de controlar la PIO y de permitir la mejor oportunidad de desarrollar agudeza visual recae sobre la primera cirugía realizada y del planteo de una adecuada estrategia de seguimiento y control. Es un gran desafío porque, entre otros factores, la falta de cooperación lleva a que se

requiera realizar los exámenes antes y después de la cirugía bajo sedación o anestesia general.

Debido a la rareza de esta enfermedad, el tratamiento de estos pacientes debe recaer en manos de oftalmólogos experimentados quienes están familiarizados con la patogénesis y el curso clínico de esta enfermedad. El repertorio quirúrgico disponible para el glaucoma infantil se ha modificado poco en las últimas décadas y donde los progresos son modificaciones de las técnicas ya existentes.

En los glaucomas infantiles, si bien los algoritmos pueden ser útiles no siempre son adecuados para la elección de la técnica quirúrgica para cada caso. La decisión se tomará teniendo en cuenta: la etiología del glaucoma, las características oculares, cirugías previas, edad del niño, la extensión del daño del nervio óptico, del pronóstico visual, estado de salud, circunstancias sociales, facilidades locales y de experiencia del cirujano (54).

En el GCP las técnicas quirúrgicas disponibles como procedimiento inicial son la goniotomía o la trabeculotomía. En los casos refractarios contamos con la combinación de trabeculotomía con trabeculectomía y la trabeculectomía con el uso de antimetabolitos o membrana amniótica, el implante de dispositivos valvulados y finalmente con los procedimientos ciclodestructivos.

La cirugía angular (goniotomía y trabeculotomía) continúa siendo la cirugía de elección en el GCP dependiendo la elección de una u otra, de la claridad corneal y de la experiencia y preferencia del cirujano. Aquí debemos tener en cuenta que estas técnicas disminuyen su tasa de éxito en presentaciones tempranas (niños <1 mes de edad) y presentación tardía (niños >2 años de edad) y en caso de ojos grandes con córneas de gran tamaño > de 14mm (55,56).

Desde sus inicios tanto la goniotomía (1936, Barkan O) (57,58) como la trabeculotomía (1960, Smith y Burian) (59,60) han sido utilizadas ampliamente con marcado éxito. Aparentemente ambas tendrían promedios de éxito semejante (70-90%) (56,61-63).

La goniotomía implica un abordamiento ab interno del ángulo camerular mediante visuali-

zación directa del mismo con un lente para gonioscopia (Koeppel, Barkan, Swan Jacob, etc). Se penetra en cámara anterior a través de una incisión corneal y se la atraviesa hasta el lado opuesto realizando una incisión del tejido trabecular de 100 a 110 grados de arco justo por debajo de la línea de Schwalbe, para aumentar la facilidad de flujo de salida y disminuir la presión intraocular. El procedimiento se realiza luego de introducir solución viscoelástica en la cámara anterior y con la pupila en miosis mediante el uso prequirúrgico de pilocarpina tópica y/o agentes mióticos intracamerales para reducir al mínimo el riesgo de dañar el cristalino.

Una condición fundamental para que sea factible realizar esta técnica es que la córnea este transparente, aunque recientemente se ha descrito una técnica de goniotomía endocópica que puede ser utilizada en caso de la presencia de córneas opacas (64,65).

La trabeculotomía fue descrita en 1960 por Burian, quien abría el techo del canal de Schlemm a través de una incisión radial al limbo para luego introducir en él un instrumento desarrollado especialmente para tal fin llamado trabeculótomo. Finalmente el mismo era rotado conectando el conducto de Schlemm con la cámara anterior mediante la incisión de la malla trabecular desde afuera (60). Luego, en 1966, Harms modificó la técnica mediante la disección de un colgajo escleral superficial similar a la utilizada en la trabeculectomía para recién luego hacer una incisión radial para identificar el canal de Schlemm y abrirlo con un instrumento modificado (trabeculótomo de Harms), que tiene dos brazos paralelos, uno para abrir el canal de Schlemm y el otro para guiar externamente la dirección de la trabeculótomo (66). Por las mismas razones que en la goniotomía se recomienda el uso de pilocarpina tópica y/o agentes mióticos en cámara anterior.

Una modificación de esta técnica con la cual han reportado éxitos mayores a un 90% de los casos operados, consiste en canalizar y abrir los 360° del conducto de Schlemm con una sutura de polipropileno 6-0 en un solo acto quirúrgico (67). Una variante de este último procedimiento es realizar la trabeculotomía utilizando un

microcatéter flexible iluminado (68). La ventaja de utilizar el microcatéter sobre la sutura es que se minimiza la posibilidad de dirigirse inadvertidamente al espacio supracoroideo o subretineano ya que puede verificarse permanentemente su localización en el conducto de Schlemm.

Es de resaltar que entre las dos técnicas angulares presentadas, a diferencia de la trabeculotomía, en la goniotomía el hecho de preservar indemne la conjuntiva es un factor favorable en el caso de ser necesaria una reoperación.

No existe consenso sobre que procedimiento quirúrgico a indicar en caso de fracasar la cirugía angular en el GCP. No existen trabajos prospectivos randomizados. Los trabajos publicados sobre el tema tienen muchas limitaciones ya que en general son trabajos retrospectivos donde se suelen mezclar los tipos de casos, diversas técnicas quirúrgicas y de seguimiento. Pero en general se acepta que ante una inadecuada respuesta a la primera cirugía angular está indicado repetir la misma técnica previamente utilizada en otro cuadrante. En el caso de una trabeculotomía, esta se puede combinar con una trabeculectomía. Si ese segundo procedimiento falla las opiniones se dividen y surgen múltiples alternativas cuya indicación dependerá de las características del globo ocular y de la experiencia del cirujano. Se puede optar por practicar una trabeculectomía o realizar otra trabeculotomía combinada con trabeculectomía.

Con respecto a la trabeculectomía, la misma incluso ha sido propuesta como procedimiento primario por algunos autores en el GCP (69,70). Pero a diferencia de los adultos debemos advertir que la misma en los niños está asociada a una pobre evolución como consecuencia de una respuesta cicatrizal más agresiva y las posibles dificultades en el tratamiento y controles postquirúrgicos (71,72). Por ello es un recurso terapéutico para el caso de reoperaciones pero en general asociado al uso de antimetabolitos como es el caso de la Mitomicina C (MMC) y el 5-FU, siendo el primero el más empleado debido a que se utiliza intraquirúrgicamente y en diferentes dosis de acuerdo al cirujano (73). Si bien de este modo se incrementaría la posi-

bilidad de éxito postquirúrgico también se aumentan los riesgos de complicaciones como se observa en múltiples trabajos donde se incluyen complicaciones tempranas relacionadas con la hipotonía ocular (cámara anterior baja, maculopatía hipotónica, efusión coroidea y hemorragia supracoroidea) y complicaciones tardías asociadas con ampollas avasculares, delgadas y quísticas con propensión a filtrado e infecciones (74-78).

En estos casos ya complicados de CGP, de acuerdo a las características del globo ocular, otra alternativa es practicar una trabeculectomía acompañada al uso de membrana amniótica (MA) (79,80). La misma actúa como modulador biológico limitando la cicatrización en el espacio subconjuntival prolongando la funcionalidad de la ampolla. Actúa ofreciendo la base y sustrato para las células conjuntivales basales que estimulan la epitelización, limita el infiltrado de células polimorfonucleares evitando de este modo la inflamación (81), promueve la cicatrización de heridas mediante la inhibición de la actividad de las proteasas (82), y suprime el factor transformador de crecimiento β (TGF- β), ejerciendo de este modo un efecto anticicatrizal (83). El TGF- β , es una citoquina que juega un papel importante en la cicatrización de la conjuntiva después de la cirugía del glaucoma. El TGF- β 1, - β 2, y - β 3 que existen en la cámara anterior y el espacio subconjuntival, estarían implicados en la cicatrización de la conjuntiva en la ampolla de filtración (84). En todo los casos utilizamos MA criopreservada de banco de homoinjerto.

Técnicamente realizamos la cirugía con una apertura conjuntival limbar con base en fornix, tallamos una tapa escleral con base en fornix y, previo a la realización de la trabeculectomía, colocamos un rectángulo de MA (epitelio hacia arriba) de 4 por 8 mm en el lecho de la tapa escleral sobrepasando los dos bordes laterales y el posterior, fijándola con 2 puntos a esclera de nylon 10/0. Una vez realizada la trabeculectomía e iridectomía periférica reposicionamos la tapa escleral, por lo cual la MA queda separándola de su base, y la suturamos con cuatro puntos laterales del mismo material.

En estos casos de reoperación, al margen de la técnica utilizada, se puede aprovechar la oportunidad para hacer una revisión de una trabeculectomía previa si existiese (needling).

Llegado a este punto, ante el fallo de 2 o tres cirugías, debemos considerar la utilización de un dispositivo de drenaje. Los mismos cumplen un rol fundamental para algunos tipos de glaucoma donde incluimos los glaucomas refractarios a otras cirugías. Su uso en niños fue descrito por primera vez por Molteno en 1973 quien tuvo un promedio del 67% de éxito utilizando un implante de Molteno de un plato (85). Se han utilizado otros implantes no restrictivos donde el tubo está abierto como el Baerveldt y el de Schocket (86,87) pero los más utilizados en la actualidad son los implantes restrictivos o valvulados como el de Krupin y el de Ahmed (88). La restricción del flujo tiene como objetivo reducir la incidencia de complicaciones asociadas a la hipotonía en el período postquirúrgico inmediato ocurrido con el uso de implantes no restrictivos.

Nuestra experiencia es implantando la válvula de Ahmed (VA) (New World Medical Inc., Rancho Cucamonga, CA) el cual es el dispositivo valvulado más utilizado en la actualidad. El mismo presenta modelos pediátricos (S3 y el FP8) y modelos para adultos (S2 y FP7). Incluso en los niños es recomendable la utilización de implantes para adultos y hoy fundamentalmente el FP7 cuyo cuerpo es de silicón a diferencia de la S2 donde el mismo es de polipropileno. Solo se recomienda utilizar implantes pediátricos en el caso de ojos pequeños u órbitas inmaduras.

De acuerdo a la mayor parte de los estudios la eficacia de estos dispositivos se reduce en el tiempo lo que lleva a la necesidad de agregar medicación. El éxito reportado de estos dispositivos es de entre un 56% y un 95% dependiendo de la edad del paciente, de lo que se define como éxito, del tiempo de seguimiento y de otros factores (89-91).

Con respecto a su técnica de implantación el cuadrante temporal superior es de elección primaria. Se realiza una incisión conjuntival limbar con base en fornix en el cuadrante temporal superior realizando luego una divulsión roma

en el mismo cuadrante. Purgamos la válvula irrigándola con solución fisiológica a través del tubo mediante el uso de una cánula número 27. Fijamos el plato a la esclera con dos puntos de Dacron 5-0 a aproximadamente 8 a 10mm del limbo. Luego el tubo es seccionado en su extremo en forma biselada con el bisel dirigido hacia el endotelio corneal y con un largo tal que el mismo pueda extenderse hasta 2 a 3mm en la cámara anterior. Utilizamos una aguja 23G para introducirnos en la cámara anterior a nivel del limbo en una suerte de túnel esclerocorneal paralelo al plano del iris y sin realizar tapa escleral porque en el caso de los glaucomas congénitos, mas aun en aquellos con pobre evolución, la pared escleral es delgada. Inyectamos hialuronato de sodio en la cámara anterior para mantener su profundidad.

El tubo es colocado paracentralmente, paralelo y por fuera del área pupilar, de manera tal de evitar que el mismo toque el cristalino y provoque una catarata, complicación de mayor ocurrencia en estos pacientes que por su edad están más propensos a los traumatismos. El tubo es fijado a esclera con 2 puntos en "U" de nylon 9-0 y luego es cubierto con un parche de esclera humana la cual se sutura con el mismo material antes mencionado. Es conveniente comprobar la correcta posición del tubo en la cámara anterior el cual debe respetar la bisectriz del ángulo camerular tras profundizar la cámara anterior con una solución BSS plus a través de una paracentesis. Finalmente se sutura la conjuntiva y la cápsula de tenon con puntos separados de vicyl 8-0 a nivel limbar.

En este procedimiento podemos observar complicaciones tales como: hipotonía ocular, descompensación corneal por contacto del tubo con el endotelio, iritis o discoria por contacto del tubo con el iris y cataratas. Por otra parte el tubo puede migrar hacia dentro por erosión de la esclera o hacia afuera por atrofia de la conjuntiva y de la tenon. Eso último predispone a las infecciones. Finalmente las válvulas pueden afectar la cosmética y la motilidad ocular.

Ante el fracaso en el control de la presión intraocular luego de recurrir a un dispositivo valvulado se puede proceder revisar o reemplazar

el mismo. Ou y asociados reportaron una tasa de éxito del 86% a dos años en pacientes en los que se practicó un 2do implante valvulado en reemplazo del primero (90) y Tung y asociados y Sood and Beck del 62% y 62,5% respectivamente (92,93). En estos casos la utilización de antimetabolitos no ha demostrado mejorar el pronóstico (94).

En casos refractarios donde hemos agotado todas las instancias, la alternativa es recurrir a los procedimientos ciclodestructivos para reducir la producción de humor acuoso a partir del epitelio ciliar. Entre los procedimientos propuestos mencionamos ciclocrioterapia y la ciclofotocoagulación.

En la ciclocriterapia se apoya la punta del crioaplicador por detrás del limbo a nivel del cuerpo ciliar para intentar congelar el mismo y su epitelio. Al Faran y colaboradores han reportado una tasa de éxito del 30% sin mostrar diferencia significativa en los resultados entre pacientes que habían sido sometidos previamente a cirugías de glaucoma y otros que no (95). En un estudio retrospectivo Wagle y colaboradores demuestran un 44% de éxito luego de realizar ciclocriterapia en glaucomas pediátricos refractarios, con un promedio de crioaplicaciones de $4,1 \pm 4,0$. Entre los 64 ojos de 49 pacientes estudiados los autores observaron complicaciones severas en 10 pacientes tales como ptisis bulbi (5 ojos) y desprendimiento de retina (5 ojos). Dichas complicaciones fueron más frecuentes en pacientes con aniridia por lo que concluyen que los pacientes con aniridia son pobres candidatos para este tratamiento (96).

La ciclofotocoagulación puede ser realizada con diferentes tipos de láser, tales como: Nd Yag láser, láser de diodo y láser kriptón. El procedimiento se realiza utilizando una punta de contacto especialmente diseñada la cual es apoyada cerca del limbo sobre la zona correspondiente a la presencia del cuerpo ciliar. La tasa de éxito es baja y requiere de retratamientos. Pueden ocurrir complicaciones como en la ciclocriterapia pero son menos frecuentes (97,98).

La ciclofotocoagulación puede ser realizada con endoláser (diodo láser) (99,100). No es ampliamente difundido ya que requiere de un

procedimiento intraocular pero tendría como ventaja que el láser sería aplicado con extrema precisión. De todos modos por el momento no existe un claro beneficio comprando el mismo con la ciclofotocoagulación transescleral (101).

En la actualidad otros procedimientos quirúrgicos están mostrando ser eficaces en el tratamiento del glaucoma en adultos, como la utilización de cirugías mínimamente invasivas cuyas siglas en inglés son "MIGS" (minimaly invasive or microinvasive glaucoma surgery) donde se utilizan microdispositivos de drenaje (iStent, Trabectome, Cypass, Micro-Sten) para sortear la maya trabecular y facilitar el paso del humor acuoso al espacio supracoroideo o subconjuntival (102,103). De todos modos los mismos hasta el presente no ofrecen una clara ventaja en el manejo de los glaucomas pediátricos.

Conclusiones

En general el glaucoma infantil, y entre ellos el congénito, es considerado como una causa importante de pobre visión en los niños. Su detección y manejo es un gran desafío para el oftalmólogo. La rareza del glaucoma en los niños hace que la adquisición de habilidades en su manejo sea privilegio de unos pocos oftalmólogos.

Los objetivos en el manejo del glaucoma en los niños son promover el normal desarrollo del sistema visual, permitir el desarrollo de la visión y preservar la misma y el campo visual, controlando la presión ocular y minimizando las complicaciones del glaucoma y su tratamiento. Aunque las estrategias son parecidas que para los adultos, el manejo del glaucoma en los niños es más complejo. Ello es así por la dificultad en el examen y por estar ante pacientes con expectativa de vida prolongada que presentan una patología de ocurrencia poco frecuente lo que hace difícil la adquisición de habilidades en las diferentes técnicas quirúrgicas y tratamientos médicos, y por el desafío de medir el efecto de las terapias instituidos a temprana edad teniendo en cuenta el efecto

que el glaucoma tiene en un sistema visual en desarrollo. El pronóstico, fundamentalmente pero no exclusivamente, depende del tiempo transcurrido entre la aparición de las primeras manifestaciones clínicas y la realización de la cirugía. Es el más agudo de los glaucomas. Si no se trata inmediatamente y en forma conveniente con la cirugía se originan daños oculares tales como: excavación glaucomatosa del nervio óptico, alteraciones maculares y roturas de la membrana de Descemet y el endotelio en la parte central de la córnea que conducen a un déficit visual irreparable (ambliopía orgánica y/o privación). En otros casos por distensión ocular y modificaciones en la curvatura de la córnea se producen vicios de refracción como astigmatismo y anisometropía que predisponen a la ambliopía pero en este caso tratable.

En general ocurren varias de estas alteraciones asociadas lo que llevan a que la causa de la ambliopía en estos ojos sea compleja.

Por ello la responsabilidad del cirujano no termina con la cirugía a pesar de haber logrado un muy buen control de la presión ocular. La rehabilitación visual comprende la corrección de vicios refractivos, la corrección de opacidades de medios como cicatrices corneales y cataratas y el tratamiento de la ambliopía mediante estimulación, realizando todo ello a la menor edad posible.

En lo que respecta al tratamiento del GCP, la modificación de las técnicas quirúrgicas tradicionales y la aparición de otras nuevas han mejorado nuestra posibilidad en el momento de elegir un procedimiento para tratar el glaucoma congénito. Si bien existe consenso sobre que la cirugía angular es la técnica indicada inicialmente en el caso de un GCP convencional, la decisión es más compleja en el caso de un GCP avanzado o en el caso del fracaso de la cirugía angular. Para ello en las últimas décadas han surgido alternativas modificando las técnicas ya existentes como la combinación de trabeculotomía con trabeculectomía, la trabeculotomía 360°, el uso de la clásica trabeculectomía con modificaciones para promover una mejor evolución tales como el uso de antimetabolitos o el cambio a realizar la apertura conjuntivo capsular

con base de fondo de saco conjuntival para fomentar una apertura más difusa y posterior. Los implantes valvulados surgieron como una alternativa en el manejo casos difíciles o refractarios. En los casos incontrolables, los procedimientos ciclodestructivos ofrecen diferentes alternativas con el surgimiento de la ciclotocoagulación transescleral o la endofotocoagulación.

Finalmente debo decir que son escasos los estudios prospectivos, randomizados y comparativos sobre las diferentes formas de presentación del GCP y sus alternativas terapéuticas debido a su naturaleza poco frecuente. Su realización permitiría estudiar y comparar mejor las condiciones presentes en estos niños y las respuestas a las diferentes alternativas terapéuticas de donde surgirían las más oportunas para cada caso.

Bibliografía

1. Hoskins HD Jr., Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(9): 1331-36.
2. Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma: gonioscopic and anatomic observations of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1955; 40(1): 1-11.
3. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 458-85.
4. Maul E, Strozzi L, Muñoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 89(5): 667-75.
5. Anderson DR. Pathology of the glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1972; 56(3): 146-57.
6. Hansson HA, Jerndal T. Scanning electron microscopic studies on the development of the iridocorneal angle in human eyes. *Invest Ophthalmol* 1971; 10(4): 252-265.
7. Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1981; 92(4): 508-25.
8. François J. Genetics and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966; 61(4): 652-65.
9. Jaffar, MS. Care of the infantile glaucoma patient. In: Reinecke RD, editor. *Ophthalmology Annual*. New York: Raven Press; 1988.
10. Dandona L, Williams JD, Williams BC, Rao GN. Population based assessment of childhood blindness in southern India. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(4): 545-46.

11. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutation in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet* 1997; 6(4): 641-47.
12. Panicker SG, Reddy AB, Mandal AK, Nagarajaram HA, Hasnain SE, Balasubramanian D. Identification of novel mutation causing familial primary congenital glaucoma in Indian pedigrees. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(5): 1358-66.
13. Faiq MA, Dada R, Qadri R, Dada T. CYP1B1-mediated pathobiology of primary congenital glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2015; 9(3): 77-80.
14. Doshi M, Marcus C, Bejjani BA, Edward DP. Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes. *Exp Eye Res* 2006; 82(1): 24-32.
15. Sarfarazi M, Stoilov I. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye* 2000; 14: 422-8.
16. Sarfarazi M. Recent advances in molecular genetics of glaucomas. *Hum Mol Genet* 1997; 6(10): 1667-77.
17. Waring GO, Laibson PR, Rodriguez M. Clinical and pathologic alteration of Descemet's membrane. *Surv Ophthalmol* 1974; 18: 325-68.
18. Scheie HG. Symposium on congenital glaucoma: Diagnosis, clinical course and treatment other than goniotomy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1955; 59(3): 309-21.
19. Maumenee AE. Further observations on pathogenesis of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1963; 55: 1163-76.
20. deLuise VP, Anderson DR. Primary Infantile Glaucoma (Congenital Glaucoma). *Surv Ophthalmol* 1983; 28: 1-19.
21. Quigley HA. The pathogenesis of reversible cupping in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(3): 358-70.
22. Broughton WL, Parks MM. An analysis of treatment of congenital glaucoma by goniotomy. *Am J Ophthalmol* 1981; 91(5): 566-72.
23. Robin AL, Quigley HA, Pollack IP, Maumenee AE, Maumenee IH. An analysis of visual acuity, visual fields and disc cupping in childhood glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1979; 88(5): 847-58.
24. Richardson KT, Shaffer TN. Optic nerve cupping in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966; 62(3): 507-9.
25. Lesk MR, Spaeth GL, Azuara-Blanco A, Araujo SV, Katz LJ, Terebuh AK, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology* 1999; 106(5): 1013-18.
26. Harju M, Saari J, Kurvinen L, Vesti E. Reversal of optic disc cupping in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(7): 901-5.
27. Mochizuki H, Lesley AG, Brandt JD. Shrinkage of the scleral canal during cupping reversal in children. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 2008-13.
28. Greenidge KC, Spaeth GL, Traverso CE. Change in appearance of the optic disc associated with lowering of intraocular pressure. *Ophthalmology* 1985; 92(7): 897-903.
29. Chang PT, Sekhon N, Budenz DL, Feuer WJ, Park PW, Anderson DR. Effect of lowering intraocular pressure on optical coherence tomography measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2252-58.
30. Quigley HA. The pathogenesis of reversible cupping in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(3): 358-70.
31. Shirakashi M, Nanba K, Iwata K. Changes in reversal of cupping in experimental glaucoma. Longitudinal study. *Ophthalmology* 1992; 99(7): 1104-10.
32. Coleman AL, Quigley HA, Vitale S, Dunkelberger G. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology* 1991; 98(1): 35-40.
33. Burgoyne CF, Quigley HA, Thompson HW, Vitale S, Varma R. Early changes in optic disc compliance and surface position in experimental glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102(12): 1800-9.
34. Ely AL, El-Dairi MA, Freedman SF. Cupping reversal in pediatric glaucoma. Evaluation of the retinal nerve fiber layer and visual field. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5): 905-915.
35. Paysse E. Photorefractive keratectomy for anisometropic amblyopia in children. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 341-72.
36. Hussein MA, Paysse EA, Bell NP, Coats DK, Brady-McCreery KM, Koch DD, Orengo-Nania S, Baskin D, Wilhelmus KR. Corneal thickness in children. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(5): 744-8.
37. Muir KW, Jin J, Freedman SF. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in children. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2220-3.
38. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. Ocular Hypertensive Treatment Study Group. The ocular hypertension treatment study. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714-20.
39. Wagnanski-Jaffe T, Barequet IS. Central corneal thickness in congenital glaucoma. *Cornea* 2006 Sep; 25(8): 923-5.
40. Guigou S, Coste R, Denis D. Central Corneal thickness and endothelial cell density in congenital glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31(5): 509-14.
41. Sampaolesi R, Caruso R. Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(4): 574-7.
42. Patil B, Tandon R, Sharma N, Verma M, Upadhyay AD, Gupta V, Sihota R. Corneal Changes in Childhood Glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 87-92.
43. Tomoya N, Naoyuki M, Ryo K, et al. Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in

- patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(6): 2660-5.
44. Jeans B, Daniel K, Geunyoung Y, Thomas K. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(7): 3424-32.
 45. Ritch R. Special therapeutic situations. In: Netland PA, Allen RC, eds. *Glaucoma medical therapy: principles and management*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1999: 193-211.
 46. Boger WP 3rd, Walton DS. Timolol in uncontrolled childhood glaucomas. *Ophthalmology*. 1981; 88(3): 253-8.
 47. Plager DA, Whitson JT, Netland PA, et al. Beta-xolol hydrochloride ophthalmic suspension 0.25% and timolol gel-forming solution 0.25% and 0.5% in pediatric glaucoma: a randomized clinical trial. *J AAPOS*. 2009; 13(4): 384-90.
 48. Whitson JT, Roarty JD, Vijaya, L, et al. Efficacy of brinzolamide and levobetaxolol in pediatric glaucomas: a randomized clinical trial. *J AAPOS*. 2008; 12(3): 239-46.
 49. Yang CB, Freedman SF, Myers JS, Buckley EG, Herndon LW, Allingham RR. Use of latanoprost in the treatment of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126(4): 600-2.
 50. Enyedi LB, Freedman SF, Buckley EG. The effectiveness of latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. *J AAPOS*. 1999; 3(1): 33-9.
 51. Black AC, Jones S, Yanovitch TL, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Latanoprost in pediatric glaucoma - pediatric exposure over a decade. *J AAPOS*. 2009; 13(6): 558-62.
 52. Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS*. 2001; 5(5): 281-4.
 53. Bowman RJC, Cope J, Nischal KK. Ocular and systemic side effects of brimonidine 0.2% (Alphagan) in children. *Eye*. 2004; 18(1): 24-6.
 54. Weinreb RN, Grajewski A, Papadopoulos M, Griegg J and Freedman S 9th Consensus Meeting: Childhood Glaucoma. Kugler Publications, Vancouver, Canada, July 16, 2013.
 55. Costenbader FD, Kwitko ML. Congenital glaucoma. An analysis of seventy-seven consecutive eyes. *J Pediatr Ophthalmol* 1967; 4: 9-15.
 56. Shaffer RN. Prognosis of goniotomy in primary infantile glaucoma (trabeculodysgenesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80: 321-5.
 57. Barkan O. A new operation for chronic glaucoma. Restoration of physiological function by opening Schlemm's canal in direct magnified vision. *Am J Ophthalmol* 1936; 19(11): 951-66.
 58. Barkan O. Operation for congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 552-67.
 59. Smith R. A new technique for opening the canal of schlemm. Preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1960; 44(6): 370-3.
 60. Burian HM. A case of Marfan syndrome with bilateral glaucoma with a description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo). *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 1187-92.
 61. Barkan O. Surgery of congenital glaucoma. Review of 196 eyes operated by goniotomy. *Am J Ophthalmol* 1953; 36(11): 1523-34.
 62. Ikeda H, Ishigooka H, Muto T, Tanihara H, Nagata M. Long term outcome of trabeculotomy for the treatment of developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(8): 1122-8.
 63. Hoskins HD, Shaffer RN, Hetherington J. Goniotomy vs. trabeculotomy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1984; 21(4): 153-8.
 64. Bayraktar S, Koseoglu T. Endoscopic goniotomy with anterior chamber maintainer: surgical technique and one year results. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001; 32(6): 496-502.
 65. Kulkarni SV, Damji KF, Fournier AV, Pan I, Hodge WG. Endoscopic goniotomy: early clinical experience in congenital glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2010; 19(4): 264-9.
 66. Harms H, Dannheim R. Epicritical consideration of 300 cases of trabeculotomy ab externo. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1970; 89: 491-9.
 67. Beck AD, Lynch MG. 360 degrees trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(9): 1200-2.
 68. Girkin CA, Marchase N, Cogen MS. Circumferential trabeculotomy with an illuminated microcatheter in congenital glaucomas. *J Glaucoma* 2012; 21(3): 160-3.
 69. Burke JP, Bowell R. Primary trabeculectomy in congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(3): 186-90.
 70. Elder MJ. Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. *Br J Ophthalmol* 1993; 77(7): 413-6.
 71. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK 2nd. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91(10): 1242-6.
 72. Beauchamp GR, Parks MM. Filtering surgery in children: barriers to success. *Ophthalmology* 1979; 86(1): 170-80.
 73. Jayaram H, Scawn R, Pooley F, Chiang M, Bunce C, Strouthidis NG, Khaw PT, Papadopoulos M. Long-term outcomes of trabeculectomy augmented with mitomycin C undertaken within the first 2 years of life. *Ophthalmology* 2015; 122(11): 2216-22.
 74. al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, al-Mesfer S, Mullaney PB, Wheeler DT. Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology* 1998; 105(10): 1915-20.
 75. Freedman SF, McCormick K, Cox TA. Mitomycin C-augmented trabeculectomy with postoperative wound modulation in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1999; 3(2): 117-24.

76. Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology* 2000; 107(3): 422-9.
77. Susana R Jr, Oltrogge EW, Carani JC, Nicoleta MT. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy in congenital and developmental glaucomas. *J Glaucoma* 1995; 4(3): 151-7.
78. Waheed S, Ritterband DC, Greenfield DS, Liebmann JM, Sidoti PA, Ritch R. Bleb-related ocular infection in children after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 1997; 104(12): 2117-20.
79. Fujishima H, Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Trabeculectomy with the use of amniotic membrane for uncontrollable glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(5): 428-31.
80. Eliezer RN, Kasahara N, Caixeta-Umbelino C, Pinheiro RK, Mandia C Jr, Malta RF. Use of amniotic membrane in trabeculectomy for the treatment of glaucoma: a pilot study. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69(3): 309-12.
81. Park WC, Tseng SC. Modulation of acute inflammation and keratocyte death by suturing, blood, and amniotic membrane in PRK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(10): 2906-14.
82. Kim JS, Park SW, Kim JH, Lee SI, Yarg HN, Kim JC. Temporary amniotic membrane graft promotes healing and inhibits protease activity in corneal wound induced by alkali burn in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: S90.
83. Lee SB, Li DQ, Tan DT, et al. Suppression of TGF-beta signaling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts by amniotic membrane. *Curr Eye Res*. 2000; 20(4): 325-34.
84. Cordeiro MF, Bhattacharya SS, Schultz GS, et al. TGF-beta1, beta2, and beta3 in vitro: biphasic effects on Tenon's fibroblast contraction, proliferation, and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(3): 756-63.
85. Molteno ACB. Children with advanced glaucoma treated by draining implants. *S Afr Arch Ophthalmol* 1973; 1: 55-61.
86. Fellenbaum PS, Sidoti PA, Heuer DK, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP. Experience with the Baerveldt implant in young patients with complicated glaucoma. *J Glaucoma* 1995 Apr; 4(2): 91-7.
87. Eid TE, Katz LJ, Spaeth GL, Augsburger JJ. Long-term effects of tube-shunt procedures on management of refractory childhood glaucoma. *Ophthalmology* 1997; 104(6): 1011-6.
88. Coleman AL, Smyth RJ, Wilson MR, et al: Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in pediatric patients. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(2): 186-91.
89. Englert JA, Freedman SF, Cox TA: The Ahmed valve in refractory pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(1): 34-42.
90. Netland PA, Walton DS: Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmic Surg Lasers* 1993; 24(11): 723-9.
91. Ou Y, Yu F, Law SK, Colman AL, Caprioli J. Outcomes in Ahmed glaucoma valve implantation in children with primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(11): 1436-41.
92. Tung I, Marcus I, Thiamthat W, Freedman SF. Second glaucoma drainage devices in refractory pediatric glaucoma: failure by fibrovascular ingrowth. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(1): 113-7.
93. Sood S, Beck AD. Cyclophotocoagulation versus sequential tube shunt as a secondary intervention following primary tube shunt failure in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2009; 13(4): 379-83.
94. Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, Lesk MR, Arcieri ES. Efficacy and safety of adjunctive Mitomycin C during Ahmed glaucoma valve implantation. *Ophthalmology* 2004; 111(6): 1071-6.
95. Al Faran MF, Tomey KF, Al Mutlaq FA. Cyclocriotherapy in selected cases of congenital glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1990; 21(11): 794-8.
96. Wagle NS, Freedman SF, Buckley EG, Davis JS, Biglan AW. Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105(10): 1921-27.
97. Atallah S, Biswas S, Artes PH, O'Donoghue E, Ridgway AE, Spencer AF. Long term results of diode laser cycloablation in complex glaucoma using the Zeiss Visulas II system. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(1): 39-42.
98. Sood S, Beck AD. Cyclophotocoagulation versus sequential tube shunt as a secondary intervention following primary tube shunt failure in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2009; 13(4): 379-83.
99. Mora JS, Iwach AG, Gaffney MM, Wong PC, Nguyen N, Ma AS, Dickens CJ. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation with a limbal approach. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28(2): 118-23.
100. Plager DA, Neely DE. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotocoagulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1999; 3(3): 131-7.
101. Bloom PA, Dharmaraj S. Endoscopic and transscleral cyclophotocoagulation *Br J Ophthalmol* 2006 90(6): 666-8.
102. Figus M, Lazzeri S, Fogagnolo P, Iester M, Martinelli P, Nardi M. Supraciliary shunt in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2011. Vol. 95(11), pp. 1537-41.
103. Pourjavan S, Collignon N, De Groot V. STARflo glaucoma implant: 12 month clinical results. *Acta Ophthalmol*, 2013. Vol. 91(Suppl), p. 252.