



Bleb-forming devices en conejos: modelos experimentales para evaluar terapias antifibróticas *in vivo*

Álvaro Ponce-de-León, MD¹, Fiorella Katherine Cuba-Sulluchuco, MD¹,
Javier García-Bardera, MD¹, Vanessa Andrés-Guerrero, PhD²,
José María Martínez-de-la-Casa, Prof¹, Julián García-Feijoo, Prof¹

¹Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. ²Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

RESUMEN

El glaucoma constituye la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial y su único factor de riesgo modificable es la presión intraocular (PIO). Las cirugías filtrantes, entre ellas las que emplean "bleb-forming devices" (BFD), representan una opción terapéutica clave en casos refractarios. Sin embargo, la fibrosis de la ampolla posquirúrgica sigue siendo la principal causa de fracaso quirúrgico. Para su prevención, se emplean actualmente agentes antiproliferativos como la mitomicina C (MMC) y el 5-fluorouracilo (5-FU), cuyo uso no está exento de riesgos ni está específicamente aprobado para esta indicación.

Este trabajo revisa el uso de modelos animales, particularmente en conejos, para la evaluación preclínica de nuevas estrategias antifibróticas aplicadas a la cirugía filtrante con BFD, incluyendo los dispositivos XEN® Gel Stent (XEN45 y XEN63) y Preserflo® MicroShunt (PMS). El conejo albino se destaca como el modelo más empleado por su tamaño ocular y la posibilidad de implantar dispositivos clínicamente utilizados en humanos, lo que facilita la traslación de resultados.

Se revisan los estudios indexados en PubMed y Scopus que emplean BFD en conejos, con especial atención al tipo de dispositivo empleado, técnica quirúrgica y uso de antifibróticos. Tras la búsqueda bibliográfica se encontraron únicamente ocho estudios —tres con XEN45 y cinco con PMS—, de los cuales se analizaron las ventajas y limitaciones. Esta revisión pone de manifiesto la necesidad de consolidar el empleo de BFD en conejo como plataforma experimental robusta para testar nuevas terapias moduladoras de la fibrosis subconjuntival en cirugía de glaucoma.

PALABRAS CLAVE

Cirugía filtrante de glaucoma. Fibrosis subconjuntival. Modelos animales. Dispositivos formadores de ampolla. Cirugía de glaucoma mínimamente penetrante. XEN. Preserflo Microshunt (PMS). InnFocus Microshunt.

ABSTRACT

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide, and its only modifiable risk factor is intraocular pressure (IOP). Filtering surgeries, including those employing "bleb-forming devices" (BFD), represent a key therapeutic option in refractory cases. However, postoperative bleb fibrosis remains the primary cause of surgical failure. To mitigate this complication, antiproliferative agents such as mitomycin C (MMC) and 5-fluorouracil (5-FU) are routinely used, although their application is off-label and associated with potential risks.

This review examines the use of animal models—particularly rabbits—for the preclinical assessment of novel antifibrotic strategies in filtering surgery involving BFDs, including the XEN® Gel Stent (XEN45 and XEN63) and the Preserflo® MicroShunt (PMS). The albino rabbit stands out as the most commonly used model due to its suitable ocular size and the feasibility of implanting devices approved for human use, thereby facilitating translational research.

We reviewed studies indexed in PubMed and Scopus that employed BFDs in rabbits, with specific attention to the type of device, surgical technique, and use of antifibrotic agents. Only eight studies were identified—three using XEN45 and five using PMS—whose methodologies and findings were critically analyzed. This review highlights the need to consolidate the use of rabbit models with BFDs as a robust experimental platform to evaluate emerging therapies aimed at modulating subconjunctival fibrosis in glaucoma surgery.

KEY WORDS

Glaucoma filtering surgery (GFS). Subconjunctival fibrosis. Animal models. Bleb-forming devices (BFD). Minimally penetrating glaucoma surgery (MPGS). XEN. Preserflo Microshunt (PMS). InnFocus Microshunt.

Correspondencia:

Álvaro Ponce-de-León, Hospital Clínico San Carlos, Servicio de Oftalmología, Calle del Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid
Email: alvponce@ucm.es

Los autores no declaran ningún interés comercial ni financiación en lo relativo al contenido de este artículo.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva cuyo principal factor de riesgo —y actualmente el único modificable— es el aumento de la presión intraocular (PIO). Se trata, en realidad, de un conjunto de patologías de etiología diversa que comparten ciertas características comunes, especialmente el efecto deletéreo de la PIO sobre las fibras axonales de las células ganglionares a nivel del nervio óptico, tanto por el efecto mecánico ejercido entre las fibras y la lámina cribosa como por la hipoperfusión de la unidad neurovascular⁽¹⁾. El glaucoma constituye la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial, con una estimación de 3.610.000 personas ciegas por glaucoma en 2020 en todo el mundo, lo que representa un 8,39% de todos los casos de ceguera en mayores de 50 años. Este porcentaje se eleva hasta el 26,12% si se consideran exclusivamente los países de altos ingresos⁽²⁾. Para intentar controlar la patología y evitar la progresión, con el objetivo de mantener la función visual de los pacientes con glaucoma, existen diversas opciones terapéuticas que tienen como objetivo bajar la PIO a una cifra objetivo que sea suficiente para evitar la lesión de las fibras axonales a nivel del nervio óptico. De acuerdo con las recomendaciones de la *European Society of Glaucoma* (EGS)⁽³⁾, en gran parte de los glaucomas primarios de ángulo abierto (GPAA) el tratamiento hipotensor de primera línea está constituido por fármacos tópicos⁽⁴⁾ y trabeculoplastia láser selectiva (SLT)⁽⁵⁾. Sin embargo, si estas opciones de tratamiento no son suficientes para mantener una PIO que evite la progresión de la enfermedad o la PIO objetivo inicial por las características del paciente es muy baja, puede ser necesario recurrir a otras opciones como la cirugía filtrante de glaucoma. Este tipo de intervenciones incluyen tanto las cirugías filtrantes clásicas como la trabeculectomía (TBC), la esclerotomía profunda no perforante (EPNP), los dispositivos de drenaje de glaucoma (DDG) y un nuevo grupo de intervenciones que se han desarrollado en la última década denominadas bajo el término de *Bleb-forming devices* (BFD). Cabe destacar la distinción de este nuevo grupo específico de cirugías con respecto al formado por las cirugías *Minimally Invasive glaucoma surgeries* (MIGS), que es otro conjunto de intervenciones quirúrgicas que se ha desarrollado también en los últimos años. Ambos tipos de intervenciones han cambiado el manejo quirúrgico de los pacientes con glaucoma, como se muestra en el estudio de Morales-Fernández et al., donde se observa que las

intervenciones mediante MIGS y BFD pasan del 3,8% en 2010 al 74,7% de todas las cirugías de glaucoma en un hospital terciario en España⁽⁶⁾. La EGS insiste en la importancia de distinguir entre ambos tipos de procedimientos, ya que difieren de manera esencial en su perfil de efectividad y de seguridad, por lo que las indicaciones son muy distintas⁽⁷⁾. Centrándonos en los BFD, tenemos actualmente disponibles en España el Preserflo® MicroShunt (PMS) (Santen, Osaka, Japón) y el XEN® Gel Stent (AbbVie, Chicago, Illinois, USA), del cual está disponible comercialmente ahora su versión XEN63. Las diferencias y las características comunes entre ambos dispositivos pueden verse en la Tabla 1.

Otro aspecto de gran relevancia de las técnicas quirúrgicas englobadas bajo el término BFD es que al formarse una ampolla subconjuntival el proceso de cicatrización juega un papel importante, al igual que ocurre en cirugías filtrantes de glaucoma clásicas como la TBC. Este proceso de cicatrización es la causa de que se produzca la fibrosis de la ampolla de filtración, eliminando su capacidad de drenar el humor acuoso de la cámara anterior y por lo tanto produciéndose un fracaso de la cirugía, con el consecuente aumento indeseado de la PIO⁽⁸⁾. Para controlar esta fibrosis, en la práctica clínica habitual se emplean en el momento de la cirugía, y en ocasiones durante el postoperatorio, fármacos antiproliferativos como el 5-fluorouracilo (5-FU) y la mitomicina C (MMC). Estos fármacos se emplean fuera de ficha técnica, ya que están indicados para su uso sistémico en ciertas neoplasias malignas, pero no están aprobados para su uso tópico como controladores de la fibrosis en cirugía filtrante de glaucoma. El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en controlar la fase proliferativa del proceso de cicatrización tras la creación de la ampolla quirúrgica, inhibiendo la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, que son las principales células efectoras de este proceso⁽⁹⁾. El primero en emplearse, siendo descrito su uso a mediados de los años ochenta, fue el 5-FU^(9,10). Sin embargo, posteriormente comenzó a emplearse la MMC, ya que se ha demostrado en revisiones sistemáticas que tiene un mayor efecto antiproliferativo, consiguiéndose descensos de la PIO más marcados con un buen perfil de seguridad, a pesar de asociar una mayor tasa de complicaciones que con el 5-FU, persiste siendo favorable⁽¹¹⁾. Las dosis y la técnica de aplicación de estos fármacos es actualmente cirujano-dependiente, ya que no hay grandes ensayos clínicos aleatorizados que determinen la metodología óptima. Las dosis utilizadas habitualmente

TABLA I. CARACTERÍSTICAS COMPARATIVAS ENTRE LOS DOS BLEB-FORMING DEVICES COMERCIALIZADOS ACTUALMENTE EN EUROPA

	XEN63	PRESERFLO MICROSHUNT
Material	Gel de colágeno porcino reticulado con glutaraldehído	Polímero tribloque estireno-isobutileno-estireno (SIBS)
Lumen interno	63 μ m	70 μ m
Longitud	6 mm	8,5 mm
Técnica de aplicación	Ab interno o Ab externo Conjuntiva abierta o conjuntiva cerrada	Ab externo conjuntiva abierta
Necesidad de abrir conjuntiva	Depende de técnica	Sí
Control de flujo	Fórmula Hagen-Poiseuille	
Formación de ampolla	Sí	
Posibilidad de cirugía combinada	Sí	
Aprobación europea	Sí	

oscilan entre 25-50 mg/mL en el caso del 5-FU y entre 0,05-0,5 mg/mL en el caso de la MMC^(3,8). La forma de aplicación de estos fármacos puede ser bien mediante el uso de esponjas impregnadas que se mantienen de 1 a 5 minutos en contacto con la zona de la epiesclera en la que queremos que se forme la ampolla de filtración y posteriormente un lavado abundante con suero salino fisiológico o bien mediante la aplicación de inyecciones subconjuntivales sin lavado posterior. Si se emplea el método de las esponjas suelen usarse concentraciones más elevadas de MMC, 0,2-0,5 mg/mL habitualmente, mientras que para la aplicación mediante inyecciones subconjuntivales se usan dosis de 0,05–0,01 mg/mL^(3,8). Durante el postoperatorio se pueden emplear inyecciones subconjuntivales, en regiones adyacentes a la ampolla, inyectando como máximo una dosis total de 5-FU entre 25-50 mg^(3,8). Aunque originalmente se emplearon en el contexto de la TBC, el uso de estos fármacos antiproliferativos ha sido trasladado a los nuevos BFD. En la mayoría de los estudios y ensayos clínicos recientes cuyo objetivo es la evaluación de la eficacia y seguridad de estos implantes⁽¹²⁻¹⁵⁾ se empleó el uso de MMC en diferentes concentraciones según las preferencias del cirujano o el protocolo del ensayo clínico.

A pesar de los beneficios que aportan el 5-FU y la MMC a la cirugía filtrante de glaucoma, estos fármacos no están exentos de riesgos. Como se ha

mencionado previamente, no se encuentran aprobados en ficha técnica para su uso en cirugía filtrante de glaucoma. Además, se asocian a un aumento de complicaciones con relevancia clínica como desprendimientos coroideos, Seidel en la ampolla, maculopatía hipotónica, estrechamiento de cámara anterior, blebitis y endoftalmitis^(8,11). Con respecto a la toxicidad, especialmente el 5-FU es tóxico para el epitelio corneal y conjuntival⁽¹¹⁾. Otro aspecto negativo es que al tratarse de fármacos citotóxicos su manejo en el quirófano es complejo, deben desecharse en contenedores de residuos separados y la preparación requiere diluciones manuales, lo que puede llevar a errores en la concentración y dosificación final de la preparación. Por todo ello, es preciso investigar nuevas dianas terapéuticas y nuevas formulaciones para la administración de fármacos que ayuden a modular la fibrosis, con una formulación ad hoc, una posología y preparación sencilla y un buen perfil de seguridad y efectividad. En la actualidad son múltiples las dianas terapéuticas que se están investigando. Una de las dianas más investigadas ha sido el anti-factor de crecimiento vascular endotelial tipo A (anti-VEGF-A) como el bevacizumab, que ha llegado a evaluarse incluso en ensayos clínicos en humanos. Otras dianas más recientes incluyen análogos del VEGF-C para potenciar el desarrollo de vasos linfáticos, anticuerpos dirigidos frente a los fibroblastos, el ácido valproico

por su efecto inhibitorio de la deacetilasa de histonas y terapias génicas basadas en vectores de adenovirus o en ARN de interferencia para modificar la producción de proteínas de los fibroblastos⁽¹⁶⁾.

Para el desarrollo de estas nuevas terapias innovadoras es preciso un modelo experimental que permita evaluar tanto su efectividad como sus potenciales efectos adversos antes de ser trasladadas a humanos. El conejo ha sido una especie ampliamente utilizada con ese fin, mediante la realización de diversas cirugías filtrantes de glaucoma⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, pero que hayan sido intervenidos mediante BFD solo hay publicados en bases de datos indexadas (Pubmed y Scopus) siete trabajos⁽¹⁹⁻²⁵⁾, y un octavo publicado como un abstract del congreso ARVO de 2018 en un número especial de la revista *Investigative Ophthalmology & Visual Science*⁽²⁶⁾. El objetivo de esta revisión es recoger todos estos estudios para proponer los BFD como una opción a la hora de diseñar un estudio con un modelo animal *in vivo* para evaluar nuevas terapias para el control de la fibrosis en cirugía filtrante de glaucoma.

EL CONEJO COMO MODELO DE EXPERIMENTACIÓN EN CIRUGÍA FILTRANTE DE GLAUCOMA

Desde los primeros estudios con agentes quimioterápicos y antiproliferativos para la cirugía filtrante de glaucoma, se ha recurrido a modelos animales como herramientas fundamentales para valorar la eficacia y seguridad de las intervenciones, minimizando los riesgos en humanos. Los pioneros en el uso de anti-mitóticos fueron Heuer, Parrish y Gressel, del Bascom Palmer Eye Institute en Miami, quienes a principios de la década de 1980 desarrollaron un modelo experimental en mono (*Aotus trivirgatus*) para estudiar el efecto antifibrótico del 5-FU como adyuvante en trabeculectomía⁽⁹⁾. En dicho estudio, la administración subconjuntival de 5-FU tras la intervención quirúrgica permitió mantener la permeabilidad de la ampolla de filtración y reducir la PIO en 6 de 8 de los animales del grupo experimental, en contraste con los animales control, donde se observó una cicatrización completa del área de filtración. Aunque los primates no humanos presentan la mayor similitud anatómica y fisiológica con el ojo humano, su uso en investigación está actualmente muy restringido por razones bioéticas, legales y presupuestarias. Requieren instalaciones especializadas, seguimiento normativo estricto y una justificación ética reforzada, lo que ha llevado a su sustitución progresiva por modelos más accesibles como el conejo albino. El conejo se ha convertido así

en el modelo más empleado en cirugía filtrante, gracias a su tamaño ocular adecuado, que permite aplicar técnicas quirúrgicas similares a las humanas, y a su amplia trayectoria histórica en estudios de fibrosis subconjuntival, lo que ha generado un importante acervo de conocimiento histopatológico y metodológico⁽¹⁸⁾. Si bien su respuesta cicatricial es más rápida e intensa que en humanos, esto lo convierte en un modelo útil para detectar diferencias entre tratamientos antifibróticos, actuando como un entorno de fibrosis aumentada que permite discriminar el potencial antifibrótico de distintas formulaciones⁽¹⁷⁾. Entre sus limitaciones, cabe destacar la dificultad para inducir descensos sostenidos de la PIO, debido a diferencias anatómicas en el drenaje del humor acuoso y a que se parte de una presión basal más baja. Sin embargo, el estudio histológico permite valorar de forma precisa la extensión y organización del tejido cicatricial, lo que resulta especialmente útil en investigaciones centradas en el control de la fibrosis más que en la eficacia tensional directa. Comparado con otros modelos animales, el conejo ofrece ventajas sobre los roedores, cuyo pequeño tamaño ocular dificulta la ejecución de técnicas quirúrgicas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Aunque en ratones y ratas se pueden realizar estudios genéticos y moleculares con gran profundidad, su aplicación en cirugía filtrante es limitada debido a que el ojo es de pequeño tamaño, lo que dificulta la realización de cirugías de glaucoma y en lo que respecta a los implantes estos deben ser modificados, ya que por las dimensiones los implantes utilizados en humanos no se pueden colocar por razones de espacio⁽¹⁶⁾. También se han propuesto otros animales como posibles modelos, como sería el caso de perros o gatos, aunque su uso es más anecdótico. Una opción que valora el veterinario Williams en su revisión es el empleo de animales de compañía como perros, que presentan glaucoma con cierta frecuencia, para trasladar tratamientos empleados en ellos a los humanos⁽¹⁷⁾. Sin embargo, el uso de estos animales de compañía como animales de experimentación se aleja también de las condiciones controladas que se precisan, además de enfrentarse a problemas éticos a la hora de obtener ciertas muestras biológicas. En contraste, el conejo permite el uso de implantes humanos como el XEN63 o el PMS, lo que facilita la extrapolación de hallazgos. En conjunto, el modelo en conejo es una herramienta valiosa y viable para el estudio preclínico de nuevos agentes moduladores de la cicatrización subconjuntival. En la tabla II se resumen las diferentes ventajas y desven-

TABLA II. RESUMEN DE LAS VENTAJAS E INCONVENIENTES QUE PRESENTAN LOS MODELOS ANIMALES MÁS UTILIZADOS PARA EVALUAR TERAPIAS QUE CONTROLAN LA FIBROSIS EN CIRUGÍA FILTRANTE DE GLAUCOMA

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Primates no humanos	• Mayor similitud anatómica y fisiológica con el ojo humano • Resultados altamente extrapolables a la clínica	• Elevadas restricciones legales y morales. • Coste muy elevado. • Necesidad de instalaciones especializadas • Escasa disponibilidad
Conejo	• Tamaño ocular adecuado para reproducir técnicas quirúrgicas humanas. • Posibilidad de usar implantes como XEN63 • Amplia bibliografía previa. • Alta respuesta cicatricial. • Permite análisis histológicos fiables.	• PIO basal baja, dificultad de evaluar el descenso. • Anatomía de drenaje distinta a la humana. • Dificultad para conseguir descensos sostenidos de PIO.
Rata/ratón	• Permiten estudios genéticos y moleculares avanzados. • Disponibilidad de modelos modificados genéticamente. • Coste reducido. • Alta disponibilidad.	• Tamaño ocular pequeño: dificulta la cirugía filtrante y no se pueden usar implantes humanos. • Limitada aplicación a modelos quirúrgicos reales.

tajas que aporta cada uno de los animales que pueden ser empleados como modelos de experimentación en cirugía filtrante de glaucoma.

EL DISPOSITIVO XEN EN CONEJOS

El tipo de intervención quirúrgica al que se someten los animales es un aspecto de gran relevancia metodológica, ya que cada técnica filtrante de glaucoma modifica de forma distinta la fisiología ocular y la respuesta cicatricial subconjuntival. Uno de los antecedentes conceptuales del implante XEN fue el trabajo realizado por Yu et al., cuyo objetivo fue analizar el papel de la conjuntiva y, en particular, de los vasos linfáticos conjuntivales en el correcto funcionamiento de las ampollas de filtración⁽²⁷⁾. Para ello diseñaron un dispositivo de drenaje con características similares al XEN, aunque con diferencias en dimensiones y materiales. No obstante, compartía con este la filosofía de evitar la apertura quirúrgica de la conjuntiva, preservando en la medida de lo posible su arquitectura y funcionalidad fisiológica. En la literatura disponible, existe un estudio que estudió el comportamiento del XEN45 en conejos con y sin aplicación de MMC⁽²⁶⁾ y otros dos estudios que emplean el modelo de XEN en conejo con fines experimentales para evaluar estrategias antifibróticas, ambos utilizando el implante XEN45^(9,20), sin haber actualmente ningún trabajo publicado con el

modelo XEN63. Esta diferencia en el diámetro interno del implante (63µm frente a 45µm) tiene implicaciones hidrodinámicas relevantes, ya que una menor resistencia al flujo puede modificar la dinámica del humor acuoso y su capacidad hipotensora. Las características principales de estos estudios se presentan en la tabla III. El trabajo realizado por Shukla et al, empleó un abordaje ab externo, abriendo la conjuntiva y suturándola posteriormente, lo que implica una alteración sustancial del entorno conjuntival⁽¹⁹⁾. En su estudio se compararon tres grupos: uno tratado con MMC, otro con MMC combinada con un anticuerpo anti-colágeno tipo I, y un tercero tratado exclusivamente con dicho anticuerpo. Se evaluaron la PIO y los hallazgos histológicos, aunque no se realizó análisis morfológico in vivo de las ampollas. Esta limitación reduce la capacidad de correlacionar la evolución funcional de las ampollas con los hallazgos tisulares y dificulta el seguimiento dinámico del comportamiento de la ampolla. Además, no se observaron disminuciones de la PIO tras la intervención en ninguno de los grupos. En el segundo estudio, realizado por Lee et al., compararon la eficacia de la MMC convencional frente a una formulación de liberación prolongada⁽²⁰⁾. En este caso, se utilizó el abordaje ab interno, implantando el XEN45 sin apertura quirúrgica de la conjuntiva, aunque se generó previamente una ampolla mediante inyección de suero

TABLA III. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES ESTUDIOS PUBLICADOS EN LA LITERATURA QUE EMPLEAN EL DISPOSITIVO XEN EN CONEJO PARA EVALUAR DIFERENTES TERAPIAS PARA EL CONTROL DE LA FIBROSIS							
	DISPOSITIVO EMPLEADO	Nº (OJOS INTERVENIDOS)	FORMULACIÓN EVALUADA	DOSIS DE MMC	TIEMPO DE SEG.	VARIABLES ESTUDIADAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Nagar et al., 2018 ⁽²⁶⁾	XEN45 (ab interno)	10 (10)	MMC vs no MMC	10 µg (no específica concentración ni volumen)	20 sem.	PIO, morfología de la ampolla, OCT de segmento anterior, AHO con ICG.	Todas las ampollas del grupo sin MMC fracasaron en la semana 2 mientras que el grupo con MMC hubo un descenso del 30,5±1,7% en la semana 16.
Shukla et al., 2023 ⁽¹⁹⁾	XEN45 (ab externo)	7 (14)	Anticuerpo anti-colágeno I	50µL de 0,2 mg/ml inyectado intraop.	8 sem.	PIO, H&E, fibras de colágeno mediante birrefringencia, espectroscopia infrarroja.	No diferencias en PIO. Diferencias en las subpoblaciones de colágeno.
Lee et al., 2024 ⁽²⁰⁾	XEN45 (ab interno)	24 (20)	MMC de liberación prolongada en gel (MMC SR)	50µL de 0,2 mg/ml inyectado intraop.	30 sem.	PIO, OCT de segmento anterior, AHO con ICG.	Mediana de supervivencia de 1 semana en el grupo sin MMC vs 6.5 en MMC vs 30 MMC SR.
AHO con ICG= Flujo de humor acuoso con verde de indocianina, H&E= hematoxilina-eosina, IHO= inmunohistoquímica, intraop.= intraoperatorio, MMC= Mitomicina C, Nº = número de animales en el estudio, PIO = presión intraocular, seg. = seguimiento, sem. = semanas.							

salino balanceado para facilitar la formación del espacio subconjuntival y además utilizaron un inyector de 28G en vez del inyector de serie del XEN45 que es de 27G. A diferencia del estudio de Shukla, en este trabajo sí se evidenció un descenso significativo de la PIO en los grupos tratados con MMC, con una reducción máxima del 46,9% a las dos semanas en el grupo con MMC de liberación sostenida, y una reducción mantenida del 27,6% a las 20 semanas. En conjunto, estos estudios refuerzan la necesidad de adaptar el modelo quirúrgico a los objetivos experimentales concretos, y avalan el interés del uso del dispositivo XEN como plataforma fisiológicamente relevante para testar nuevas formulaciones antifibróticas.

EL DISPOSITIVO PRESERFLO® MICROSHUNT (PMS) EN CONEJOS

Otra de las técnicas incluidas dentro de los Bleb-forming devices es el PMS, que ha sido objeto de varios estudios experimentales y podría considerarse una alternativa viable para el desarrollo de modelos animales de cirugía filtrante. A diferencia del XEN, el PMS se implanta exclusivamente mediante abordaje ab externo, lo que requiere apertura y manipulación quirúrgica de la conjuntiva. Las características principales de estos estudios se presentan en la tabla III. En un estudio comparativo en conejos, Fujimoto et al. evaluaron la eficacia hipotensora del PMS frente a la TBC, observando que ambos procedimientos, tras la aplicación de MMC, produjeron descensos similares de la PIO y supervivencias comparables de la ampolla, aunque el implante PMS permitió una reducción significativa del tiempo quirúrgico⁽²³⁾. Con respecto al estudio del funcionamiento del PMS en conejos New Zealand sin emplear MMC, el grupo de van Mechelen publicó el seguimiento y estudio anatomopatológico de 15 conejos intervenidos unilateralmente mediante este dispositivo⁽²⁵⁾. A diferencia del estudio de Fujimoto, en este estudio todas las ampollas fracasaron antes del día 15 tras la intervención y no se mantuvo el descenso de la PIO. Este modelo ha sido también utilizado para investigar nuevas estrategias antifibróticas. En dos estudios realizados por el grupo de Seet & Yap et al., se evaluó la combinación de MMC a baja dosis con ácido valproico (VPA) administrado por inyecciones subconjuntivales repetidas, una formulación que no requería per se apertura quirúrgica de la conjuntiva^(21,22). En el primero de los estudios⁽²¹⁾ no se empleó MMC mientras que es un estudio posterior se comparó frente a MMC a dosis de 0,4 mg/ml y en combinación con dosis

TABLA IV. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES ESTUDIOS PUBLICADOS EN LA LITERATURA QUE EMPLEAN PRESERFLO MICOSHUNT EN CONEJO PARA EVALUAR DIFERENTES TERAPIAS PARA EL CONTROL DE LA FIBROSIS

	DISPOSITIVO EMPLEADO	Nº (OJOS INTERVENIDOS)	FORMULACIÓN EVALUADA	DOSIS DE MMC	TIEMPO DE SEG.	VARIABLES ESTUDIADAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Fujimoto et al., 2021 ⁽²³⁾	Preserflo	43 (43)	Comparación de Preserflo vs TBC	Esponjas de 0,4mg/ml, 3 mins.	12 sem.	PIO, morfología de la ampolla, IHQ (α -SMA, col. tipo I), concentración de MCP-1 e IL-6, sec. RNA.	Resultados similares entre ambos grupos. Tiempo quirúrgico menor en el grupo de Preserflo
Mechelen et al., 2022 ⁽²⁵⁾	Preserflo	15 (15)	Ninguna	NO.	40 días.	PIO, morfología de la ampolla, OCT de segmento anterior, H&E, IHQ (α -SMA, BrdU)	Todas las ampollas fracasaron en el día 15 postop. y no hubo descenso significativo de la PIO
Seet & Yap et al., 2022 ⁽²²⁾	Preserflo	15 (15)	Ácido Valproico	Esponjas de 0,1 o 0,4 mg/ml, 2 mins.	4 sem.	In vivo microscopía confocal, H&E, tricrómico de Masson, IHQ (col. tipo 1), sec. RNA, imagen multifotón	La terapia combinada mejoró la arquitectura tisular con un mantenimiento de la vasculatura
Yap & Seet et al., 2022 ⁽²¹⁾	Preserflo	9 (9)	Ácido Valproico	NO.	4 sem.	In vivo microscopía confocal, H&E, tricrómico de Masson, IHQ (col. tipo 1, FN), sec. RNA	Aumento de la supervivencia de las ampollas y col. tipo 1 y FN más finos y organizados
Mechelen et al., 2023 ⁽²⁴⁾	Preserflo	30 (30)	MMC en dos DDS en plato.	Esponjas de 0,4mg/ml, 3 mins.	90 días.	PIO, morfología de la ampolla, test de permeabilidad, H&E, tricrómico de Masson	No hubo diferencias en la supervivencia de las ampollas entre grupos

α -SMA= Actina de músculo liso α , BrdU= Bromodeoxiuridina col. = colágeno, FN= fibronectina, H&E= hematoxilina-eosina, IHQ= inmunohistoquímica, intraop.= intraoperatorio, MMC= Mitomina C, Nº = número de animales en el estudio, postop. = postoperatorio, PIO = presión intraocular, sec.= secuenciación, seg.= seguimiento, sem.= semanas.

más bajas de MMC a 0,2 mg/ml⁽²²⁾. Por ello, desde un punto de vista metodológico, este tratamiento podría haberse evaluado en un modelo basado en XEN con conjuntiva cerrada, lo que habría evitado alteraciones adicionales del lecho subconjuntival. En contraste, el trabajo de van Mechelen et al. empleó el modelo de PMS para testar dispositivos de liberación sostenida de MMC, implantados junto al tubo mediante abordaje quirúrgico abierto⁽²⁴⁾. En este caso, la colocación del espaciador requería acceso subconjuntival directo, lo que hace inviable su uso en modelos que no impliquen apertura conjuntival. Estas diferencias ponen de manifiesto que la elección del modelo quirúrgico debe responder a los requisitos específicos de cada intervención o formulación, y que los modelos basados en XEN ab interno, al mantener la integridad conjuntival, pueden ser especialmente útiles para testar terapias que no exijan manipulación tisular directa.

CONCLUSIÓN

Las cirugías que utilizan Bleb-forming devices son una opción válida para diseñar modelos experimentales basados en conejo que tengan como objetivo evaluar nuevas terapias que controlen la fibrosis de la ampolla de filtración. El utilizar los mismos dispositivos que ya están aprobados para la cirugía en humanos facilita la traslación de resultados, además de ser procedimientos, que, aunque deben adaptarse a la anatomía ocular del conejo, son bien conocidos por los cirujanos clínicos de glaucoma.

BIBLIOGRAFÍA

- Bou Ghanem GO, Wareham LK, Calkins DJ. Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments. *Prog Retin Eye Res.* 2024 May 1;100.
- Bourne RRA, Jonas JB, Friedman D, Nangia V, Bron A, Tappay I, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by glaucoma: A meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye (Basingstoke).* 2024 Aug 1;38(11):2036–46.
- European Glaucoma Society. Terminología y Pautas para el Glaucoma. 5th ed. Savona (Italy): Erredi Grafiche Editoriali Snc; 2020.
- Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015 Apr 4;385(9975):1295–304.
- Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Adeleke M, Vick-erstaff V, Ambler G, et al. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology.* 2023 Feb 1;130(2):139–51.
- Morales-Fernandez L, Garcia-Bardera J, Pérez-García P, Saenz-Frances F, Garcia-Saenz S, Martinez-de-la-Casa JM, et al. Trends in glaucoma surgery in a tertiary hospital in Spain: 2010–2022. *Eur J Ophthalmol.* 2025 May 29;35(3):938–46.
- European Glaucoma Society. A guide on Surgical Innovation for Glaucoma. 1st ed. Savona (Italy): Stamperia Artistica Nazionale SpA; 2023.
- Kavitha S, Usha Tejaswini S, Venkatesh R, Zebardast N. Wound modulation in glaucoma surgery: The role of anti-scarring agents. *Indian J Ophthalmol.* 2024 Mar 26;72(3):320–7.
- Gressel MG, Parrish RK, Folberg R. 5-Fluorouracil and Glaucoma Filtering Surgery: I. An Animal Model. *Ophthalmology.* 1984;49(1):378–83.
- Skuta GL, Parrish li RK. Wound Healing in Glaucoma Filtering Surgery. *Surv Ophthalmol.* 1987;32(3):149–70.
- Cabourne E, Clarke JCK, Schlottmann PG, Evans JR. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
- El Helwe H, Ingram Z, Neeson CE, Falah H, Trzcinski J, Lin JB, et al. Comparing Outcomes of 45 Xen Implantation Ab Interno With Closed Conjunctiva to Ab Externo With Open Conjunctiva Approaches. *J Glaucoma.* 2024 Feb 1;33(2):116–25.
- Martínez-de-la-Casa JM, Marcos-Parra MT, Millá-Griñó E, Laborda T, Giménez-Gómez R, Larrosa JM, et al. Effectiveness and safety of XEN63 in patients with primary-open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2024 Dec 1;14(1):4561.
- Bertolani Y, Rigo-Quera J, Sánchez-Vela L, Pujol-Carreras O, Amilburu M, Dou A, et al. Efficacy and Safety of Open-Conjunctiva Ab Externo 63 µm vs. 45 µm XEN® Gel Stent in Glaucoma Surgery: One-Year Follow-Up. *J Clin Med.* 2025 May 19;14(10):3545.
- García-Feijoo J, Battle JF, Aptel F, Lachkar Y, Riss I, Sadruddin O, et al. Pooled Analysis of Three MicroShunt Studies in Primary Open-Angle Glaucoma Evaluating Different Concentrations of Applied Mitomycin C. *Ophthalmol Ther.* 2025 Jul 1;
- van Mechelen RJS, Wolters JE, Bertens CJF, Webers CAB, van den Biggelaar FJHM, Gorgels TGMF, et al. Animal models and drug candidates for use in glaucoma filtration surgery: A systematic review. *Exp Eye Res.* 2022 Apr 1;217:108972.
- Williams DL. Animal models of scarring control. *Eye (Basingstoke).* 2020 Feb 1;34(2):263–70.
- Chong RS, Crowston JG, Wong TT. Experimental models of glaucoma filtration surgery. *Acta Ophthalmol.* 2021 Feb 1;99(1):9–15.
- Shukla AG, Milman T, Fertala J, Stepleski A, Fertala A. Scar formation in the presence of mitomycin C and the anti-fibrotic antibody in a rabbit model of glaucoma microsurgery: A pilot study. *Heliyon.* 2023 Apr 1;9(4).
- Lee SS, Nagar S, Rajagopalan L, Orilla W, Csaky KG, Almazan A, et al. Using a Novel, Subconjunctival, Sustained-Release Mitomycin C Formulation in a Rabbit Model of Filtration Surgery with Gel Stent Implantation. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2024 Jun 17;40(5):297–308.
- Yap ZL, Seet LF, Chu SWL, Toh LZ, Ibrahim FI, Wong TT. Effect of valproic acid on functional bleb morphology in a rabbit model of minimally invasive surgery. *British Journal of Ophthalmology.* 2022 Jul 1;106(7):1028–36.
- Seet LF, Yap ZL, Chu SWL, Toh L, Ibrahim FI, Teng X, et al. Effects of Valproic Acid and Mitomycin C Combination Therapy in a Rabbit Model of Minimally Invasive Glaucoma Surgery. *Transl Vis Sci Technol.* 2022 Jan 1;11(1).
- Fujimoto T, Nakashima KI, Watanabe-Kitamura F, Watanabe T, Nakamura K, Maki K, et al. Intraocular pressure-lowering effects of trabeculectomy versus microshunt insertion in rabbit eyes. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Aug 1;10(9).
- van Mechelen RJS, Wolters JEJ, Fredrich S, Bertens CJF, Gijbels MJJ, Schenning APHJ, et al. A Degradable Sustained-Release Drug Delivery System for Bleb-Forming Glaucoma Surgery. *Macromol Biosci.* 2023 Oct 1;23(10).
- van Mechelen RJS, Wolters JEJ, Herfs M, Bertens CJF, Gijbels M, Pinchuk L, et al. Wound Healing Response After Bleb-Forming Glaucoma Surgery With a SIBS Microshunt in Rabbits. *Transl Vis Sci Technol.* 2022 Aug 1;11(8).
- Nagar S, Almazan A, Rajagopalan L, Lee SS, Orilla W, Burke JA, et al. A Rabbit Model for Glaucoma Filtration Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(9):492–492.
- Yu DY, Morgan WH, Sun X, Su EN, Cringle SJ, Yu PK, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res.* 2009 Sep;28(5):303–28.