

5.5. Moduladores de la cicatrización: matriz de colágeno

Healing modulators: collagen matrix

M. Salvat Serra¹, I. Méndez Marín¹, R. Vergés Pujol², S. de la Riva Fernández², P. Romero Aroca³, R. Navarro Gil²

¹Oftalmólogo Adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus (Tarragona).

²Residente. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus (Tarragona).

³Director del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus (Tarragona).

Correspondencia:

Mercè Salvat Serra

E-mail: msalvatserra@gmail.com

El implante de Ologen® es una matriz porosa de colágeno porcino liofilizado biodegradable. Está compuesto en un 90% de colágeno y en un 10% de glucosaminoglicanos. Tiene forma de disco y mide 6-12 mm de radio y 1-2 mm de alto. Nosotros utilizamos el de 6 x 2 mm (Figura 1).

El control de la cicatrización de las ampollas filtrantes pasa por reducir la reepitelización, la contracción de la herida quirúrgica y la adherencia entre esclera, epiesclera y conjuntiva. El Ologen® se utiliza en la cirugía del glaucoma como modulador de la cicatrización; a diferencia de la MMC, no es un agente antifibrótico y, por tanto, su uso pretende reducir las complicaciones derivadas de este aspecto. Los fibroblastos que migran hacia la zona intervenida a partir del día 7 de la intervención quedan atrapados en la matriz porosa del implante, reduciendo la síntesis de colágeno y su contracción en la herida quirúrgica. Estudios realizados en conejos muestran que el implante de colágeno no evita la migración de los miofibroblastos, pero sí se aprecia que el colágeno neoformado adopta una disposición semejante a la de la conjuntiva bulbar normal¹.

Por otro lado, el Ologen® colocado en el espacio subconjuntival actúa como reservorio del humor acuoso y separa mecánicamente la conjuntiva y la epiesclera.



Figura 1. Diámetro y grosor del Ologen®.

Desde que en 1968 Cairns introdujo la trabeculectomía para la cirugía del glaucoma se han ido buscando diferentes sustancias moduladoras de la cicatrización y que eviten la formación de fibrosis. La más utilizada actualmente es la mitomicina C (MMC), introducida en los años 1990. Es un antimetabolito que inhibe la síntesis de DNA y de RNA celular, y la síntesis de colágeno de los fibroblastos. Se ha utilizado en diferentes concentraciones y tiempos de exposición escleral. Nosotros la utilizamos durante 2 minutos y a dosis de 0,2 mg/ml. El problema que presenta son sus conocidas complicaciones: hipotonía, fistulas de la ampolla, formación de cataratas, ampollas avasculares y adelgazamiento de la ampolla conjuntival con mayor probabilidad de blebitis y endoftalmitis.

Los motivos por los que hemos introducido el Ologen® como modulador de la cicatrización en lugar de la mitomicina C son su fácil manejo durante la cirugía, el hecho de ser biodegradable, la ausencia de rechazo y la escasa respuesta fisiológica debido a que está formado de colágeno, resistente, flexible y adaptable a los diferentes tejidos. Su efecto modulador ha sido demostrado en estudios realizados en conejos¹: ausencia de células inflamatorias tanto en la matriz de colágeno como en las zonas donde esta ya se ha degradado. Por otro lado, no se apreció un acúmulo excesivo de linfocitos y células plasmáticas, lo que conforma la ausencia de fenómenos de rechazo debido a su origen porcino.

En nuestro centro lo utilizamos tanto en las trabeculectomías como en las esclerectomías profundas no perforantes (EPNP). En las trabeculectomías colocamos el implante entero en el espacio entre el tapete escleral y la conjuntiva (Figura 2). Pretendemos, en primer lugar, controlar la salida de acuoso en el postoperatorio inmediato por la presión que el Ologen® ejerce sobre la esclera, reduciendo el riesgo de hipotonía grave y atalámia. En segundo lugar, buscamos el efecto modulador de la cicatrización a corto y medio plazo, en un intento de reducir la adherencia entre esclera y conjuntiva, y la formación de ampollas encapsuladas.

En las EPNP dividimos el Ologen® en dos semilunas (Figura 3). La más pequeña la colocamos en el lecho escleral, debajo del tapete superficial. En estos casos evitamos tener que poner implantes no reabsorbibles en el lecho escleral, como son el T-Flux y el Esnoper. En ningún caso hemos tenido problemas para suturar el tapete escleral, ya que la hidratación del Ologen®

permite una buena manipulación y compresión. La segunda mitad la colocamos sobre el tapete escleral superficial, buscando el mismo efecto que en las trabeculectomías (Figura 4).

Tanuj *et al.*² lo utilizaban partido en las trabeculectomías, subconjuntival y subescleral, pero nosotros reservamos esta técnica para los pacientes en quienes realizamos EPNP.

Nuestra experiencia con el Ologen® comenzó hace 3 años y 6 meses, implantándolo en todos los casos de trabeculectomías y en la cirugía no perforante cuando la conjuntiva muestra signos de riesgo de cicatrización por tratamientos tópicos prolongados. En los casos de bajo riesgo, optamos por EPNP con implante en el lecho escleral tipo T-Flux.

Hemos realizado 66 cirugías con este implante, 40 trabeculectomías y 26 EPNP. Se asoció facoemulsificación de cristalino en 10 trabeculectomías y en 5 EPNP. No hemos asociado MMC en ninguno de estos procesos. En ninguno de los casos hemos modificado nuestra técnica quirúrgica: el colgajo conjuntival



Figura 3. Ologen® partido para EPNP.



Figura 2. Implante de Ologen® en las trabeculectomías.

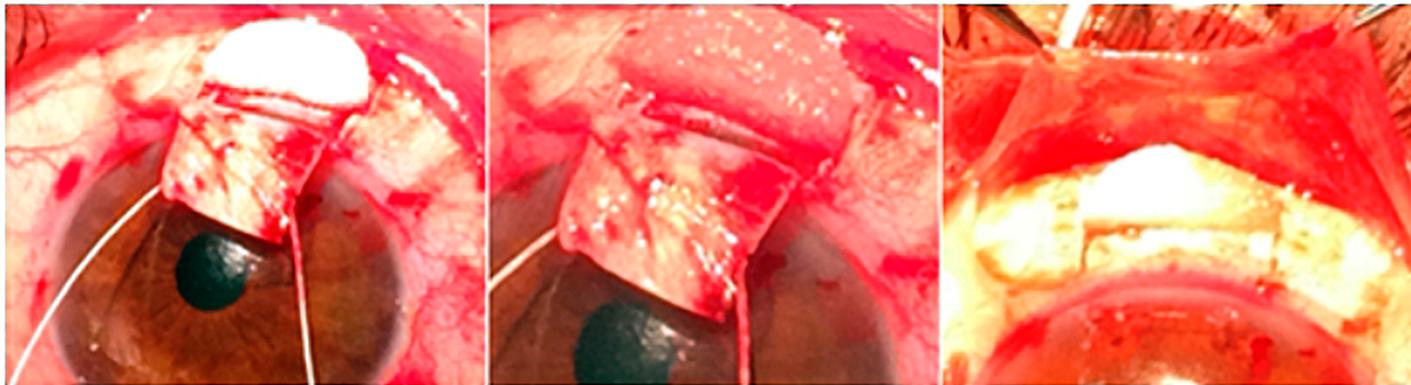


Figura 4. Implante de Ologen en las EPNP.

lo realizamos con base en el fórmix y suturamos al limbo con nailon 10/0, el tapete escleral es de 4 x 4 mm en las trabeculectomías y de 5 x 4 mm en las EPNP, y siempre suturamos las esquinas del tapete con nailon 10/0.

Nuestros casos correspondieron a 45 glaucomas crónicos de ángulo abierto, 7 glaucomas crónicos de ángulo cerrado, 12 glaucomas pseudoexfoliativos, uno inflamatorio y uno secundario a cirugía de retina. La distribución por sexos fue de 28 hombres y 38 mujeres.

Hemos podido realizar un seguimiento mínimo de 1 año en 50 pacientes. De estos, sólo ocho precisaron tratamiento farmacológico posterior a la cirugía por mal control de la presión intraocular (PIO >21 mmHg). El 62,5% de los pacientes eran tratados con tres fármacos antes de la cirugía, y al cabo de 1 año el 84% de los pacientes no llevaba tratamiento.

No hemos observado complicaciones peroperatorias ni postoperatorias debido al uso del implante. Una de las complicaciones más referidas con el uso del Ologen® es la hipotonía y atalámia en el postoperatorio inmediato. Nosotros no hemos observado una mayor incidencia en comparación con las EPNP que no llevaban Ologen®, probablemente, el implante de colágeno regula la salida de acuoso al ocupar el espacio subconjuntival. Tampoco hemos observado un mayor número de Seidel conjuntival e hipema; esto puede deberse a que no hemos modificado nuestra técnica quirúrgica. El fabricante recomienda colocar sólo una sutura apical en el tapete escleral, y esto podría explicar que algunos autores hayan observado una mayor entrada de sangre en la cámara anterior en los primeros días del postoperatorio³. Un aspecto que nos ha llamado la atención es que el aumento de la vascularización

y la hiperemia de la ampolla conjuntival observados entre la tercera y la cuarta semanas no ha conducido en ningún caso a la formación de ampollas encapsuladas.

El comportamiento del Ologen® a lo largo del tiempo es difícil de interpretar. En el primer día se visualiza fácilmente en el espacio subconjuntival rodeado de fluido. Podemos apreciar el aumento de la hiperemia de la ampolla entre los 12 y 20 días. A partir del primer mes se observa que la vascularización disminuye, y la ampolla y el fluido van quedando localizados alrededor del implante, que podemos reconocer por su aspecto blanco-amarillento (Figura 5 y Figura 6).

La literatura refiere que la vida media del Ologen® es de entre 90 y 180 días, pero nosotros hemos encontrado el implante en algunos pacientes 2 años después de la intervención quirúrgica e incluso más tiempo (Figura 7).

Las imágenes con tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (SD-OCT) nos permiten apreciar el implante (Figura 8) y el comportamiento diferente del fluido por la presencia de Ologen® subconjuntival. Podemos observar cómo el humor acuoso queda atrapado en el implante, formando pequeños microquistes de acuoso (Figura 9). En casos de larga evolución, vemos el aspecto esponjoso de la ampolla (Figura 10 y Figura 11); no sabemos si se debe a la modulación ejercida por el colágeno que da lugar a este tipo de cicatrización, o si son restos del implante. No tenemos imágenes anatopatológicas que nos permitan explicar estos hallazgos.

Hay diversos artículos en la literatura que comparan la MMC y el implante de Ologen® en relación a su eficacia para reducir la PIO postoperatoria. Recientemente, He *et al.*⁴ han realizado un metaanálisis de la literatura comparando las trabeculecto-

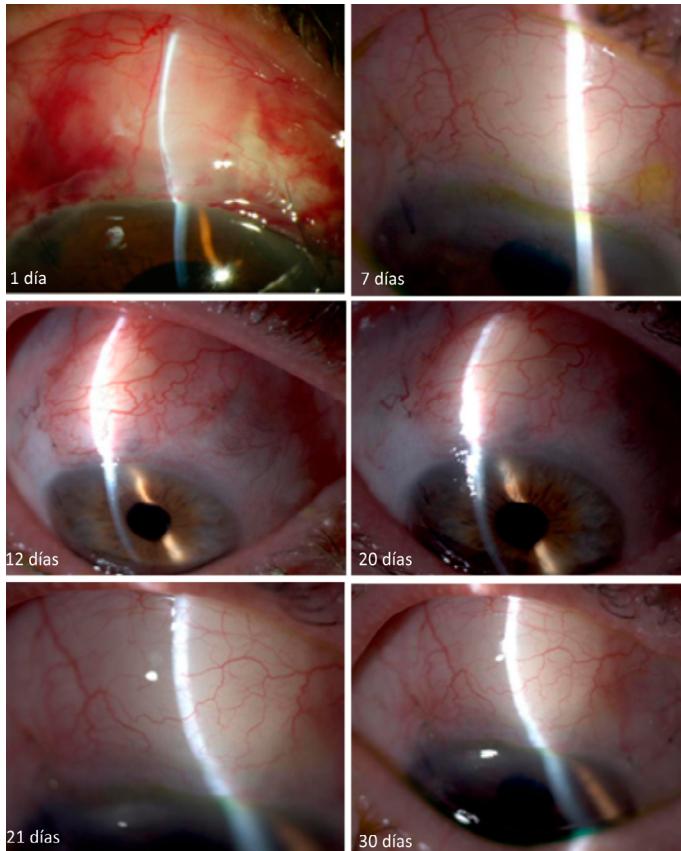


Figura 5. Implantes de Ologen a 1 día (cortesía de la Dra. Canut), 7 días, 12 días, 20 días, 21 días y 30 días.

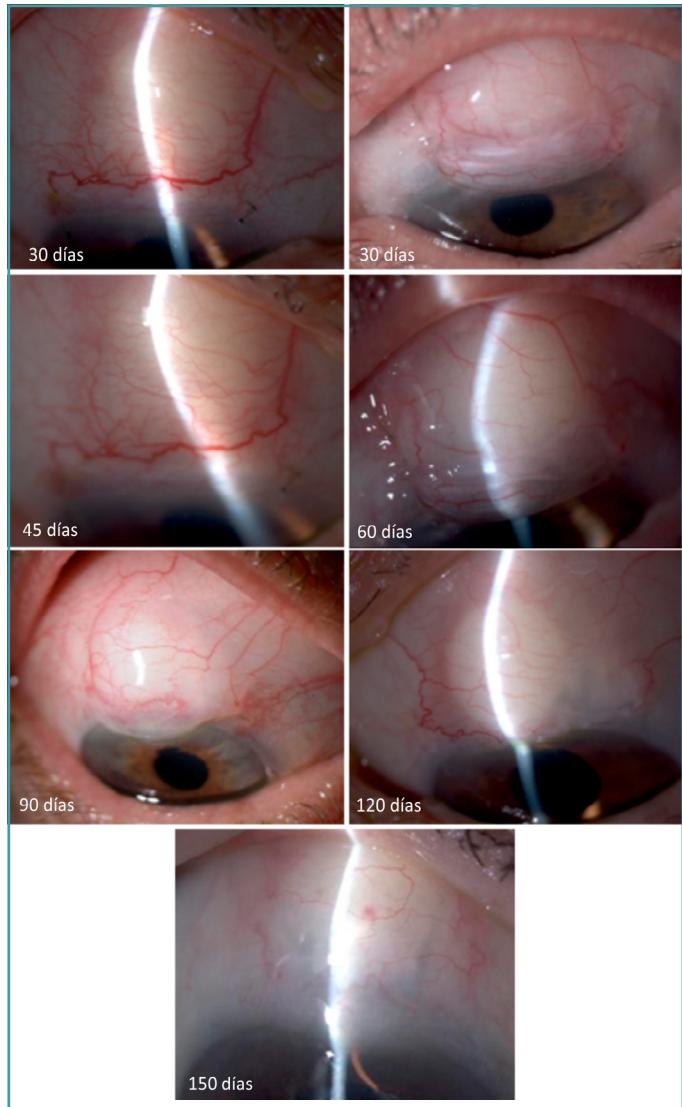


Figura 6. Implantes de Ologen a 30 días, 45 días, 60 días, 90 días, 120 días y 150 días.

mías con Ologen® o con MMC. Han analizado siete estudios aleatorizados con un total de 227 ojos. La disminución de la PIO postoperatoria, la reducción en el número de fármacos tras la intervención, la tasa de éxito y la tolerabilidad de ambos son muy parecidas. El estudio más largo incluye 2 años de seguimiento.

Algunos autores también concluyen que el Ologen® es inferior a la MMC en la reducción de la PIO postoperatoria⁵, aunque también encuentran más ampollas avasculares con la MMC⁶.

Shaarawy *et al.*⁷ concluyeron que asociar Ologen® a la EPNP en comparación con la EPNP sola tenía una mayor tasa de éxito a los 2 años y con menos medicación postoperatoria.

Bissig *et al.*⁸ evaluaron la tasa de éxito y las complicaciones a 10 años de 105 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados mediante EPNP asociada a implante de colá-

geno. Hallaron una PIO ≤ 21 mmHg en un 47,7% de pacientes sin medicación, y llegaba al 89% con medicación. Un 59,8% precisaron goniopunción, 25 pacientes precisaron 5-fluorouracilo (5-FU) postoperatorio y cinco precisaron *needling*. Concluyen que la EPNP con implante de colágeno es eficaz para el control de la PIO a los 10 años y con pocas complicaciones postoperatorias.

También se ha utilizado como taponador en extrusiones de tubos de válvulas de drenaje⁹, como modulador de la cicatri-

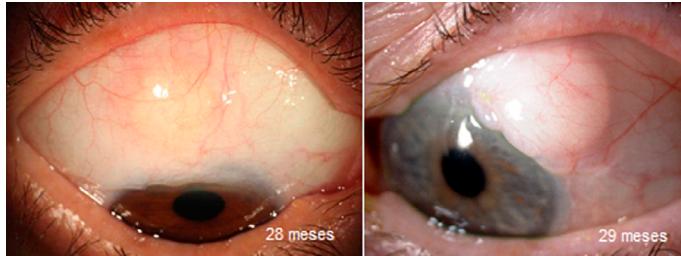


Figura 7. Implante de Ologen® a 28 meses (cortesía de la Dra. Canut) y 29 meses.

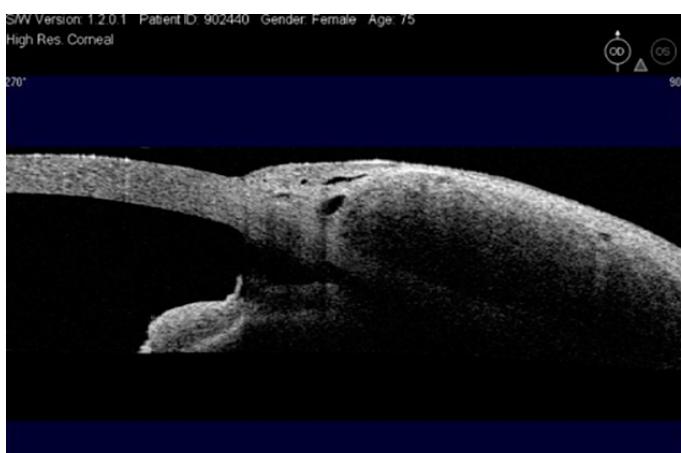


Figura 8. OCT del Ologen® y la ampolla conjuntival (cortesía de la Dra. Canut).

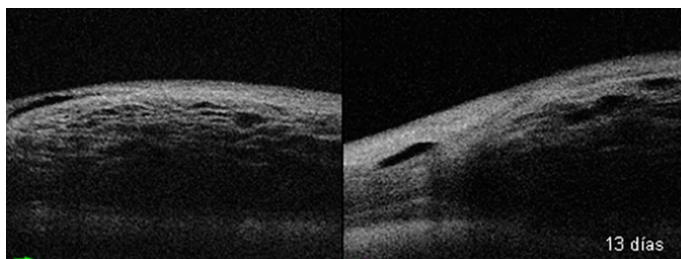


Figura 9. OCT del Ologen® y la ampolla conjuntival en una trabeculectomía de 13 días de evolución.

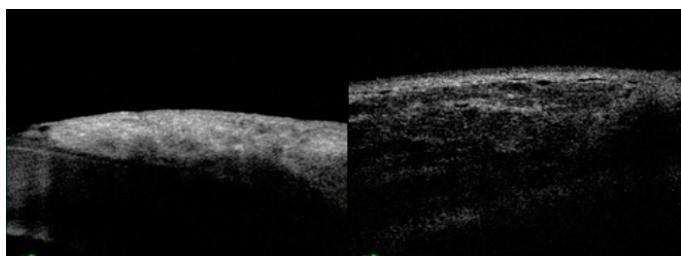


Figura 10. OCT del Ologen® en una trabeculectomía de larga evolución.

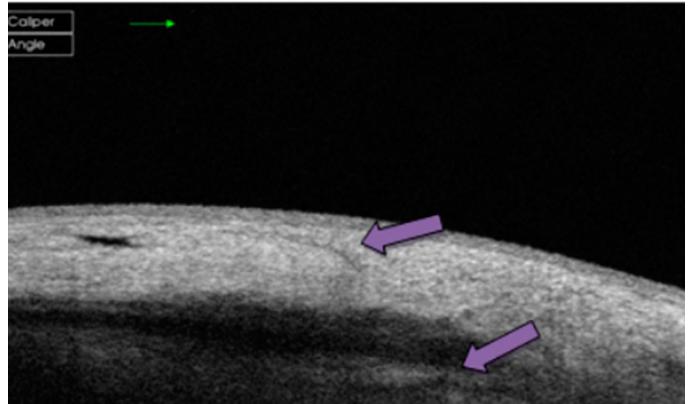


Figura 11. Ologen® intraescleral y subconjuntival en una EPNP de 30 días de evolución.

zación después de la exéresis de una ampolla encapsulada¹⁰ y en un caso de hipotonía¹¹, aunque no es su indicación principal. Se ha descrito su uso en un caso de síndrome de Axenfeld-Rieger, con buenos resultados de control de la PIO al año¹².

En nuestra experiencia, el uso del Ologen® es una técnica sencilla en la cirugía del glaucoma que ayuda al éxito de ésta al prevenir las complicaciones derivadas de la cicatrización de la ampolla y con buen control de la PIO.

Tips

- ✓ Ologen® subconjuntival en trabeculectomía.
- ✓ Ologen® partido, subconjuntival y subescleral, en EPNP.
- ✓ Técnica sencilla, sin complicaciones.
- ✓ Buen control de la PIO.

Bibliografía

1. Hsu WC, Spilker MH, Yannas IV, Rubin PAD. Inhibition of conjunctival scarring and contraction by a porous collagen-glycosaminoglycan implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(9):2404-11.
2. Tanuj D, Amit S, Saptarshi M, Meenakshi G. Combined subconjunctival and subscleral ologen implant insertion in trabeculectomy. *Eye (Lond)*. 2013;27(7):889.
3. Senthil S, Rao HL, Babu JG, Mandal AK, Garudadri CS. Comparison of outcomes of trabeculectomy with mitomycin C vs. Ologen implant in primary glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2001;59(7):338-42.
4. He M, Wang W, Zhang X, Huang W. Ologen implant versus mitomycin C for trabeculectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85782.

5. Rosentreter A, Gaki S, Cursiefen C, Dietlein TS. Trabeculectomy using mitomycin C versus an atelocollagen implant: clinical results of a randomized trial and histopathologic findings. *Ophthalmologica*. 2014;231(3):133-40.
6. Rosentreter A, Schild AM, Jordan JF, Kriegstein GK, Dietlein TS. A prospective randomised trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an Ologen implant in open angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2010;24(9):1449-57.
7. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)*. 2005;19(3):298-302.
8. Bissig A, Rivier D, Zaninetti M, Shaarawy T, Mermoud A, Roy S. Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *J Glaucoma*. 2008;17(8):680-6.
9. Rosentreter A, Schild AM, Dinslage S, Dietlein TS. Biodegradable implant for tissue repair after glaucoma drainage device surgery. *J Glaucoma*. 2012;21(2):76-8.
10. Rosentreter A, Mellein AC, Konen WW, Dietlein TS. Capsule excision and Ologen implantation for revision after glaucoma drainage device surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(9):1319-24.
11. Dietlein TS, Lappas A, Rosentreter A. Secondary subconjunctival implantation of a biodegradable collagen-glycosaminoglycan matrix to treat ocular hypotony following trabeculectomy with mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(8):985-8.
12. Radhakrishnan OK, Pahuja K, Patel K, Chandna S. OLOGEN® implant in the management of glaucoma in an unusual case of Axenfeld-Rieger syndrome. *Oman J Ophthalmol*. 2014;7(2):90-2.