

Fisiología trabecular y glaucoma de ángulo abierto

Trabecular physiology and open angle glaucoma

Dr. Yoanner Martín Perera,^I Dr. Ibraín Piloto Díaz,^{II} Dr. Germán Álvarez Cisneros,^{II} Dr. Francisco Fumero González,^{II} Dra. Darlen Rodríguez Rivero,^{II} Dra. Lizet Sánchez Acosta^{II}

^IHospital "Enrique Cabrera", La Habana, Cuba.

^{II} Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El glaucoma constituye una de las enfermedades oculares más frecuentes en el mundo. Su etiología es variada, pero el problema radica generalmente en la evacuación del humor acuoso a nivel de la red trabecular y del canal de Schlemm. Se realizó una revisión bibliográfica sobre los principales mecanismos envueltos en la función trabecular: capacidad fagocítica de las células trabeculares, regulación de la composición de la matriz extracelular, contracción-relajación de las células trabeculares y los cambios en su volumen y forma. Un mayor conocimiento de la fisiología trabecular y su relación con la fisiopatología del glaucoma permitirá un mejor manejo de la enfermedad, así como el desarrollo de nuevos fármacos que tengan como diana la vía trabecular de manera selectiva y que permitan evitar los efectos secundarios relacionados con el empleo de medicamentos poco específicos.

Palabras clave: glaucoma, fisiología trabecular, fisiopatología.

ABSTRACT

Glaucoma is one of the most common eye diseases worldwide, but usually the problem lies in the evacuation of aqueous humor at the trabecular meshwork and Schlemm's canal. A literature review was made about the main mechanisms involved in the trabecular function: the phagocytic capacity of trabecular cells, the regulation of the extracellular matrix composition, the contraction-relaxation of trabecular cells and the changes in their volume and shape. A better understanding of the trabecular physiology and the pathophysiology of glaucoma will allow better disease management and development of new drugs that have as their target the trabecular pathway in a selective way and that avoid the side effects associated with the use of nonspecific drugs.

Key words: glaucoma, trabecular physiology, pathophysiology.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo, solo superado por la catarata. La Organización Mundial de la Salud estima que existen en el mundo alrededor de 100 millones de personas con sospecha de glaucoma, 70 millones padecen la enfermedad y de estas, cerca de 3 millones están ciegas bilateralmente. Se calcula una prevalencia de 1,5 a 2 % en personas mayores de 40 años de edad y va en aumento hasta 4 % en mayores de 70 años, estas cifras varían según la región geográfica.¹⁻³

En nuestro país, el glaucoma constituye la primera causa de ceguera. Su repercusión económica y social es enorme, por lo que hoy representa un problema médico priorizado a escala nacional.¹

La enfermedad incluye una gran variedad de formas clínicas, aunque generalmente se clasifican en dos grandes grupos: glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado. En ambos casos, el problema inicial está relacionado con una disminución en el drenaje del humor acuoso (HA) que produce un aumento de la presión intraocular (PIO) hasta valores nocivos para la células ganglionares de la retina.⁴

El glaucoma primario de ángulo abierto es una neuropatía óptica crónica, progresiva y multifactorial. Presenta un patrón de daño característico del nervio óptico y del campo visual, donde la PIO es considerada el principal factor de riesgo. Habitualmente es de comienzo lento y con una frecuente evolución asimétrica.⁵

Se conoce que el problema en la evacuación del HA se encuentra a nivel de la red trabecular y el canal de Schlemm, cabe esperar que estas estructuras sean la diana principal de los tratamientos farmacológicos. Sorprendentemente, la mayoría de los fármacos que se han utilizado, o que se utilizan en la actualidad, ejercen sus efectos sobre la producción del HA, el músculo ciliar o la vía úveoescleral y prácticamente ninguno presenta efectos específicos sobre la vía trabecular.⁶

Este hecho es atribuible, en gran parte, al desconocimiento de la función de la red trabecular. Esto constituyó el motivo para realizar esta revisión, con el objetivo de describir los principales mecanismos reguladores del flujo a través del trabéculo involucrados en la aparición del glaucoma de ángulo abierto.

DESARROLLO

El humor acuoso es un fluido incoloro, de baja viscosidad, que proviene de un filtrado del plasma. Su volumen determina la PIO adecuada para una correcta función visual. Por otro lado, el HA suministra los nutrientes necesarios a las estructuras avasculares que están en contacto con él: la córnea, el vítreo y el cristalino.⁷

Producción y vías de salida del humor acuoso

El humor acuoso se forma a nivel del cuerpo ciliar, tejido que se encuentra altamente vascularizado. Los capilares del estroma ciliar son fenestrados, lo cual permite un rápido intercambio de solutos entre la sangre y el estroma ciliar. El epitelio pigmentario constituye la primera barrera celular para el transporte de solutos y agua a partir del estroma. El paso de sustancias entre el epitelio pigmentario y el epitelio no pigmentado se produce a través de uniones estrechas intracelulares. Ambos epitelios son responsables de la composición del HA, pero es el no pigmentado el que finalmente, mediante un proceso de secreción activa de solutos, genera el acuoso que es secretado a la cámara posterior. Las uniones estrechas entre las células del epitelio ciliar eliminan la presencia de macromoléculas en el HA y forman la barrera hemato-acuosa, así se evita la difusión simple de sustancias desde el estroma a la cámara posterior. En la formación del HA intervienen tres mecanismos: difusión, ultrafiltración y transporte activo, este último es el más importante.

El humor acuoso abandona el ojo principalmente mediante la vía convencional, a través de las diferentes capas que constituyen la red trabecular: úveoescleral, corneoescleral y cribiforme, hasta entrar en el canal de Schlemm. Desde aquí, el HA entra en los canales colectores que drenan hacia las venas intraesclerales y episclerales. Esta vía contribuye aproximadamente al 80 a 90 % de la evacuación del acuoso.^{7,8}

El humor acuoso en su paso hacia el canal de Schlemm, atraviesa la pared interna del endotelio del canal por dos rutas diferentes: la vía intercelular y la transcelular. En la vía intercelular, el humor acuoso fluye a través de los estrechos espacios intercelulares de las células endoteliales que conforman la pared interna del canal de Schlemm. En la vía transcelular se producen invaginaciones y poros en las células endoteliales que facilitan el drenaje mediante vacuolas gigantes. Estas estructuras son dependientes de la PIO y el flujo de salida aumenta linealmente con su incremento.

La segunda vía de evacuación es la ruta úveoescleral que facilita aproximadamente entre el 10 y 20 % de la salida del HA; sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que en adultos jóvenes esta vía es capaz de eliminar entre un 25 y 57 %, valor que le proporciona un mayor protagonismo en el mantenimiento de la presión intraocular. La falta de una barrera epitelial entre la cámara anterior y el músculo ciliar hace posible que el HA penetre en el cuerpo ciliar desde el ángulo iridocorneal. El líquido fluye libremente entre los haces musculares, entra en el espacio supracoroideo

y supraciliar hasta alcanzar la esclera, esta vía es relativamente insensible a la presión intraocular.^{8,9}

El coeficiente de salida normal es de 0,1 a 0,4 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$ y se encuentra disminuido con el aumento de la edad y en el glaucoma. Estos valores pueden sufrir variación debido a cambios de temperatura, en la concentración de oxígeno en la sangre y el uso de medicamentos. Otro factor que modifica la dinámica del HA es el cambio de postura. Se ha demostrado que la PIO de un paciente en decúbito o sentado, es mayor que cuando esta se registra con el paciente de pie, situación que ocurre por aumento o disminución de la presión venosa episcleral.⁹⁻¹²

Anatomía de la red trabecular

La red trabecular es un tejido de carácter esponjoso, localizado en el ángulo iridocorneal y cuya función es drenar el HA desde la cámara anterior hasta la circulación venosa. Está delimitada anteriormente por la línea de Schwalbe, posteriormente por el espolón escleral y lateralmente por el canal de Schlemm. La red trabecular está formada por una serie de láminas paralelas de tejido conectivo, delgadas y planas, colocadas radialmente y se encuentran recubiertas de células endoteliales. Esta consta de 3 partes diferenciadas: el trabéculo uveal que es la más interna, el trabéculo corneoescleral y el trabéculo yuxtacanalicular o cribiforme, este último en contacto con la cara interna del canal de Schlemm.

El trabéculo uveal limita posteriormente con el cuerpo ciliar y la raíz del iris. Está formado por laminillas de tejido conectivo recubiertas de células endoteliales y estructuradas formando una red tridimensional. Los espacios intertrabeculares son relativamente grandes en esta parte del trabéculo, esto permite una baja resistencia al paso del humor acuoso.

El trabéculo corneoescleral también se encuentra formado por láminas recubiertas de células endoteliales, pero a diferencia del trabéculo uveal, en el que las láminas tienden a estar orientadas radialmente, en el trabéculo corneoescleral se disponen siguiendo un patrón de distribución circunferencial. El núcleo de estas láminas es rico en glicoproteínas, ácido hialurónico, colágeno y fibras elásticas.

El trabéculo cribiforme o yuxtacanalicular es la porción más externa del tejido trabecular, situado entre el trabéculo corneoescleral y el canal de Schlemm. Contiene células alargadas, ordenadas en capas dispersas dentro de una matriz extracelular y está formada por fibras elásticas y de colágeno. A diferencia de otras partes del trabéculo, la yuxtacanalicular no se organiza en láminas de tejido. La estructura morfológica del trabéculo cribiforme hace que la resistencia al paso de fluido sea máxima en esta capa debido a que el acuoso atraviesa esta zona por pequeños conductos de aproximadamente 1,5 mm.

El canal de Schlemm está situado en la porción más externa del ángulo iridocorneal y lo recorre de manera circular. Su pared interna está cubierta por células endoteliales con forma de huso que contienen invaginaciones, y la pared externa por células aplanadas lisas que contiene las aberturas de los canales colectores. A esta estructura llega el HA procedente de la red trabecular y finalmente se evacúa hacia los canales colectores y las venas episclerales.⁷⁻¹⁰

El trabéculo yuxtacanalicular es la estructura de la red trabecular que mayor resistencia ofrece a la salida del HA, su estado anatómico y funcional constituye uno de los principales factores reguladores de la presión intraocular. Se piensa que una de las causas del glaucoma crónico de ángulo abierto es una incapacidad de esta porción trabecular para permitir el paso de sustancias desde la cámara anterior, hacia el canal de Schlemm. Algunos efectos del envejecimiento como la pérdida de las células trabeculares, el engrosamiento de sus membranas basales, la compactación y ensanchamiento de las lamelas de la trama uveal y corneoescleral, el cierre de los espacios trabeculares por material de desecho acumulado, así como cambios de la matriz extracelular, pudieran ser los causantes de la falla fisiológica de este aparato de filtración en el glaucoma.¹³

Hasta hace unos pocos años, este tejido era considerado un mero filtro pasivo del HA sin ninguna participación en la regulación de su evacuación. Sin embargo, investigaciones realizadas en los últimos años han mostrado que la red trabecular modula de manera activa el flujo de salida del HA hacia el canal de Schlemm, permite de esta forma mantener la PIO dentro de valores normales.¹⁴

Son varios los mecanismos que se han estudiado como responsables de la regulación de la función trabecular. Entre estos se puede citar: la capacidad fagocítica de las células trabeculares, la contracción/relajación del tejido trabecular, la regulación del volumen celular y de la composición de la matriz extracelular.^{14,15}

Capacidad fagocítica de las células trabeculares

Numerosas partículas que se desprenden de las estructuras del segmento anterior que flotan en el HA son retenidas a su paso por la malla trabecular y obstruyen sus poros. Las células trabeculares son capaces de fagocitar estas sustancias al actuar de forma simultánea, con células reticuloendoteliales presentes en la matriz extracelular. Estas últimas con una alta capacidad para englobar y degradar detritus celulares, de esta forma impiden que se ocluya totalmente el trabéculo.

Esta función es fundamental para el mantenimiento del drenaje del humor acuoso. En algunos casos como en el glaucoma pseudoexfoliativo, una proteína fibrilar se desprende principalmente de la cápsula del cristalino, iris y epitelio ciliar no pigmentado, se acumula en la red trabecular al superar la capacidad fagocítica de las células trabeculares e impide finalmente la salida del HA con la consecuente elevación de la PIO. Algo similar ocurre en el glaucoma pigmentario, donde la malla trabecular es taponada por pigmentos y en pacientes con hemorragias intraoculares, los hematíes o sus membranas pueden llegar a obstruir la malla trabecular.¹⁴⁻¹⁷

En ocasiones los trastornos en el filtrado trabecular están asociados al empleo de medicamentos (glucocorticoides). Estos inhiben la degradación del material de la matriz extracelular, alteran el metabolismo de los mucopolisacaridos y conducen a la acumulación de hialuronato y otras proteínas en la malla trabecular. Los esteroides disminuyen además la capacidad fagocítica de las células trabeculares.²

Regulación de la composición de la matriz extracelular

Las células trabeculares regulan la matriz extracelular mediante el equilibrio que establecen entre la producción de diferentes componentes de la matriz (colágeno, elastina, laminina, fibronectina y heparanproteoglicanos, entre otros) y la secreción de

diferentes enzimas (metaloproteinasas) que degradan estas proteínas. El balance entre estos dos procesos permite una matriz extracelular cuya composición es ideal para el filtrado del humor acuoso. Cuando la relación entre ambos procesos bioquímicos se rompe, la matriz cambia su viscosidad y provoca un incremento de la resistencia al drenaje en la malla trabecular que origina la elevación de la PIO. Esto suele ocurrir en el glaucoma inducido por esteroides, cuyo mecanismo exacto aún no está claro, pero se conoce que la elevación de la PIO es consecuencia de la acumulación en el espacio trabecular de glucosaminoglicanos, elastina, fibronectina y de una proteína de respuesta de la malla trabecular inducida por esteroides (TIGR), esta última capaz de ocluir mecánicamente el trabéculo.

La isoforma TGF- β se encuentra elevada en el HA en pacientes glaucomatosos, su acción a nivel de la red trabecular produce efectos similares a los esteroides. Además induce un fenotipo fibroblástico en las células trabeculares y disminuye su capacidad proliferativa, esto puede contribuir a la aparición de glaucoma de ángulo abierto.^{2,14,18}

Contracción/relajación de las células trabeculares

La capacidad contráctil de las células trabeculares juega un papel importante en la regulación del paso del HA a través de la red trabecular. La presencia de endotelina, bradikinina, ATP, prostaglandinas E2, serotonina, adenosina en el HA, secretadas por los tejidos de la cámara anterior (epitelios ciliar, iris, endotelio de la córnea, células trabeculares) se unen a receptores de membrana de las células del trabéculo. Estos mediadores químicos activan la vía de la Rho/Rho-kinasa. La activación de esta vía metabólica se encuentra muy relacionada a la elevación del calcio (Ca) intracelular, mediada por la calmodulina, la cadena ligera de la miosina es fosforilada y se produce contracción celular mediante la polimerización de la actina y la formación de adhesiones focales, así disminuye el drenaje a través de la malla trabecular. Otro mecanismo involucrado en la disminución del drenaje es mediado por el ATP, al activar diferentes receptores purinérgicos (P2Y1, P2Y2, P2Y4) que aumentan bruscamente el Ca intracelular y provocan la contracción de las células trabeculares.^{14,19,20}

El canal de potasio dependiente de calcio (BKCa) constituye un mecanismo involucrado en procesos de relajación en diferentes tejidos, mediante el control del grado de despolarización e hiperpolarización de la membrana plasmática. Este canal incrementa su actividad con la despolarización de la membrana o los incrementos en el Ca intracelular para de esta forma amortiguar los estímulos excitatorios. A nivel de la red trabecular, la contracción del tejido, incrementos de Ca, el óxido nítrico y el GMPc intracelular, inducen la activación del canal de BKCa y producen relajación del tejido trabecular y un aumento en la facilidad de salida de acuoso hacia el canal de Schlemm.^{14,20}

Existen trabajos en los que se ha observado que la bradikinina, tras un incremento del Ca intracelular, provoca un aumento en la contracción de las células trabeculares, además de activar el BKCa probablemente como mecanismo compensatorio para retornar el potencial de membrana a los valores originales y regular así el grado de contracción del tejido.²¹

Cambios en el volumen y forma de las células trabeculares

El volumen de las células trabeculares constituye otro factor clave en la regulación del paso del HA a través de la red trabecular. Aumentos en el volumen celular reducen el

flujo de evacuación, mientras que la disminución en su volumen produce el efecto contrario.

El volumen de las células está altamente regulado para que éstas funcionen correctamente y para ello, todas las células poseen mecanismos de regulación que varían según el tipo celular, pero que en general incluyen la activación de canales iónicos, bombas y transportadores de membrana (canal de Cl^- , BKCa , transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$). Estos son modulados por estímulos tan diversos como el Ca intracelular, el óxido nítrico, los cannabinoides, concentraciones de ATP y AMPc, receptores purinérgicos, tensión de la membrana y el aumento de volumen celular.^{14,19,20,22,23}

El flujo de iones a través de la membrana acompañado de un movimiento pasivo de agua permite a las células modular su volumen. La disminución del volumen celular que se desencadena tras un aumento del excesivo del tamaño de estas es mediada por la activación de corrientes de Cl^- y K^+ . El aumento en la actividad del canal BKCa provoca una disminución del volumen celular incrementando la facilidad de evacuación de la red trabecular, por el contrario, el bloqueo de este canal produce disminución del filtrado trabecular.^{19,20}

También se ha demostrado la participación del ATP en la regulación del volumen celular. El aumento del tamaño de las células trabeculares estimula la liberación de ATP, la elevación sus concentraciones extracelular activa los receptores purinérgicos que modulan los canales de K mediados por el BKCa , así disminuye así el volumen celular para aumentar la facilidad de salida del acuoso hacia el canal de Schlemm.¹⁹

Así parece que además de los procesos de contracción/relajación, regulación de la matriz extracelular y la capacidad fagocítica, el volumen celular es otro proceso importante en la regulación del flujo de evacuación del humor acuoso.

CONCLUSIONES

Todos estos conocimientos, en su mayoría derivados de la investigación básica, ayudan a comprender mejor la fisiología trabecular y su relación con la fisiopatología del glaucoma. Esto facilita el estudio y diseño de nuevos fármacos y estrategias que permitan brindar a los pacientes una atención más completa y de mayor calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Alcolea EE, Ortiz González E. Glaucoma, una enfermedad ocular que trasciende la frontera de los aspectos médicos. Rev Misión Milagro. 2009 [citado 2011 septiembre 4]; 3(4). Disponible en: <http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no4/rev3402.php>
2. Golden M, Feld Melamed S. Glaucoma de ángulo abierto. En: Garg A, Rosen E, Melamed S, Dada T, Khalil A. Diagnóstico clínico inmediato en oftalmología. Panamá: Jaypee Brothers; 2010. p. 34-57.

3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
4. Mittal S. Classification of glaucomas. En: Garg A, Melamed S, Jean Bovet J, Pajic B, Carassa R, Dada T. *Mastering the techniques of glaucoma diagnosis and management*. New Delhi: Jaypee Brothres; 2006. p. 12-5.
5. Eguía Martínez F, Ríos Torres M, Capote Cabrera A. *Manual de diagnóstico y tratamiento en oftalmología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 315-9.
6. Gasull X. Estudiar la función de la red trabecular mejorará el tratamiento del glaucoma. *Arch Soc Esp Oftamol*. 2003;59(7):114-8.
7. Hartog F, Meyer D. The anatomy pathophysiology of the anterior chamber and its angle. En: Garg A, Melamed S, Jean Bovet J, Pajic B, Carassa R, Dada T. *Mastering the techniques of glaucoma diagnosis and management*. New Delhi: Jaypee Brothres; 2006. p. 3-11.
8. Vaughan DG, Asbury T. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*. 17th. Ed. USA: McGraw-Hill; 2008.
9. Ernst R, Tamm CT, Crowston J, Sit A, Sheng L, George Lambrou and Albert Alm Conference: Basic science of intraocular pressure. Proceedings of intraocular pressure reports and consensus statements of the 4th global. AIGS Consensus meeting on intraocular pressure; 2007. Disponible en: <http://www.amcaonline.org.ar/ojs/index.php/mc/article/viewFile/2867/2804>
10. Fingeret M, editor. *The glaucoma handbook*. Review of Optometry. 2007;8:2.
11. Sit AJ. Continuous monitoring of intraocular pressure: rationale and progress toward a clinical device. *J Glaucoma*. 2009;18(4):272-9.
12. Sánchez S. *Influencia de la técnica de bombeo del globo ocular en la presión intraocular en sujetos con hiperpresión intraocular sometidos a medicación [tesis]*. España: Escuela de osteopatía de Madrid; 2006.
13. Potau JM, Canals M, Costa J, Meridano MD, Ruano D. Morphological alterations of trabecular meshwork in primary open glaucoma. *Arch Soc Esp Oftamol*. 2000;75(3):159-64.
14. Gasull X. Fisiología de la red trabecular y su implicación en la fisiopatología del glaucoma. *SECF*. 2007;9:6-10
15. Garg A. Síndrome de pseudoexfoliación. En: Garg A, Rosen E, Melamed S, Dada T, Khalil A. *Diagnóstico clínico inmediato en oftalmología*. Panamá: Jaypee Brothers; 2010. p. 78-85.
16. Garg A. Síndrome de dispersión pigmentaria y glaucoma pigmentario. En: Garg A, Rosen E, Melamed S, Dada T, Khalil A. *Diagnóstico clínico inmediato en oftalmología*. Panamá: Jaypee Brothers; 2010. p. 72-7.

17. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. USA: American Academy of Ophthalmology; 2008 (Basic and clinical Science Course).
18. Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang IH, Clark AF. TGFbeta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(2):226-34.
19. Soto del Cerro D. Implicaciones funcionales de la señalización purinérgica en la red trabecular. Departamento de ciencias fisiológicas y laboratorio de neurofisiología de la Universidad de Barcelona [tesis]. España: Universidad de Barcelona; 2005.
20. Rao PV, Zhang M, Epstein DL, Maddala R. Novel molecular insights into Rho GTPase-Induced resistance to aqueous humor outflow through the trabecular meshwork. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(1):11-44.
21. Llobet A, Gasull X, Canals L, Nicolas JM, Gual A. Bradykinin effects on trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(6):S799.
22. Soto D, Comes N, Ferrer E, Morales M, Escalada A, Pales J, et al. Modulation of aqueous humor outflow by ionic mechanisms involved in trabecular meshwork cell volume regulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(9):3650-61.
23. Comes N, Abad E, Morales M, Borrás T, Gual A, Gasull X. Identification and functional characterization of CIC-2 chloride channels in trabecular meshwork cells. Exp Eye Res. 2006;83:877-89.

Recibido: 8 de marzo de 2012.

Aprobado: 8 de abril de 2012.

Dr. *Yoanner Martín Perera*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: eneidaperez@infomed.sld.cu