

OFTAMOLOGÍA

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

Oscar Camacho Esquivel*
Alexander Gómez Quirós**

SUMMARY

Primary open angle glaucoma is a progressive optic nerve neuropathy, triggered by both environmental and genetic risk factors. Several ocular tissues, including the ciliary body, trabecular meshwork and optic nerve head, are involved in the complex pathology of the disease. Genetic studies have revealed multiple risk factors and genes that are involved in primary open angle glaucoma.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una enfermedad progresiva y

degenerativa del nervio óptico, que atenta contra la visión hasta llegar a una ceguera irreversible. Se trata de una neuropatía sensible a la presión intraocular (PIO), caracterizada por atrofia adquirida del nervio óptico y pérdida de células ganglionares de la retina (CGR) y sus axones (5). Es una enfermedad insidiosa, pues no afecta la visión sino hasta mucho tiempo después de su inicio. La pérdida del campo visual comienza usualmente por la periferia, síntoma que suele ser enmascarado por el cerebro, el cual cuando asume la imagen tiende a rellenar los espacios

faltantes (7). El principal afectado es el nervio óptico, en el cual se observa un aumento en la excavación, hemorragia del disco óptico y atrofia parapapilar. Se obtienen defectos característicos del campo visual, como escotoma nasal, escotoma superior, inferior o paracentral. La PIO frecuentemente está aumentada (>22 mmHg), aunque puede estar normal (7).

PREVALENCIA

Esta condición afecta principalmente a la población adulta mayor. Su prevalencia a

* Medicina y Cirugía General, Medicina del Trabajo. E-mail: ocamacho@doctor.com

** Medicina y Cirugía General. E-mail: alexander.g.q@hotmail.com

nivel mundial está entre 1-4%. La incidencia aumenta con la edad, y parece ser que los hombres están en mayor riesgo que las mujeres. A nivel mundial causa el 12% de las cegueras, siendo la segunda causa de ceguera irreversible (10).

FACTORES DE RIESGO

Se trata de una enfermedad heterogénea y multifactorial. Se desconoce su patofisiología con detalle, pero el estudio de casos clínicos ha arrojado una lista de factores de riesgo. Dentro de los **factores de riesgo oculares** se encuentran una PIO alta, un espesor corneal central (ECC) más delgado, una excavación del nervio óptico mayor a la normal y miopía (4). En cuanto a la miopía, el riesgo posiblemente se deba a una constitución anatómica desfavorable, que en última instancia podría afectar el nervio óptico. Diversos estudios indican que los individuos con miopía tienen un mayor riesgo de desarrollar GPAA en comparación con los individuos sin miopía. Los ojos miopes tienen longitudes axiales mayores y mayor profundidad en la cámara vítrea, características que parecen contribuir a una mayor capacidad deformable de la lámina cribosa (LC) y a una mayor susceptibilidad a cambios de tipo

glaucomatoso en el disco óptico (10). Otros factores oculares que se han estudiado recientemente son mutaciones en genes nucleares específicos, el aumento de los niveles de glutamato, alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico, cambios en el genoma mitocondrial, trastornos vasculares, y daños causados por especies reactivas de oxígeno (2). También hay **factores de riesgo sistémicos**: un índice de masa corporal elevado se asocia con bajo riesgo de padecer GPAA, al igual que el uso prolongado de estatinas. El uso de glucocorticoides puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión ocular, sobre todo en aquellas personas que responden muy bien a los esteroides, característica presente en un gran porcentaje de pacientes con GPAA. Los glucocorticoides afectan el sistema de salida del humor acuoso (HA) por la malla trabecular (MT) y la producción de HA por el cuerpo ciliar (4). El bajo consumo de retinol y de vitamina B1, y un alto consumo de magnesio aumentan el riesgo de GPAA. Bajos niveles de vitamina C pero altos niveles séricos de ácido úrico y homocisteína también aumentan el riesgo. Asociaciones al estilo de vida (dieta y uso de drogas), sordera, presión sanguínea, arteriosclerosis y diabetes son inconclusas (7).

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen al GPAA son inciertos. La compresión mecánica y la isquemia vascular se han propuesto como los principales autores del daño neuronal. Es importante recalcar que muchos tejidos involucrados en el GPAA también sufren cambios con el envejecimiento (7). Hay al menos tres teorías que explican la patogénesis del GPAA: *i.* Teoría de compresión mecánica, que considera a la PIO elevada como el factor de riesgo más importante para la enfermedad; *ii.* Teoría bioquímica, que se relaciona con la disminución de los factores neurotróficos y un aumento de proteínas en el HA; y *iii.* Teoría vascular que tiene que ver con la disminución en el suministro de sangre a la cabeza del nervio óptico (5). En cuanto a los problemas mecánicos, se conoce que el grosor y firmeza de la córnea son importantes a la hora de medir la PIO. Hay una correlación positiva entre el ECC y el error por aplanación que se da a la hora de medir la PIO por tonometría. Es decir, la PIO es sobreestimada en ojos con córneas más gruesas y subestimada en las más delgadas. En la práctica, se debe corregir este fenómeno, ya que un paciente con una PIO alta y una córnea gruesa no necesariamente

tiene una PIO elevada o dañina; mientras que un paciente con una PIO normal y una córnea delgada, podría sufrir de una PIO que en realidad es alta y dañina. Además, un ECC delgado posee cambios corneales estructurales que hacen al ojo menos capaz de restringir la PIO. Por lo tanto, ojos con ECC delgado y PIO alta son más propensos a desarrollar glaucoma, que aquéllos con córneas gruesas y PIO alta. Cabe rescatar que con el envejecimiento se da un adelgazamiento del ECC (<473 μm) (7). Normalmente, el HA que es producido por el cuerpo ciliar entra en la cámara posterior, pasa a través de la pupila llegando a la cámara anterior y luego a la MT en el ángulo de la cámara anterior. La MT drena el humor acuoso en el canal de Schlemm, compuesto por fibras de colágeno y tejido elástico, cubierto por las células trabeculares, que son similares a las endoteliales y tienen la capacidad de fagocitar, de producir enzimas que degradan elementos de la matriz extracelular y de producir factor de crecimiento transformante (TGF) $-\beta$. Apoyando la teoría bioquímica, se ha descrito que el estrés oxidativo puede activar a la MT, provocando alteraciones en la vía de salida del HA y un aumento de la PIO (2).

Es importante mencionar que con la edad, la producción del HA disminuye y la resistencia

en el flujo de salida aumenta. En los ojos glaucomatosos, la tasa de producción de HA permanece esencialmente igual. Sin embargo, la composición del HA cambia, con un aumento general en la concentración de proteínas en comparación con ojos sanos. Algunas proteínas elevadas en el HA son eritropoyetina, CD44 soluble y transferrina. Funcionalmente, estas proteínas parecen estar involucradas en daño oxidativo y mitocondrial, degeneración neuronal y apoptosis. Estas proteínas aumentadas en el HA afectan y obstruyen a las células de la MT y su función tamiz (7). Con el envejecimiento, en la MT se desarrollan depósitos tipo placa. Además, hay una mayor cantidad de fibronectina, coalescencia progresiva de colágenos, disminución de la cantidad de ácido hialurónico, acumulación de condroitín sulfato, y una disminución general de la celularidad. En los ojos que sufren GPAA también hay disminución de la celularidad de la MT; aumento y cambio en los componentes de la matriz extracelular, incluyendo hialinización y engrosamiento de las trabéculas; aumento de la cantidad de componentes fibrilares, aumento de la fibronectina y aumento de la elastina (7). Se produce rigidez de la MT, y se reduce la

fuerza de la contractilidad de las fibras elásticas. Diversos estudios demuestran que las células de la MT afectadas por el GPAA muestran signos de estrés oxidativo, defectos mitocondriales y apoptosis (12). Un grupo celular muy afectado en el GPAA son las CGR, y se considera que el mecanismo principal de pérdida visual en el GPAA es la apoptosis de las CGR, lo que conduce a la pérdida de axones del nervio óptico (2). Con el envejecimiento tienden a disminuir las CGR, las fibras del nervio óptico y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina. En el GPAA, las CGR mueren y la pérdida de los axones contribuye a la excavación de la cabeza del nervio óptico. Las razones por las cuales se da la muerte de las CGR se han estudiado bastante. Se cree que el daño a los axones se asocia con disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y la activación de vías extrínseca e intrínseca de la apoptosis; también mediante mecanismos complementarios como la deformación de la LC, la hipoperfusión vascular, isquemia y activación de la microglia (3). Otro tejido afectado con el envejecimiento es la LC, la cual aumenta su espesor y se llena cada vez más de colágeno, lo que resulta en un aumento de su rigidez. Estos cambios en las propiedades mecánicas de la LC aumentan la

susceptibilidad del daño axonal de las CGR. Una característica histopatológica de la LC en el glaucoma es la reactivación de astrocitos y microglia. Las células microgliales son normalmente quiescentes en la LC, y parecen estar posicionadas de manera estratégica cerca de los vasos sanguíneos y de la barrera hematoencefálica. Estas células se activan bajo la influencia de la PIO o por lesión neuronal. Los astrocitos activados modifican la matriz extracelular de la LC, lo que en última instancia genera cambios mecánicos en la LC (12). Se dan alteraciones en la composición del colágeno y pérdida de fibras de elastina, se da mayor compresión en las capas de la LC, y, en etapas posteriores, una inclinación hacia atrás de toda la LC. Los poros de la LC se vuelven más alargados y aumentan su tamaño y número. Todos estos factores pueden distorsionar los canales laminares por donde pasan los axones de las CGR, y puede impedir el transporte intracelular retrógrado en los axones e incluso directamente aplastar a los axones de las CGR (ya acostumbrados a una presión translaminar dada) (7). La presión del HA y de la LC sobre la cabeza del nervio óptico participan en el daño isquémico y mecánico en los axones de las CGR (3). El cuerpo ciliar también sufre cambios en el GPAA. Se encuentra un mayor contenido de

material de placa en el músculo ciliar, los tendones anteriores del músculo ciliar se acomodan como pegados entre sí, las vainas fibrosas de los tendones tienden a fusionarse, y se da hialinización y atrofia del músculo ciliar. Estos cambios interfieren con la función muscular y la salida de líquido a través de la ruta uveoescleral, lo que puede resultar en la disminución del flujo de salida del HA y el aumento de la PIO. En modelos de rata para el glaucoma, los epitelios pigmentado y no pigmentado del cuerpo ciliar mostraron una amplia hialinización del estroma, lo que podría interferir con la producción y la composición de HA (7). Todos estos factores son, por supuesto, la influencia de la constitución genética de un individuo, su edad y sus factores de riesgo personales.

GENÉTICA

Se han encontrado 20 regiones cromosómicas definidas que se asocian a GPAA. Los genes más conocidos que se asocian a GPAA son *MYOC*, *OPTN*, *WDR36*, *CYP11B1*, y *ASB10*. Hasta el momento, los genes que se han descrito sólo pueden explicar un 10% de todos los casos GPAA (8). *MYOC* es el gen de la miocilina, y su mutación causa GPAA en un 2-4% de la población. *MYOC* es una proteína secretada que se

encarga de la renovación de la matriz extracelular. También se puede expresar dentro de la célula y tiene funciones mitocondriales y en el citoesqueleto. Las mutaciones causan proteínas *MYOC* mal plegadas, formando agregados anormales que obstruyen la MT y agregados intracelulares anormales en el retículo endoplasmático (ER) y la mitocondria, lo que resulta en aumento de la apoptosis de las células de la MT. Juntos, la agregación extra e intracelular de proteínas mal plegadas, perjudican gravemente la función de tamiz de la MT, con una disminución del flujo de salida de HA y aumento de la PIO como consecuencia. Para complicar aún más las cosas, la expresión de *MYOC* no sólo se da en la MT, sino también en otros tejidos del ojo, como la córnea, cuerpo ciliar, retina, nervio óptico y LC. Esto podría implicar que las mutaciones en *MYOC* causen problemas en otros sitios del ojo (9). *OPTN* es el gen de la optineurina. Se expresa en gran cantidad en la MT y LC, y moderadamente en córnea, cuerpo ciliar y las CGR. *OPTN* es una proteína que participa en la mitosis, la morfogénesis celular, la respuesta inmune, el transporte vesicular, apoptosis, y en la protección contra el estrés oxidativo. Mutaciones en este gen hacen a las células más vulnerables al estrés oxidativo,

apoptosis y muerte celular (12). *WDR36* se expresa en el lente, iris, esclerótica, cuerpo ciliar, MT, retina y en el nervio óptico. Su proteína, WDR36, está implicada en muchos procesos celulares, incluyendo el ciclo celular, la transducción de señales, la apoptosis y la regulación de genes. Sus mutaciones causan un aumento de la pérdida de las CGR y una reducción en el espesor de la retina periférica (9). El gen *CYP1B1* se expresa en adultos en la MT, el cuerpo ciliar y la LC. Se ha estudiado que personas con mutaciones en MYOC tienen una edad de inicio de alrededor de 51 años, mientras que las personas que poseen mutaciones en MYOC y *CYP1B1* tienen una edad promedio de inicio de 27 años. *CYP1B1* está implicada en muchas reacciones, incluyendo la síntesis de lípidos y el metabolismo de fármacos. Las mutaciones *CYP1B1* pueden causar anomalías en la MT y la LC (1). El gen *ASB10* produce una proteína que participa en la de la señalización de citoquinas y pueden inducir la degradación de específica de proteínas. Las mutaciones en *ASB10* pueden causar mal regulación en la PIO en casos de GPAA. Sin embargo, ya que la proteína se expresa también en las CGR, las mutaciones pueden causar aumento de la apoptosis y la muerte celular como consecuencia (8).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La detección de GPAA casi siempre se da de manera casual en la consulta oftalmológica o de optometría para un examen ocular de rutina. Los exámenes típicos para la detección de GPAA consisten en la medición de la presión intraocular (PIO), el examen oftalmoscópico de la cabeza del nervio óptico y una evaluación de los campos visuales centrales buscando pérdida funcional de la visión (7). Según la patogénesis, se pueden plantear tres posibles opciones terapéuticas: disminuir la PIO, aumentar la perfusión sanguínea a la cabeza del nervio óptico y proporcionar neuroprotección a las CGR. Varios ensayos clínicos han establecido claramente que la reducción de la PIO es beneficiosa ya que retrasa la progresión de la enfermedad y ha ayudado a la preservación del campo visual (5). Debido a que el daño del nervio óptico en el glaucoma es irreversible, son indispensables una detección temprana y un tratamiento médico que permita bajar la presión eficazmente y retrasar la progresión de la enfermedad. Se debe evitar al máximo las condiciones sistémicas que puedan contribuir al desarrollo y empeoramiento de la neuropatía óptica glaucomatosa (hipertensión, diabetes,

hiperlipidemia, vasoespasmo) (7). La medición de la PIO diurna ayuda a determinar el momento del pico máximo de PIO en un paciente, y así ajustar la aplicación adecuada de medicamentos durante la PIO pico. La idea es lograr una PIO objetivo (al menos 20% menor a la pretratamiento) y reducir sus fluctuaciones. Si la PIO basal es >30 mmHg, y esto se confirma una vez, el paciente debe iniciar tratamiento de inmediato sin necesidad de hacer un estudio de la PIO diurna (5). Si se observan anomalías leves en el nervio óptico, con campos visuales normales, es recomendable reducir un 20% la PIO y mantenerla <18 mm Hg. Si hay alteraciones del campo visual debe reducirse la PIO en un 30%, o ajustarla a <15 mm Hg. Si la afectación del campo visual es severa, debe reducirse la PIO 50%, o ajustarse a <13 mm Hg (5). Se han descrito cinco clases de medicación tópica hipotensora: prostaglandinas, β -bloqueantes, (α -2) agonistas adrenérgicos selectivos, inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI), y colinérgicos. Medicamentos sistémicos contra el glaucoma incluyen inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida oral y agentes hiperosmóticos como manitol intravenoso y glicerol oral. Los agentes hiperosmolares están indicados en el tratamiento a

corto plazo de la elevación aguda y marcada de la PIO y para la preparación preoperatoria antes de la cirugía intraocular (5).

La trabeculoplastia con láser (aplicación de láser de manera repetitiva en la MT) es un tratamiento exitoso en la reducción de la PIO en pacientes con GPAA. Hoy en día no está claro el mecanismo de acción de la trabeculoplastia láser, ni se conocen las diferencias entre los láser utilizados, la repetibilidad del procedimiento y demás técnicas de tratamiento necesarias. Diferentes investigadores han propuesto varias teorías de mecanismos de acción para la trabeculoplastia. Una de ellas es suponer que la coagulación causada por las quemaduras con láser resulta en una contractura de los tejidos adyacentes, tensando el anillo trabecular y tal vez ampliando los poros trabeculares adyacentes. También se sugiere que la trabeculoplastia con láser induce división celular con la consecuente renovación de la celularidad, y esto puede restaurar la salud de la MT. Es posible que el tratamiento con láser sobre la MT induzca la división celular y, en algunos casos, puede crear quemaduras, lo que resulta en la contracción y posterior estiramiento de la malla trabecular. También puede generar la renovación de metaloproteinasas de la

matriz extracelular y estimular la capacidad tipo macrófago de las células que cubren la MT (11). Lo que sí está claro es que la trabeculoplastia láser libera citokinastales como la interleucina 1β y el factor de necrosis tumoral α , las cuales han demostrado alterar las metaloproteinasas de la matriz y aumentar el flujo de salida del HA. Estas citokinas también pueden inducir la división celular en células de la MT. Los cambios que modifican el flujo de salida del HA luego de la trabeculoplastia pueden presentarse hasta la cuarta o sexta semana después del tratamiento (11). Para la trabeculoplastia están disponibles los láser de argón y el diodo. El láser de diodo es más compacto, de estado sólido, y portátil en comparación con el láser de argón. Los estudios demuestran que los resultados y la seguridad del procedimiento con el láser de diodo son similares a los del láser de argón (6). También existe la trabeculoplastia láser selectiva ("Q-switched"). Este procedimiento, se basa en la teoría de que hay un efecto selectivo sobre los elementos melanóticos en la MT y no causar daño en el epitelio no pigmentado adyacente. Los pulsos láser son tan cortos que el calor causado dentro de las células diana no tiene tiempo para propagarse al tejido circundante (6). Los estudios histológicos han demostrado que se da menos daño

por coagulación y menos cambios estructurales en la MT, lo que le da ventajas a este tratamiento (11). En la Trabeculoplastia Titanio-Zafiro, la longitud de onda del láser de titanio-zafiro es 790 nm, en el infrarrojo cercano. El efecto del procedimiento es una penetración más profunda en la red yuxtacanalicular, donde puede tener un efecto directo sobre el flujo de salida (11).

RESUMEN

Es de suma importancia la pericia del oftalmólogo para detectar en la consulta de rutina los signos y síntomas característicos del GPAA, debido a la condición insidiosa de la enfermedad. Esto permitirá un tratamiento oportuno que retrase de manera significativa el avance de la enfermedad. El estudio genético e histológico de los tejidos celulares ha permitido comprender un poco más la patofisiología del glaucoma, sin embargo, aún es necesario profundizar en el tema para encontrar la causa raíz y por ende un tratamiento curativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allingham, R. R., Liu, Y., & Rhee, D. J. (2009). The genetics of primary open-angle glaucoma: A review. *Experimental Eye Research*, 88(4), 837-844. doi:10.1016/j.exer.2008.11.003

2. Aslan, M., Cort, A., & Yucel, I. (2008). Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma. *Free Radical Biology & Medicine*, 45(4), 367-376. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.026
3. Caprioli, J., & Coleman, A. L. (2010). Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *American Journal Of Ophthalmology*, 149(5), 704-712. doi:10.1016/j.ajo.2010.01.018
4. Coleman, A. L., & Miglior, S. (2008). Risk Factors for Glaucoma Onset and Progression. *Survey Of Ophthalmology*, 53(6), S3-S10. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.006
5. Dada, T., Dave, V., & Mithal, N. (2009). Medical Management of Glaucoma. *Journal Of Current Glaucoma Practice*, 3(3), 13-17.
6. Hao Wang, Jin-Wei Cheng, Rui-Li Wei, Ji-Ping Cai, You Li, Xiao-Ye Ma, Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty with argon laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma, *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie*, Volume 48, Issue 3, June 2013, Pages 186-192, ISSN 0008-4182, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2013.01.001>.
7. Janssen, S. F., Gorgels, T. G., Ramdas, W. D., Klaver, C. C., Van Duijn, C. N., Jansonius, N. M., Bergen, A. A. (2013). The vast complexity of primary open angle glaucoma: Disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Progress in Retinal and Eye Research*, 37, 31-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.09.001>.
8. Lawrenson, J. (2013). Glaucoma: the challenge of early case detection. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 33(1), 3-6. doi:10.1111/opo.12015
9. Liu, Y., & Allingham, R. R. (2011). Molecular genetics in glaucoma. *Experimental Eye Research*, 93, 331-339. doi:10.1016/j.exer.2011.08.007
10. Marcus, M. W., de Vries, M. M., Montolio, F. J., & Jansonius, N. M. (2011). Myopia as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, 118(10), 1989-1994.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.012
11. Samples, J. R., Singh, K., Lin, S. C., Francis, B. A., Hodapp, E., Jampel, H. D., & Smith, S. D. (2011). Laser Trabeculoplasty for Open-Angle Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 118(11), 2296-2302. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.037
12. Takamoto, M., & Araie, M. (2014). Genetics of primary open angle glaucoma. *Japanese Journal Of Ophthalmology*, 58(1), 1-15. doi:10.1007/s10384-013-0286-0.