

## El glaucoma, neuropatía óptica

GONZALO GARRIDO BAÑUELOS<sup>1</sup>

*Universidad de Salamanca*  
lalogaba@usal.com

### SUMARIO

El glaucoma es un grupo de neuropatías ópticas que, sin aviso, provoca una pérdida de visión gradual. Es responsable del mayor número de casos de ceguera a nivel mundial. Enfermedad influida principalmente por un aumento de la presión intraocular en el nervio óptico, que provoca un daño irreversible en los axones alojados en la retina. Es una enfermedad para la que, aunque se cuentan con numerosas técnicas que puedan retrasar o frenar la pérdida de visión, no existe cura.

*Palabras clave:* glaucoma, nervio óptico, presión intraocular, retina, irididotomía láser.

### SUMMARY

Glaucoma is a group of optic neuropathies that gradually steal sight without warning. It is responsible for the major blindness cases all over the world. It is a disease mainly influenced by an intraocular pressure increment which provokes an irreversible damage to the retina axons. Glaucoma is an eye disease that, although there are many techniques which can delay or restrain the blindness, it does not count with an effective cure.

*Keywords:* glaucoma, optic nerve, intraocular pressure, retina, laser iridotomy.

<sup>1</sup> Gonzalo Garrido Bañuelos es estudiante de 5º de la Licenciatura de Biología en la Universidad de Salamanca. En 2005 participó en la fase española de la Competición Científico Europea EUSO. Representante nacional en el proyecto “Promoting a Responsible European Citizenship” de E.U.C.A. (European University College Association) durante 2009-2010.

## 1. INTRODUCCIÓN

Denominamos glaucoma al conjunto de enfermedades que conllevan una pérdida gradual de visión<sup>2</sup>. La ausencia de síntomas en las fases previas de esta neuropatía óptica hace que la pérdida de visión pueda ocurrir de manera repentina, conduciendo al paciente a una ceguera inevitable. El término neuropatía óptica hace referencia a una lesión o pérdida de funcionalidad de las células nerviosas del nervio óptico. Esta lesión por compresión de los axones del nervio óptico en su salida del globo ocular, se debe al incremento, hasta un nivel patológico, de la presión intraocular, alcanzando en ocasiones 60 o 70 mm Hg, mientras que la presión normal media está en un intervalo de 12 a 20 mm Hg.

Según un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>, en mayo de 2009, el glaucoma es la tercera disfunción visual que causa mayor número de casos de ceguera en pacientes, por detrás de cataratas y de errores en la refracción óptica no corregidos (miopía, hipermetropía o astigmatismo). Se estima que cerca de la mitad de los afectados por glaucoma desconocen que padecen la enfermedad. En la actualidad puede detectarse en fases tempranas gracias a las revisiones oftalmológicas periódicas a las que nos sometemos, y así someter al paciente al tratamiento adecuado para evitar una progresión vertiginosa de la deficiencia visual.

Las tendencias actuales reflejan que aunque en el mundo haya cerca de unos 314 millones de personas que sufren alguna discapacidad visual y 45 de esos millones padecen ceguera, desde principios de los años noventa ha habido una disminución de las tasas mundiales de discapacidad visual. Cerca del 82% de las personas que sufren alguna de estas deficiencias ópticas superan los 50 años de edad, pese a que únicamente representan un 19% de la población mundial. Las estadísticas de los estudios realizados certifican que las mujeres presentan mayor tasa de riesgo que los hombres, independientemente de la edad y la región donde habiten. Localización geográfica que también influye, ya que un 85% de las personas con discapacidad visual se encuentra en países en vías de desarrollo.

El glaucoma ha sido conocido desde tiempos antiguos. Ya en la Grecia Clásica<sup>4</sup>, Hipócrates, considerado padre de la medicina y de los estudios anatómicos, definió con el término “glaykoseis” la pérdida de visión que padecían ciudadanos griegos en edades elevadas. Pero no fue hasta siglos más tarde, cuando el oftalmólogo inglés Banister fue el primero en atisbar la existencia de una relación entre la tensión intraocular y el glaucoma. Gracias a los avances científicos y en este caso

2 Cf., [http://www.glaucoma.org/learn/aqu\\_es\\_el\\_glaucom](http://www.glaucoma.org/learn/aqu_es_el_glaucom). (05/12/2010).

3 Cf., <http://www.who.int> (05/12/2010).

4 Cf., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3520122> (05/12/2010).

particular a la invención del oftalmoscopio, por Von Helmholtz en 1850, se hizo posible el diagnóstico del glaucoma. Años más tarde, en 1862, Donders descubrió que era esa presión intraocular relacionada la que causaba la ceguera. El primer tratamiento efectivo lo introdujo Graefe en 1856, realizando iridectomías. La iridectomía es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación parcial del iris y que en la actualidad ha sido sustituido por una iridectomía con laser YAG (iridotomía) que presenta mayor seguridad al no precisar de la apertura del globo ocular. En 1875 empezó un tratamiento con la droga pilocarpina que había sido recientemente descubierta.

## 2. ANATOMÍA OCULAR Y NEUROFISIOLOGÍA DE LA VISIÓN

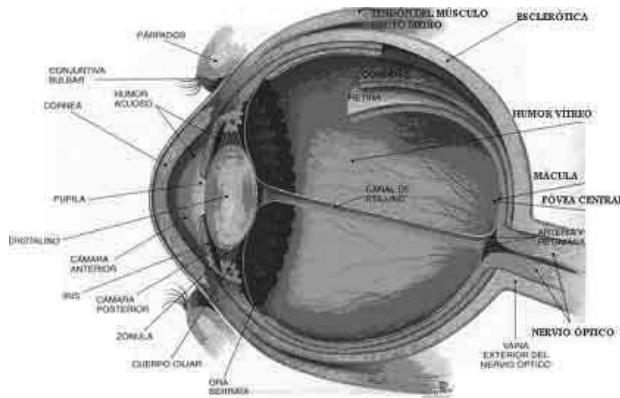
A fin de entender el glaucoma, primero hay que conocer la estructura ocular, sus aferencias y eferencias nerviosas.

### 2.1. ESTRUCTURA OCULAR

Como puede apreciarse en la imagen, el ojo<sup>5</sup> es una estructura esférica de aproximadamente unos 20 mm de diámetro, formado por las siguientes membranas: córnea, esclerótica, coroides y retina. El globo visual presenta una serie de músculos unidos mediante ligamentos que le permitirán su movimiento en las diferentes direcciones. La córnea y la esclerótica constituyen las envolturas externas anterior y posterior del ojo respectivamente. La primera es la parte transparente de la cubierta protectora del órgano, que permite entrar la luz a través de la pupila. Esa parte anterior del ojo está llena de un líquido transparente llamado fluido intraocular o humor acuoso, fabricado por el cuerpo ciliar. Este líquido sale del ojo por medio de la pupila para ser absorbido hacia el torrente sanguíneo por medio del sistema de drenaje del ojo. Si el drenaje es adecuado, la presión interna del ojo se mantiene a un nivel normal. La producción de este humor acuoso en cantidades adecuadas mantiene la salud del ojo.

El coroides es la capa encargada de alimentar al ojo mediante el riego sanguíneo y además tiene la misión de amortiguar el efecto de dispersión de la luz dentro del globo ocular. En la parte anterior del coroides encontramos el iris o diafragma, cuya misión es controlar la cantidad luminosa que penetra en el ojo. El iris se contrae y se expande (desde 2 a 8 mm de diámetro) para que la pupila deje entrar la cantidad de luz adecuada, que se dirige hacia el cristalino y a su vez enfoca sobre la retina.

5 Cf., A. C. Guyton & J. E. Hall, *Fisiología Médica*, Madrid 2007<sup>11</sup>, 616-624.



*Estructura del globo ocular*

Por su parte, la retina<sup>6</sup> es la membrana que cubre la superficie interna del ojo. Posee una estructura nerviosa bastante compleja en la que actúan tanto neuronas como células gliales. Esta membrana se encuentra organizada en hasta nueve capas diferenciadas según la disposición de sus componentes:

- 1) Capa pigmentaria: el pigmento negro melanina impide la reflexión de la luz por toda la esfera del ojo ocular. Sin él los rayos de luz se reflejarían en todas las direcciones y generarían una iluminación difusa de la retina en vez del contraste normal entre los puntos claros y oscuros que ayudan a formar una imagen precisa.
- 2) Capa de conos y bastones: alojan las prolongaciones de estos receptores hacia la capa anterior.
- 3) Capa nuclear externa: contiene los somas de conos y bastones.
- 4) Capa plexiforme externa.
- 5) Capa nuclear interna.
- 6) Capa plexiforme interna.
- 7) Capa ganglionar.
- 8) Capa de las fibras del nervio óptico.
- 9) Membrana limitante interna.

Existe otra clasificación a nivel funcional de dos puntos localizados en la retina: el disco óptico y la fovea. El primero representa el punto de salida de la retina hacia el nervio óptico, lugar donde se acumularán las señales de los fotorreceptores que van a ser transmitidas al cerebro. Este disco óptico carece de fotorreceptores y, por tanto, de sensibilidad luminosa; de ahí que también se le denomine

6 Cf., A. C. Guyton & J. E. Hall, “Fisiología...”, Madrid 2007<sup>11</sup>, 624-637.

punto ciego. La fovea o mácula lútea es una pequeña depresión en la retina que, a diferencia del disco óptico, posee conos como únicos fotorreceptores. Esta gran densidad de conos la convierte en la región de mayor agudeza visual. Además, estos fotorreceptores son los encargados de la visión de los colores. Alejándonos del punto central de la fovea, el número de conos irá disminuyendo en detrimento del aumento de bastones, fotorreceptores adaptados para responder a estímulos luminosos de bajos niveles relacionados con la visión nocturna.

El rayo de luz incidente, en su recorrido, atraviesa en primer lugar las lentes del sistema ocular, penetrando seguidamente en la retina. En esta membrana pasará primero a través de las células ganglionares y después recorrerá las capas plexiformes y nucleares hasta alcanzar finalmente a la capa en la que se encuentran los conos y bastones.

### *2.1.1. Función nerviosa de la retina*

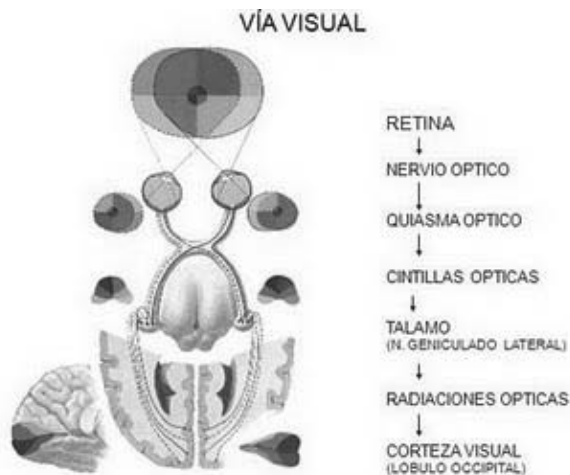
Hemos visto que la retina, al ser la porción del ojo sensible a la luz, es una membrana de gran complejidad en cuanto a la organización nerviosa. La diversidad de tipos neuronales que podemos encontrar en las diferentes regiones retinianas es la siguiente: conos y bastones, células horizontales, células bipolares, células amacrinas y células ganglionares.

Las dos primeras, conos y bastones, funcionan como fotorreceptores que reciben la señal luminosa y la transmiten hacia la capa plexiforme externa. Allí, hacen sinapsis con las células bipolares y las células horizontales. Estas células horizontales son las que se encargan de transmitir las señales en sentido horizontal por la capa plexiforme externa hasta llegar a las células bipolares, encargadas de transmitir la señal en sentido vertical desde conos, bastones y células horizontales a la capa plexiforme interna. Allí harán sinapsis con las células ganglionares y las células amacrinas.

Las células amacrinas<sup>7</sup> son interneuronas que sólo poseen dendritas. Generalmente, una célula nerviosa se caracteriza por poseer soma, axón y dendritas, pero existen algunas excepciones, como las horizontales que presentan únicamente dendritas. Estas células amacrinas pueden transmitir las señales en dos direcciones: directamente desde las células bipolares hasta las células ganglionares, u horizontalmente desde los axones de las células bipolares hasta otras células amacrinas. Se han identificado unas treinta clases de estas células y se ha podido caracterizar la función más o menos de una docena de ellas y todas son diferentes. Por último, las células ganglionares son las que se encargan de transmitir la señal de salida desde la retina hasta el cerebro a través del nervio óptico.

7 Cf., A. C. Guyton & J. E. Hall, *Fisiología Médica*, Madrid 2007<sup>11</sup>, 616-624.

Por tanto, el trayecto del estímulo visual<sup>8</sup> va desde las vías visuales, donde se capta el estímulo luminoso, hasta la corteza visual. En la figura siguiente se observa que del nervio óptico de cada ojo existen dos haces de fibras diferentes, uno que contiene las fibras originadas en las células del lado temporal del ojo y otro que provienen de la mitad nasal de la retina. Los axones de las células ganglionares, originadas en la hemirretina temporal, vuelven al hemisferio ipsilateral, hemisferio del cerebro coincidente con el mismo lado de la cabeza en que se han originado esas fibras, pero las que provienen de la parte nasal sufren un cruce para acabar en el hemisferio opuesto. El punto donde se cruzan estas fibras, que conducen el estímulo luminoso, es conocido como quiasma óptico. Así, las fibras procedentes de la mitad nasal de la retina de uno de los ojos cruzan hacia el lado contrario, uniéndose a las fibras nerviosas originadas en la retina temporal del ojo opuesto. De esta forma, las fibras del quiasma óptico<sup>9</sup> de ambas retinas se reúnen en las cintillas ópticas izquierda y derecha. Los haces de las cintillas ópticas se proyectan en tres localizaciones subcorticales: el pretecho, el tubérculo cuadrigémino superior y el núcleo geniculado lateral.



*Vía nerviosa de la visión*

El 90% de los axones retinianos termina en el núcleo geniculado lateral, que cumple la función de transferir la información visual desde el tracto óptico hacia la corteza visual. La representación en este núcleo no es equitativa para todas las

<sup>8</sup> Cf., Lloyd Kaufman, *Sight and Mind an introduction to visual perception*, New York 1974, 38-50.

<sup>9</sup> Cf., E.R. Kandel, J.H. Schwartz & T.M. Jessell, *Principios de Neurociencia*, Madrid 2001<sup>4</sup>, 402-523.

regiones de la retina. Así pues, la fovea y las regiones inmediatamente adyacentes, estando el punto con mayor densidad de células ganglionares en la retina, tienen una representación que constituye la mitad de la masa del núcleo geniculado lateral; mientras que el resto de la membrana retiniana que ocupa una mayor superficie posee menor densidad de células ganglionares y su representación es menor.

En humanos, como en el resto de primates, este núcleo geniculado lateral posee seis capas, numeradas del 1 al 6, de cuerpos celulares<sup>10</sup>. A las dos más ventrales se las denomina capas magnocelulares y capas parvocelulares a las cuatro dorsales. Cada una de estas capas individuales del núcleo recibe aferencias únicamente de uno de los ojos. Las capas 1, 4 y 6 lo reciben de las fibras de la hemirretina nasal contralateral de uno de los ojos y la 2, 3 y 5 de las fibras de la hemirretina homolateral del opuesto. El siguiente paso del estímulo visual es llegar a la corteza visual primaria.

Estas fibras nerviosas procedentes de las vías visuales también pueden llegar a otras partes del encéfalo: al núcleo supraquiasmático del hipotálamo; a los núcleos pretectales en el mesencéfalo para provocar movimientos reflejos en los ojos con el fin de enfocar los objetos de importancia y activar el reflejo fotomotor pupilar; y al colículo superior, para controlar los movimientos direccionales rápidos de ambos ojos.

### *2.1.2. Corteza visual*

La corteza cerebral está dividida en cuatro lóbulos, nombrados como los huesos que los cubren: frontal, parietal, temporal y occipital. La estación terminal de las señales procedentes de los ojos es la corteza visual primaria, que está localizada en la parte caudal del lóbulo occipital, en asociación con la cisura calcarina. Estas áreas sensitivas primarias son los puntos iniciales del procesamiento de la información sensitiva que acabará en la corteza motora primaria como punto final de la elaboración de la respuesta motora.

Esta región de la corteza también se conoce con el nombre de corteza estriada, porque en su capa 4 contiene bandas claramente visibles de sustancia blanca. Esto indica que la corteza visual primaria, al igual que el resto de regiones de la corteza cerebral, está dividida en una serie de capas. La corteza estriada posee seis capas diferentes, donde la principal receptora de los impulsos procedentes del núcleo geniculado lateral es la capa 4, dividida en una serie de subcapas: A, B, C $\alpha$  y C $\beta$ . Los axones de las células del componente magnocelular acaban en la sublámina 4C $\alpha$  y los de la capa parvocelular en la 4C $\beta$ . Las láminas 2 y 3 reciben los axones de las células de la región intralaminar del núcleo geni-

10 Cf., <http://www.willsglaucoma.org> (10/12/2010)

culado lateral. Esta capa distribuirá la información al resto de capas, cada una posee su patrón de conexiones.

Como resultado final, la corteza visual primaria elabora la información del estímulo de tres formas:

- Descompone cada parte del campo visual por las columnas de orientación, en cortos segmentos lineales que servirán para discriminar la forma.
- En las regiones conocidas como manchas, donde las células carecen de selectividad de orientación, se procesan los colores.
- En las columnas de predominio ocular se combinan las aferencias de ambos ojos, proporcionando la percepción de profundidad.

### 3. GLAUCOMA. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

#### 3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La lesión ocular conocida como glaucoma<sup>11</sup> es una enfermedad caracterizada por la excavación en el disco óptico, con la degeneración en los axones de las células ganglionares del fondo del ojo. Esta degeneración de las células ganglionares conlleva su muerte por procesos apoptóticos. Esta neuropatía óptica se ve influida por un aumento de la presión intraocular que daña el nervio óptico. Además de la degeneración axonal en la cabeza del nervio óptico, también puede producirse una atrofia de los axones de las células ganglionares en la capa de las fibras nerviosas retinianas. Un defecto en esta capa podría ser el indicio más precoz de glaucoma, ya que precede a los cambios en la configuración de la cabeza del nervio óptico y en los campos visuales.

En ocasiones es complicado determinar la existencia de glaucoma, debido a que el paciente puede presentar la papila óptica y el campo visual con una apariencia normal, sin excluir la existencia de glaucoma. Durante un examen clínico rutinario, gracias a una lámpara de hendidura con lentes de Volk o lentes de contacto de Goldmann, podemos observar la capa de las fibras nerviosas retinianas y apreciar las fibras nerviosas de la mácula; su apariencia opaca y ligeramente plateada las hace fácilmente detectables. Con una oftalmoscopia uno puede seguir el patrón rayado casi a un diámetro del disco óptico. Lo primero a valorar en un examen de reconocimiento es el estado del nervio óptico y, posteriormente, observar si la apariencia de la capa de fibras en la retina es la adecuada, porque es posible que

<sup>11</sup> Cf., [www.nei.nih.gov/health](http://www.nei.nih.gov/health) y [www.imo.es/magazines/pdfs/128402599307023200.pdf](http://www.imo.es/magazines/pdfs/128402599307023200.pdf) (10/12/2010).



en ella llame la atención un defecto con forma de cuña en algún lugar específico del disco óptico. Esto nos puede ayudar a detectar cambios precoces en la papila óptica.

En el glaucoma la organización de los haces de fibras determina el lugar y la forma de los campos visuales glaucomatosos:

a) La capa de fibras nerviosas retinianas presenta unas estriaciones con orientación regular, que se detectan en la región peripapilar y en el área de las fibras arqueadas, situadas por encima y por debajo de la mácula. Su origen tiene lugar en las células ganglionares de la retina periférica; allí, se curvan alrededor de la mácula y convergen en el canal corioescleral formando la mayoría del tejido de la cabeza del nervio óptico. La organización retiniana de las fibras nerviosas es probablemente tal, que las fibras que se originan más en la periferia están situadas en la profundidad de la retina, próximas al epitelio pigmentario. Y las fibras más centrales se colocan más superficiales en la retina, más cerca del vítreo.

b) En la cabeza del nervio óptico, los haces de las fibras nerviosas se disponen centralmente, mientras que las originadas en la periferia se encuentran más cerca del borde del canal corioescleral.

En el 50% de los ojos que desarrollan el glaucoma, la primera anomalía que se detecta es la pérdida difusa de los axones, acarreado un estrechamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas que en muchas ocasiones no será tan sencillo de detectar durante las fases iniciales. Algo más fácil es detectar los defectos con forma de cuña de las fibras. Esta cuña presenta su extremo más estrecho en el borde del disco óptico. En las siguientes imágenes, se muestra la percepción visual de una persona normal y la de una persona que padezca la patología glaucomatosa.



*Imagen vista por una persona con visión normal.*



*Imagen vista por una persona con glaucoma.*

### 3.2. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA

En el glaucoma<sup>12</sup> existen dos tipos de daños al nervio óptico<sup>13</sup>: el mecánico y el vascular. El nervio óptico se encuentra sumamente sensible a los daños mecánicos producidos por un aumento de la presión intraocular. Sin embargo, también existen daños estructurales de la malla trabecular y del trabéculo yuxtacanalicular, y posiblemente un factor isquémico del nervio óptico.

¿Cómo aumenta la presión intraocular? Los procesos ciliares son los encargados de producir la salida del humor acuoso. La presión intraocular se forma por la resistencia ofrecida por la trabécula yuxtacanalicular<sup>14</sup> al flujo de este humor acuoso. Una de las causas del glaucoma primario de ángulo abierto se debe a la incapacidad presentada por el trabéculo para permitir el paso de sustancias desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm. En el aumento de la presión intraocular están también implicadas la pérdida de células trabeculares, la compactación de las lamelas trabeculares uveales y corneoesclerales, el cierre de espacios trabeculares, así como cambios en la matriz extracelular.

La lesión mecánica se produce en los axones por un estrangulamiento parcial de la lámina cribosa del nervio. Esto es debido al aumento de presión intraocular que produce un abombamiento en la parte posterior. Los forámenes de esta lámina cribosa ofrecen resistencia a los haces de fibras que pasan por su interior, provocando la compresión de las fibras e impidiendo el flujo axoplásmico. Este flujo es el libre movimiento de las sustancias que van del cuerpo celular a las dendritas y que se da en dos direcciones: un flujo rápido, que va en dirección de la retina hacia el cuerpo geniculado externo, y uno lento, que va en sentido opuesto. Este último es muy importante, puesto que a través de este mecanismo llegan las neurotrofinas hasta las células ganglionares retinales. Las neurotrofinas o factores neurotróficos son una familia de proteínas que favorecen las supervivencias de las neuronas, uniéndose a receptores de determinadas células nerviosas para estimular su crecimiento, desarrollo y supervivencia. En el flujo axoplásmico encontramos factores neurotróficos tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento básico fibroblástico (BFGF), neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofinas 4 y 5 (NT 4/5) y al interrumpirse producen muerte de las células ganglionares. Estos receptores con los que interactúan son del tipo tirosina-kinasa (TrK), de los que hay tres tipos: TrKA, TrKB, TrC, primariamente activados por BFGF, BDNF, NT 4/5 y NT3. Al formarse los complejos neurotrofina-receptor activados son retrógradamente transportados hacia los cuerpos celulares.

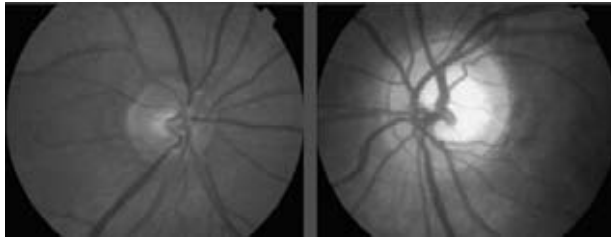
12 Cf., <http://scielo.isciii.es/scielo>. (15/12/2010).

13 Cf., <http://bvs.sld.cu/revistas> (05/12/2010).

14 Cf., <http://www.glaucomaworld.net> (10/12/2010).

Esta lesión produce el colapso de la lámina cribosa, que desemboca en un enrizado de las células ganglionares que atraviesan la lámina e impide el correcto transporte axoplásmico. Ahora, las neurotrofinas y otras proteínas no pueden alcanzar el cuerpo celular y se activa el proceso de apoptosis. Otras consecuencias de este enrizado de los axones es la depresión del gen de la célula sobreviviente, que aumenta la sensibilidad de la célula a las excitoxinas en la matriz celular adyacente, y un aumento en los radicales libres, especies reactivas oxidativas.

Por tanto, el flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico depende de los siguientes factores: resistencia al flujo, presión sanguínea, presión intraocular y viscosidad de la sangre. En la imagen se observa la diferencia existente entre el nervio óptico en estado normal y el que presenta un enfermo de glaucoma, en que lo vemos alterado por la presión intraocular.



*Nervio óptico en estado normal (Izda.) y con excavación propia de glaucoma (Dcha.).*

La lesión por resistencia vascular puede verse incrementada por defecto de autorregulación, disfunción autonómica o disfunción endotelial. En los pacientes con glaucoma se han encontrado con frecuencia estos fallos de autorregulación o de una circulación vasoespática. El vasoespasmo es producido intermitentemente por el frío, estrés y hábito de fumar, y puede interferir con esta autorregulación de la retina y circulación del nervio óptico.

Existen diferencias en los mecanismos de circulación retiniana y coroidea. Mientras que la coroides recibe suplemento autonómico, la circulación retiniana es controlada en respuesta a la demanda local del tejido y de acumulación de metabolitos. En pacientes de glaucoma, la reducción en la actividad parasimpática causa una reducción del flujo sanguíneo en la capa coroidea, conduciendo a una isquemia retiniana. Los fotorreceptores son dañados y esto conlleva una pérdida de campo visual. Los investigadores han encontrado en pacientes con glaucoma que el flujo sanguíneo está reducido en la lámina cribosa y anillo neuroretiniano temporal.

La circulación arteriolar depende de un balance entre vasodilatadores endoteliales, principalmente óxido nítrico y vasoconstrictores, siendo la endotelina el más potente. Este balance se refleja, por ejemplo, en pacientes con glaucoma

primario de ángulo abierto, donde existe un incremento de las endotelinas y una disminución de los niveles de óxido nítrico que conducen a la vasoconstricción.

En cuanto al factor isquémico, parece que la pérdida axonal es debida a que la presión intraocular elevada compromete la perfusión de la cabeza del nervio óptico, causando daño isquémico con la consiguiente activación de la muerte celular programada. También se plantea la hipótesis de que esta perfusión reducida puede conllevar una acumulación de excitotoxinas, tales como el glutamato, causando toxicidad y muerte celular. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal puede causar daño de las células ganglionares retinianas con la producción de radicales libres.

La muerte celular axonal también puede ser resultado de la acción de aminoácidos excitatorios, como el glutamato. La excitotoxicidad de las células ganglionares está mediada por la sobreestimulación de un subtipo de receptor del glutamato, el N-metil- D aspartato (NMDA).

Tras la liberación del glutamato en el lugar donde se ha producido el daño, el sodio entra a la célula, a la vez que cloro y agua, causando un edema celular. El edema celular es un nivel de degeneración hídrica causado por un fallo en la bomba intercambiadora de sodio y potasio por falta de ATP, que hace que el sodio del espacio intracelular no sea expulsado y aumente el contenido hídrico. Estos sucesos constituyen la fase aguda del trauma neuronal. Dependiendo del daño, la célula se puede recuperar o proceder a mayor pérdida de la función y morir. En una segunda fase, se produce una entrada de calcio. El calcio activa enzimas catabólicas, fosfolipasas, superóxidos, radicales libres y cinasas, causando una mayor liberación aún de ácido glutámico adicional. Además, el calcio estimula los oncogenes celulares para empezar la secuencia de la apoptosis e interfiere con las funciones mitocondriales y otras funciones celulares, alterando la señal de la función de transporte de la célula ganglionar. Vemos que en el glaucoma existe un círculo vicioso que produce la autodestrucción celular a través de una neurotoxicidad crónica y que termina en muerte celular acentuada.

Pero existen inhibidores del glutamato o del N-metil-D-aspartato que retardan la apoptosis. La elevación de los niveles de glutamato en el vítreo de humanos con glaucoma no se sabe aún si es un fenómeno primario, es decir, causal, o secundario, debido a la muerte celular liberándose glutamato en el área del nervio óptico.

En toda la amplia variedad de hipótesis planteadas para la explicación de la neuropatía óptica glaucomatosa, incluyendo el bloqueo del transporte axonal retrógrado, isquemia de la cabeza del nervio, alteraciones de la glia laminar, efecto directo de la presión de las células ganglionares retinianas y la muerte excitotóxica mediada por un receptor específico para el neurotransmisor glutamato, en todos ellos, la muerte de las células ganglionares retinianas es el resultado final. Por

tanto, la prevención para la progresión del glaucoma pasa por la protección de estas células ganglionares retinianas.

### 3.3. FACTOR GENÉTICO DEL GLAUCOMA

Actualmente, se estudia el papel de las influencias genéticas<sup>15</sup>, así como el papel de los mecanismos inmunes en la fisiopatología del glaucoma. Los portadores de ciertas mutaciones pueden desarrollar glaucoma temprano en sus vidas, tener una evolución más progresiva y agresiva, o ser más susceptibles al daño del nervio óptico. Las mutaciones en el gen miocilina<sup>16</sup>, por ejemplo, hacen las células de la malla trabecular más susceptibles a la elevación de la presión intraocular; no es ilógico pensar que esta u otras mutaciones similares podrían hacer las células ganglionares más susceptibles al daño por la elevación de la presión intraocular o a promotores de la apoptosis.

### 3.4. TIPOS DE GLAUCOMA

Dentro de esta neuropatía óptica<sup>17</sup> podemos establecer diferentes secciones en función del desarrollo de la enfermedad:

#### *a. Glaucoma agudo*

Se agrupan los glaucomas en los que se produce un aumento rápido e intenso en la presión intraocular y origina una sintomatología aguda. Dentro de esta sección podemos agrupar los siguientes tipos de glaucoma: glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma agudo de ángulo cerrado con iridotomía permeable, glaucoma neurovascular, glaucoma por bloqueo pupilar, glaucoma inflamatorio y glaucoma facolítico.

#### *b. Glaucoma subagudo*

Se incluyen los glaucomas en los que la presión intraocular puede aumentar con suficiente rapidez para provocar ciertos síntomas visuales, aunque no tanto como para desencadenar un glaucoma agudo. Distinguimos los siguientes tipos: glaucoma subagudo de ángulo estrecho, síndrome de Posner-Schlossman, glau-

15 Cf., <http://www.nei.nih.gov/> (05/12/2010).

16 Cf., <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/early-onset-glaucoma> (04/01/2011).

17 Cf., F.J. Monescillo, A. Chacón, *Atlas urgencias en oftalmología, Glaucoma e hipertensión ocular*, Barcelona 2001, 215-247.

coma pigmentario, glaucoma corticoideo, glaucoma de células fantasma y glaucoma pseudoexfoliativo.

*c. Glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral*

Se trata de hipertensiones oculares secundarias a otras patologías, que sólo producen una lesión glaucomatosa en caso de elevación intensa de la presión intraocular. Se trata de fístula carotidocavernosa, orbitopatía distiroidea y lesiones ocupantes de espacio infraorbitarias.

Hecha esta primera clasificación, hay que decir que es más común encontrar la clasificación de las diferentes afecciones glaucomatosas<sup>18</sup> en función del campo o ángulo de visión afectado: glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado o glaucoma secundario.

*1) Glaucoma de ángulo abierto*

En el glaucoma de ángulo abierto, el fluido drena de manera lenta desde la cámara anterior, haciendo que la presión se eleve gradualmente, casi siempre en ambos ojos. Así, se produce la lesión del nervio óptico, causando una lenta pero progresiva pérdida de la visión. La pérdida de visión comienza en los extremos del campo visual y, si no se trata acaba extendiéndose por todo el resto del campo visual y finalmente produce ceguera.

Constituye la forma más frecuente de glaucoma, común después de los 35 años pero que ocasionalmente puede aparecer en niños. Existe la influencia de un factor genético, que hace que la enfermedad glaucomatosa tienda a aparecer en varios miembros de una familia, siendo más común entre las personas diabéticas o entre personas que presentan una de las deficiencias visuales más comunes, la miopía. El glaucoma de ángulo abierto se desarrolla con más frecuencia y puede ser más grave en las personas de etnia negra.

*2) Glaucoma de ángulo cerrado*

En este tipo de glaucoma lo que se produce son ataques súbitos de aumento de presión, generalmente en un ojo. En las personas que sufren esta enfermedad, el espacio entre la córnea y el iris, por donde sale el fluido fuera del ojo, es más estrecho de lo normal. Cualquier factor que provoque la dilatación de la pupila, como una escasa iluminación, las gotas oftálmicas indicadas para dilatar la pupila antes de un examen ocular o ciertas medicaciones orales o inyectadas, puede hacer que el iris bloquee el drenaje de fluido. Cuando ello sucede, la presión intraocular aumenta de improviso.

18 Cf., <http://www.msd.es/publicaciones/> (05/12/2010)

### 3) *Glaucoma secundario*

Cuando el ojo ha sido dañado por una infección, una inflamación, un tumor, una gran catarata o cualquier trastorno ocular que cree una interferencia en el drenaje de fluido desde la cámara anterior, expone al ojo a sufrir un glaucoma de tipo secundario. Las enfermedades inflamatorias, como la uveítis, se encuentran entre los trastornos más comunes. Otras causas frecuentes incluyen la obstrucción de la vena oftálmica, las lesiones oculares, la cirugía ocular y las hemorragias dentro del ojo. Algunos medicamentos, como los corticosteroides, también pueden aumentar la presión en el ojo.

Visto que existen diversos motivos por los que el paciente podría padecer este glaucoma secundario, el tratamiento dependerá de su causa. Sirva como ejemplo, que cuando la causa es la inflamación suele recurrirse a los corticosteroides para reducirla, además de a otros medicamentos que mantienen abierta la pupila. En ocasiones es necesario llegar a la cirugía.

### 3.5. SÍNTOMAS

Hemos visto que no todos los tipos de glaucoma se desarrollan siguiendo un patrón común y que la causa de su aparición no es la misma en todos ellos. Esto hace que sea tan difícil detectar que una persona presenta esta enfermedad.

Al principio, el glaucoma de ángulo abierto no tiene síntomas<sup>19</sup>. No causa dolor y la visión se mantiene normal. Sin embargo, si el glaucoma no es atendido, las personas empiezan a notar que ya no ven como antes. Sin tratamiento, las personas con glaucoma pierden lentamente su visión lateral (periférica). Es como si estuvieran viendo a través de un túnel. Con el tiempo, la visión central (hacia al frente) también puede disminuir hasta que se pierde por completo. Además pueden darse otra serie de procesos sintomáticos como:

- Dolor de cabeza o cefaleas.
- Dolor del ojo.
- Aumento de presión intraocular.
- Alteraciones de la visión.
- Disminución progresiva de la vista.
- Náuseas y mareos.
- Dilatación moderada de la pupila.
- Dolor intenso en la mitad del cráneo y de la cara, sobre todo al presionar el ojo.
- Molestias frente a la luz (Fotofobia).
- Aumento del diámetro de la córnea.

19 Cf., <http://www.nei.nih.gov> (05/12/2010).

#### 4. TRATAMIENTO

En la actualidad el glaucoma sigue siendo una enfermedad para la que no existe cura. El estadio final de la neuropatía desembocará en la pérdida de visión. Los tratamientos existentes tratan de retrasar esta pérdida de visión o intentar que la pérdida de campo visual no sea total.

##### 4.1. ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS EN GLAUCOMA

Gracias a los estudios realizados de esta neuropatía óptica, que determinan que todos los tipos de glaucoma terminan en una muerte de las células ganglionares, se han realizado investigaciones con tratamientos farmacológicos que pudiesen prevenir esta degeneración de las células retinianas. El programa seguido incluye la prevención del apoptótico, protección de axones y células ganglionares no dañadas, pero con riesgo de estímulo nocivo por parte de tejido dañado próximo o degeneración axonal retrógrada y rescate de axones y células ganglionares marginalmente dañadas. Toda esta intensa investigación dirigida al estudio de la neuroprotección mantiene la promesa de que en un futuro cercano existirán terapias exclusivas para el rescate o regeneración del nervio óptico.

Los resultados de algunos estudios clínicos han mostrado que:

- a. La *memantina*, un antagonista del receptor glutamato, proporciona protección a las células ganglionares de la neurotoxicidad inducida por glutamato.
- b. El *betaxolol* induce la vasodilatación de los vasos oculares. Posee un efecto bloqueador de los canales de calcio.
- c. La briemonidina y la réscula son medicamentos con efecto neuroprotector en animales. Se ha demostrado que la réscula es una antagonista de la endotelina-1, producida probablemente por un defecto en la autorregulación del flujo sanguíneo y que era un estimulador de la vasoconstricción.
- d. Existen medicamentos con efectividad neuroprotectora como el Eli-pordil (antagonista NMDA), el Rituzole (inhibidor del glutamato) o el L-Deprenyl (inhibidor de la apoptosis).

Existen evidencias de que los mecanismos inmunes juegan algún papel crucial en el daño inducido por glaucoma. Los anticuerpos para proteínas contra el calor y autoanticuerpos están presentes en altas concentraciones en pacientes con glaucoma, al ser comparados con aquellos que no la tienen. Se ha demostrado que las proteínas contra el calor tienen un efecto protector contra el estrés celular y están presentes en elevadas concentraciones en el glaucoma inicial. La inhibición de anticuerpos por la inyección de anti-autoanticuerpos de las células T o por la



vacunación con COP 1 retarda o detiene la apoptosis de las células ganglionares en glaucoma experimental. COP-1 es un copolímero sintético constituido por los aminoácidos Ala, Lys, Glu y Tyr, el cual es usado como una droga inmunosupresora que puede inducir una respuesta mediada por células T pasiva o activa, la cual es neuroprotectora.

#### 4.2. MEDICAMENTOS

Todos estos estudios han concretado una serie de medicamentos para tratar el glaucoma. En el glaucoma de ángulo abierto se utilizan medicamentos que disminuyen la presión intraocular. Los medicamentos en colirios de aplicación directa en el ojo son: los mióticos, pilocarpina, o epinefrina, o medicamentos derivados de ellos, cuya función es mejorar el paso de líquido entre las cámaras del ojo; los betabloqueantes y los inhibidores de la anhidrasa carbónica que disminuyen la cantidad de líquido producido. A veces se utilizan medicamentos vía oral, inhibidores de la anhidrasa carbónica, para que la disminución del líquido sea más constante.

En el glaucoma de ángulo cerrado el cuadro es más agudo, por ello precisamos de un tratamiento inmediato para disminuir la tensión ocular. Se utilizan soluciones hiperosmóticas en inyección o vía oral. Mediante esta solución podemos controlar la tensión unas horas, pero luego debemos pasar a otros tratamientos de mantenimiento, como mióticos, betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Los casos rebeldes que no mejoran con tratamiento médico deben de ser tratados con cirugía. Las operaciones no tienen gran riesgo y la recuperación es de 1 ó 2 días. Por un lado, está la cirugía con láser<sup>20</sup>, en la que se realiza una trabeculoplastia, que mejora el drenaje del líquido entre cámaras. Se puede realizar con anestesia local en menos de una hora. Por otro lado, la iridotomía, que se realiza para tratar el glaucoma de ángulo cerrado, en la que se extrae parte del iris.

#### 4.3. OPERACIONES CON LÁSER EN GLAUCOMA

En la década de los 40 se comenzó utilizando la luz solar focalizada, y años después sería sustituida por el uso de un fotocoagulador de arco de xenon, que nunca tuvo demasiada aceptación para tratar el glaucoma, aunque sí para otras alteraciones retinianas. En 1960, el norteamericano Maiman produjo el primer láser, gracias al uso de un cristal de rubí, pero la “explosión” de las aplicaciones láser se

20 Cf., A. Garcés Fernández, “Trabeculoplastia selectiva con láser en glaucoma primario de ángulo cerrado”, *Revista Cubana de Oftalmología*, 23/1 (2010).

vería tras el desarrollo del láser de Argon. Tras años de investigaciones, a finales de los 70, el tratamiento con láser en varias formas de glaucoma fue generalizado.

Hasta hace pocos años existían dos modalidades de láseres: el *Argon láser (onda continua)* y el *Nd: Yag láser (onda pulsada)*. Actualmente existen algunos más en proceso de experimentación como el láser de erbio o el de holmio. Además, simultáneamente se han ampliado las técnicas a realizar en el tratamiento de glaucoma y en ocasiones se piensa en nuevos mecanismos de acción con efectos hipotensores, sin dejar de mencionar la creación de equipos con los que por medio del efecto láser se nos permite el diagnóstico precoz del glaucoma y la evaluación del estado del disco óptico.

#### *a) Características físicas de los láseres*

El láser es la amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación. La energía láser puede ser emitida como *onda continua* o como *onda pulsada*, lo cual constituye el régimen de trabajo de un láser.

– *Onda continua*. La inversión de población se mantiene estable en el tiempo y, por tanto, la potencia de salida también. En los láseres de modo continuo, la energía está en contacto con los tejidos el tiempo suficiente para que se produzca propagación de calor a los tejidos vecinos y aumente la zona de lesión térmica y necrosis coagulativa; por ello, son utilizados para fotocoagular (Ej. *Argon*).

– *Onda pulsada*. La inversión de población no se mantiene estable en el tiempo, sólo se alcanza en un corto intervalo, pudiendo emitirse en pulsos aislados o en serie, y es liberada súbitamente, por lo que origina *picos* de energía. En los de modo pulsado, hay poco tiempo para que el calor generado se propague a los tejidos vecinos, por lo que se origina una zona de menor necrosis coagulativa, lo cual disminuye sus propiedades hemostáticas (Ej. *Nd: Yag*).

#### *b) Láseres más utilizados en glaucoma*

1. *Argon*: Medio activo: gas argón. Emite en longitud de onda: azul a 488 mm y verde a 514 mm. Es óptimo para ser absorbido por la melanina, por lo que se utiliza sólo en tejidos pigmentados.

2. *Nd: Yag Láser*: Medio activo: átomos de neodimio en un cristal de Itrium-aluminio rojo (láser sólido). Emite en longitud de onda: cerca del infrarrojo (1064 mm). Puede operar en modo continuo o de manera pulsada. El primero para lograr efecto fotocoagulador, pero el modo pulsado es más utilizado porque genera potencias máximas (picos) de mayor magnitud que los de onda continua.

3. *Diodo láser*. Capaz de producir longitud de onda monocromática, con relativo alto poder a través de un amplio rango del espectro visible, que permite seleccionar la más altamente absorbible por el tejido que se quiere tratar. Significa avances en

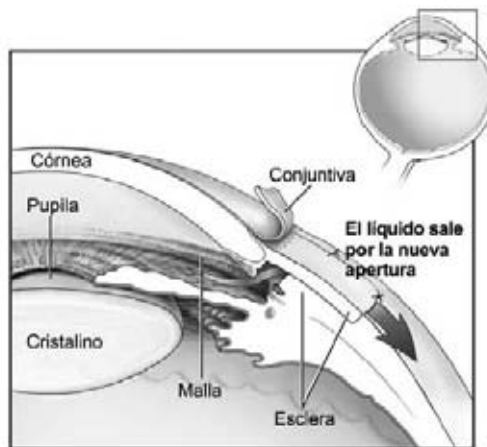
potencia, eficiencia, variabilidad y calidad en el impulso, por lo que constituye el primer candidato para las próximas generaciones de láseres en oftalmología.

#### 4.4. CIRUGÍA CONVENCIONAL

En la cirugía convencional se hace una nueva apertura para que el líquido pueda salir del ojo. La cirugía convencional generalmente se hace cuando los medicamentos y la cirugía láser no han podido controlar la presión del ojo. La intervención se realiza en una clínica u hospital. Previo al proceso quirúrgico, se pondrán una serie de inyecciones pequeñas alrededor del ojo para adormecerlo. Le quitarán un pedazo pequeño de tejido del ojo para crear un nuevo canal por el cual drene el líquido del ojo.

Durante varias semanas posteriores a la operación, el paciente deberá administrarse unas gotas para evitar la infección y la inflamación. Al igual que con la cirugía láser, la cirugía convencional se hace en un solo ojo a la vez. Generalmente, las cirugías se hacen en un período de cuatro a seis semanas de diferencia entre una y otra.

La eficacia de esta intervención es del 60 al 80 por ciento para reducir la presión del ojo. Sin embargo, puede darse que la nueva apertura para el drenaje se obstruya y que, tal vez, sea necesaria una segunda operación. En algunos casos, la visión no será tan buena como lo era antes de la operación. Este proceso puede causar algunos efectos secundarios como cataratas, problemas en la córnea, inflamación o infección dentro del ojo.



*Proceso quirúrgico convencional.*

#### 4.5. OTRAS TÉCNICAS LÁSER UTILIZADAS EN GLAUCOMA

a) *Iridotomía* (Iridectomía láser). Además de ser la técnica de elección en todo glaucoma de ángulo estrecho o cerrado «funcional», actualmente se está empleando en los síndromes de dispersión pigmentaria, aún con ángulo abierto. Se plantea un retraso de hasta 3 años en la aparición del glaucoma en estos pacientes, que produce un mecanismo de limpieza del trabéculo por las prostaglandinas endógenas liberadas al aplicar el láser. Generalmente, se emplea el lente de contacto de Abraham con un ángulo de convergencia de 24E y puede realizarse tanto con argón como con Nd: Yag láser.

b) *Trabeculoplastia*. Técnica de elección en los glaucomas primarios de ángulo abierto y en ocasiones de ángulo estrecho, previa realización de gonoplastia. En estos últimos, se hace para dejar bien expuesta la porción trabecular del ángulo y evitar impactos sobre la raíz iridiana, que pudieran favorecer la ulterior formación de goniosinequias.

Inicialmente, era una técnica usada en aquellos pacientes en quienes habían fracasado los tratamientos convencionales, tanto médico como quirúrgico, o para aquéllos que se negaban a la cirugía. Actualmente, constituye para muchos el tratamiento inicial en todo glaucoma crónico simple en pacientes mayores de 50 años de edad, con una presión intraocular por debajo de 30 mm de Hg y alteraciones mínimas de su campo visual.

c) *Ciclofotocoagulación*. Fotocoagulación de los procesos ciliares para eliminar o reducir la producción de humor acuoso. Puede realizarse por vía tranescleral o endoscopia. Puede realizarse con Nd: Yag láser o diodo láser.

Inicialmente se limitó a los glaucomas refractarios en estadio final, pero actualmente se aplica a ojos que poseen una buena agudeza visual, donde otras técnicas no han dado resultado.

d) *Esclerostomias* (Vía externa e interna). Con ellas se procura una vía de drenaje con mínimo daño de los tejidos adyacentes, que disminuya el riesgo posoperatorio de inflamación y subsecuente fibrosis de la zona quirúrgica, factores determinantes en el éxito o fracaso de toda cirugía antiglaucomatosa. El éxito viene acompañado por la aparición de una ampolla difusa subconjuntival con escape de material viscoelástico al espacio de Tenon, que protege a la conjuntiva de daño térmico.

e) *Goniofotocoagulación*. Empleada en el glaucoma neovasular y en la rubeosis iridoangular. Se requiere realizarla precozmente, antes de que se produzca el cierre angular por membrana fibrovascular.

f) *Suturalisis*. Pueden cortarse las suturas del flap escleral, cuando éste se encuentre muy apretado, para facilitar el paso del acuoso al espacio de Tenon.

## 5. INVESTIGACIONES FUTURAS

El Instituto Nacional del Ojo mediante estudios en laboratorio y con pacientes, está intentando mejorar las formas de detección, tratamiento y prevención de la pérdida de visión producida en las personas que padecen glaucoma. Se han ampliado enormemente las dianas terapéuticas para frenar el glaucoma. Hasta hace poco sólo se contemplaba la posibilidad de disminuir la presión intraocular. Actualmente un ejemplo de las investigaciones que se están realizando es que han sido descubiertos genes que pueden ayudar a explicar cómo el glaucoma daña al ojo. Desde esta organización también se están apoyando estudios para comprender la susceptibilidad de las personas a desarrollar glaucoma, cuándo se debe empezar a tratar a los pacientes con presión alta dentro del ojo y qué tratamiento se debe usar primero.

El diagnóstico genético molecular del glaucoma nos abre las puertas a una terapia génica cada vez más cercana, que reemplace el producto mermado por la mutación. Además, el campo de la neuroprotección contempla la posibilidad de preservar la vida de las células ganglionares retinianas. Por último, la mejora de la nutrición vascular al nervio óptico contribuiría a paliar el barotrauma, daño causado a los tejidos del cuerpo por una diferencia de presión, que sufren las fibras nerviosas del ojo, haciéndolas más resistentes.

En las investigaciones futuras sobre glaucoma también será importante conocer un procedimiento para lograr la regeneración del nervio óptico, por ejemplo, mediante el cultivo de las células retinianas del ganglio. En el laboratorio del ojo y del oído de Nueva York, estas células retinianas del ganglio están siendo cultivadas. Allí, se han conseguido grandes avances en el desarrollo de nuevos tratamientos para el glaucoma, realizando importantes estudios anatómicos de las anomalías en el glaucoma a través de nuevos dispositivos oculares de la proyección de la imagen, del tejido fino, de la biología de la célula, y mediante ensayos clínicos a nivel nacional patrocinados por el Instituto Nacional del Ojo.

## 6. CONCLUSIÓN

Hoy en día el glaucoma sigue siendo una enfermedad para la que no se conoce cura. Existen diversos tratamientos para frenar o disminuir en cierta medida la pérdida de visión o para retrasar esta ceguera, pero aún no se conocen técnicas, ni procedimientos para regenerar las neuronas que han sido dañadas. De momento, toda la visión que se pierde por la enfermedad no se puede recuperar.

Vistas las líneas investigadoras que se están desarrollando, considero adecuado que se estén centrando en el tratamiento de las células ganglionares retinia-

nas y el estudio de su posible regeneración en el nervio óptico. Con el desarrollo de cultivos de estas células se puede conocer mejor el funcionamiento y las necesidades que presentan. Además, se facilita el estudio de los efectos producidos en los cultivos por diferentes fármacos. Se podrá evaluar el efecto que producen en el desarrollo de las células ganglionares retinianas y, así, poder establecer futuros tratamientos con el objetivo de la recuperación de la visión perdida a causa del glaucoma.

Esas investigaciones en cuanto a lo que respecta al tratamiento del glaucoma, pero en cuanto a su prevención, considero que el factor genético es el principal tema de estudio. Poder determinar con suficiente antelación la predisposición del paciente a padecer la enfermedad, con el fin de diagnosticar tratamientos preventivos para no sufrir pérdida visual a causa del glaucoma, es una meta a alcanzar.