

VI.-

MECANISMO DE ACCIÓN.

Por lo que hemos visto hasta ahora, es evidente que no podemos explicar cómo la SLT consigue bajar la PIO mediante la teoría mecánica atribuida a la ALT. Queda clara la ausencia de daño coagulativo, y por tanto de los cambios traccionales que se han descrito en la trabeculoplastia clásica.

Vías de drenaje: Base anatomofisiológica e histopatológica.

Para la mayoría de los autores, la teoría mecánica es insuficiente y excesivamente simplista para aclarar el efecto reductor de la PIO en la ALT. Numerosos estudios al respecto tratan de hallar un mecanismo más íntimo, que afecta a la composición y recambio de la matriz extracelular, y complejos cambios en la división y migración celular en la malla trabecular²⁸⁻³⁰. No es nuevo que, en el glaucoma primario de ángulo abierto y en el glaucoma cortisónico, se ha evidenciado un aumento de los componentes de la matriz extracelular a nivel de la malla trabecular y en el *tejido yuxtacanalicular*, en mayor cuantía que la que sería explicable por los cambios debidos a la edad

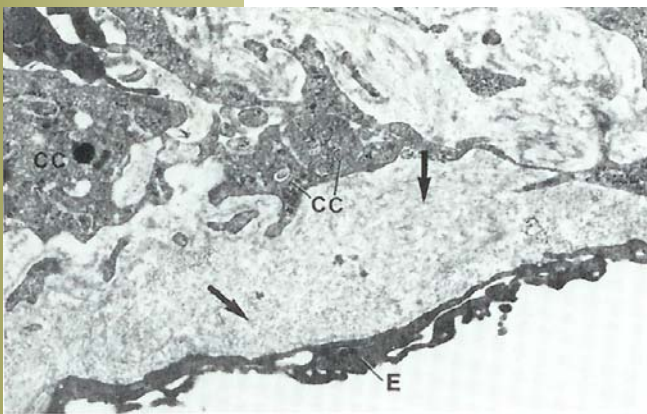


Fig. 18. Glaucoma cortisónico. E: Endotelio del canal de Schlemm. Flecha: Depósito de material amorfo y fibrilar en tejido yuxtacanalicular.

de los pacientes³¹⁻³⁴. Este incremento de volumen se hace a expensas de ciertos componentes de la matriz extracelular, dependiendo de la etiología del cuadro glaucomatoso. En el glaucoma crónico simple, se produce un aumento del volumen de las microfibrillas de las vainas de las fibras elásticas³², tanto a nivel del trabéculum corneoescleral, como en la *lámina cribiforme* (la porción de tejido que separa el trabéculum corneoescleral de las células endoteliales de la cara interna del canal de Schlemm), también conocida como *tejido yuxtacanalicular* (Fig. 20). Esta porción de tejido tiene una



Fig. 19. Plexo cribiforme. Las fibras elásticas dejan espacios libres (canales acuosos)

configuración histológica especial, rica en proteoglicanos y fibras elásticas que están unidas entre sí, formando un entramado bajo la membrana basal del endotelio de la cara interna del canal de Schlemm, conocido como *plexo cribiforme*, que está unido mediante pequeños haces fibrilares a las células endoteliales, al estroma corneal, y a través de fascículos elásticos tendinosos, a una parte de las fibras longitudinales del músculo ciliar. Este plexo adopta una disposición a la manera de una red, con unos espacios intermedios, en los que abundan los proteoglicanos y el ácido hialurónico,

moléculas muy hidrofílicas, que constituyen verdaderos canales hídricos, a través de los cuales, el humor acuoso alcanza el endotelio del canal de Schlemm, para ser drenado a la luz del canal mediante la formación de vacuolas acuosas. Con la edad, el plexo cribiforme, y las fibras elásticas, experimentan un aumento del grosor, no a expensas de la elastina, la sustancia amorfa que compone el núcleo de las fibras elásticas, que se mantiene estable a lo largo de la vida del individuo, sino por un incremento del número de microfibrillas que la recubre, (*SD-plaques*) (Figs.22-23). En el caso del glaucoma crónico simple, este aumento de grosor es mucho más pronunciado, llegando a "ahogar" a los canales hídricos, aumentando la resistencia a la salida del humor acuoso, y por consiguiente, elevando la presión intraocular³².

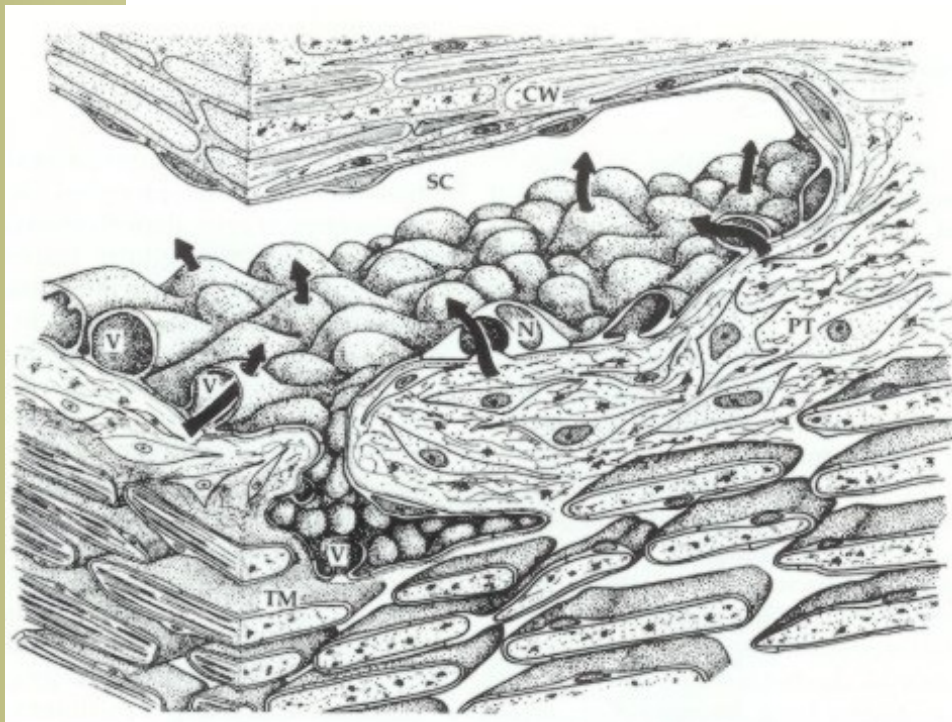


Fig. 20. Esquema de la estructura del tejido yuxtacanalicular o lámina cribiforme, situado entre el endotelio de la cara interna del canal de Schlemm y el trabeculum corneoescleral, y que se considera el principal responsable de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso. Es un tejido, por lo general no fenestrado (aunque pueden existir invaginaciones del endotelio canalicular, que forman los llamados por algunos autores, canales colectores internos de Sondermann -V-), rico en proteoglicanos y ácido hialurónico, y que alberga a una estructura especial que le da su nombre: el plexo cribiforme.

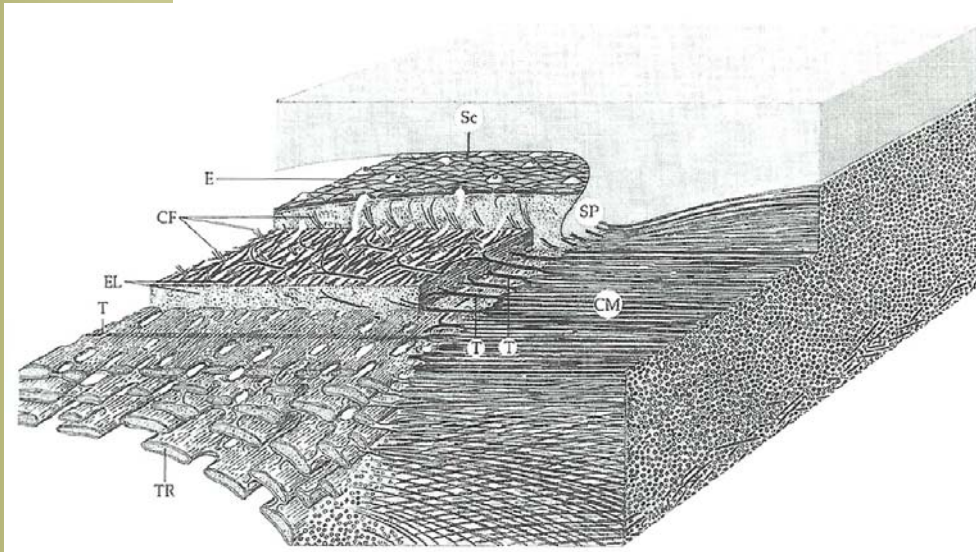


Fig. 21. Esquema que muestra la especial disposición y relaciones de las fibras tendinosas de la porción longitudinal del músculo ciliar, cuyas terminaciones se adhieren, tanto al espón escleral (SP), como a diferentes niveles del trabéculum al atravesarlo para alcanzar las porciones más externas del colágeno corneal, emitiendo prolongaciones transversales que se insertan en los elementos estructurales del tejido trabecular, y que el el tejido yuxtacanalicular se conectan con las delicadas fibras elásticas del plexo cribiforme.

Cuando instilamos fármacos parasimpaticomiméticos, como la pilocarpina, provocamos la contracción del músculo ciliar, que, en virtud de la conexión de parte de sus fibras con el plexo cribiforme, abre los "espacios vacíos" de los canales hídricos de ácido hialurónico y proteoglicanos. Ello facilita el paso de humor acuoso hacia el canal de Schlemm, reduciendo así la PIO, y no mediante la apertura de los espacios intertrabeculares a nivel del trabéculum uveal o corneoescleral, que son demasiado anchos como para ser los responsables del aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso³². Esta hipótesis concuerda con la teoría actual de que la estructura de mayor resistencia al paso del humor acuoso no son los orificios intertrabeculares del trabéculum corneoescleral, ni las células endoteliales de la cara interna del canal de Schlemm, sino el tejido yuxtacanalicular o lámina cribiforme. Otros cambios presentes en el glaucoma primario de ángulo abierto, son el aumento del número de células de la lámina cribiforme, la pérdida de células endoteliales de las trabéculas con la consiguiente denudación de los haces centrales colágenos de la zona intermedia del trabéculum, la pérdida de glucosaminoglicanos y de proteoglicanos, y la aparición de unos corpúsculos resultantes de la degeneración celular, las *vesículas matriciales*, algunas de las cuales son lisosomas que contienen numerosos enzimas, y que son consideradas verdaderas "bolsas explosivas", a las que se ha involucrado en el origen de

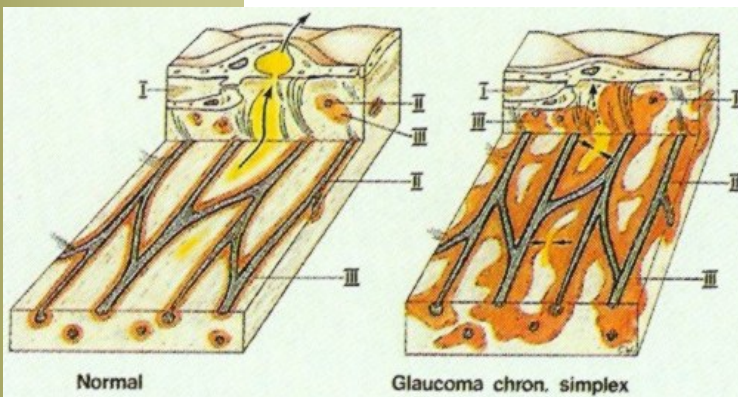


Fig. 22. Acúmulo de material derivado de la envoltura de las fibras elásticas (SD-plaque) en el GPA, ahogando los espacios libres de los canales acuosos.

la aparición de las *SD-plaques*, y de la alteración histológica responsable del aumento de resistencias al paso del humor acuoso³². Estos depósitos de *SD-plaques* se observan también en el glaucoma normotensional, junto con una inusual activación de las células trabeculares, que parecen ser el origen de dicho material. Otro caso de activación celular lo constituye el glaucoma cortisónico, en el que podemos ver células cribiformes marcadamente activas, con signos de degradación, que

producen un material de depósito fibrilar que tapona los canales hídricos del tejido yuxtacanalicular (Fig. 18). En otros tipos de glaucoma, como el pseudoexfoliativo y el pigmentario, la causa de la obstrucción es un depósito de material que es arrastrado al tejido trabecular por el propio humor acuoso. El origen del material exfoliativo del síndrome PSX es aún desconocido, y se ha encontrado en múltiples localizaciones extraoculares (corazón, pulmón, hígado, cerebro, riñones), en asociación con el tejido conectivo. Algunos autores lo consideran un derivado de las membranas basales, mientras que otros, una estructura seudo-amiloide. En el trabéculum podemos encontrarlo principalmente en el tejido yuxtacanalicular y adosado a los haces trabeculares uveales y corneoesclerales, adherido firmemente muchas veces a membranas basales de haces trabeculares desnudos, pero también alrededor del canal de Schlemm, venas acuosas, venas episclerales, músculos extraoculares, y en general, a lo largo de todas las vías de

salida del HA. En el caso del glaucoma pigmentario, el bloqueo de los canales acuosos parece deberse a cambios en la actividad biológica de las células endoteliales trabeculares y cribiformes, y no sólo al depósito de pigmento³².

En definitiva, la obstrucción a la salida del HA es un problema que se ubica en la matriz extracelular del trabéculum, fundamentalmente en el tejido yuxtacanalicular, y los cambios inducidos por los fármacos hipotensores que actúan disminuyendo las resistencias a su drenaje, han de actuar necesariamente a dicho nivel. Es necesario, pues, además de conocer la anatomofisiología trabecular y su histopatología en los diferentes tipos de glaucoma, comprender el funcionamiento de la matriz extracelular y sus componentes³⁵⁻³⁶ como elemento clave para entender el funcionamiento de los sistemas láser utilizados en la trabeculoplastia.

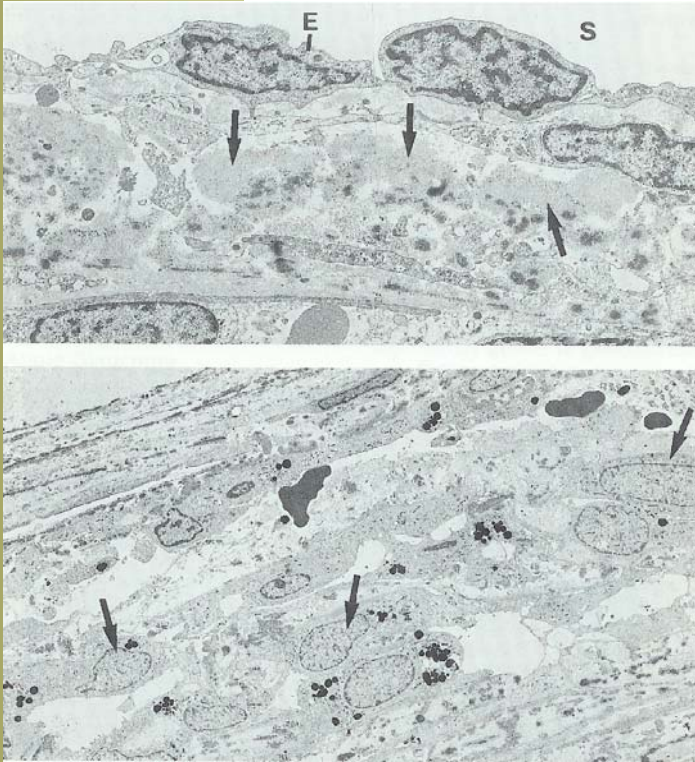


Fig. 23. Arriba: Microscopia electrónica del tejido yuxtacanalicular de un ojo con GPAA, mostrando el acúmulo de material amorfo (SD-plaque). Abajo: Aumento de la celularidad en la lámina cribiforme.

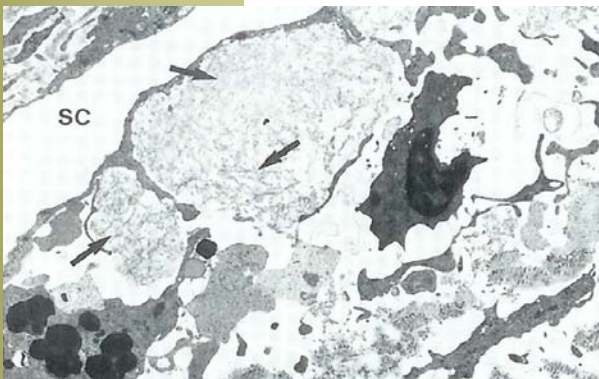


Fig. 24. Izda: Material PSX en tejido yuxtacanalicular. Dcha: Acúmulo de material PSX adherido a la membrana basal de un fascículo trabecular.

La **matriz extracelular** constituye el “cemento tisular”, que ocupa los espacios intercelulares de los organismos vivos. Aunque sus componentes básicos son siempre los mismos, su proporción varía en cada tejido, en función de las necesidades estructurales y fisiológicas, creando un medio ambiente específico en cada órgano o tejido. El colágeno, en sus diferentes formas, es el elemento fibrilar más común y abundante. Confiere a los tejidos resistencia ante la tracción. A menudo se condensa para formar estructuras diferenciadas, como membranas basales, tabiques intercelulares o envolturas capsulares. Otras veces, forma elementos estructurales más específicos, como tendones, fascias o ligamentos³⁵.

La elastina es el componente central de las fibras elásticas (Fig 25). Se trata de una materia amorfa que suele ocupar el centro de las fibras elásticas, rodeada de elementos fibrilares. Proporciona a los tejidos la capacidad de absorber las presiones y fuerzas que tienden a deformar el tejido, amortiguándolas, para recuperar la forma inicial una vez dejan de actuar. Por ello se encuentran en abundancia en las paredes de los vasos, en los tendones, y en las envolturas capsulares³⁵.

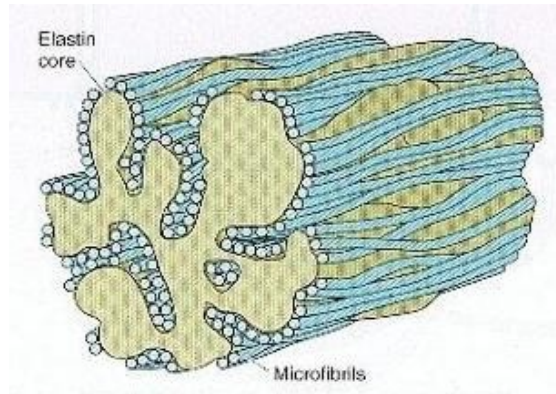


Fig. 25. Composición de las fibras elásticas: Centro de elastina (material amorfo), rodeado de microfibrillas

El tercer elemento de la matriz extracelular son los proteoglicanos (PG). Son cadenas de glucosaminoglicanos unidas a una proteína fibrilar central, remedando la estructura de una pluma. Su superficie está plagada de cargas negativas, lo que les confiere una extrema hidrofilia, por lo que en su estado natural, estas macromoléculas están totalmente embebidas en agua, siendo las responsables de que seamos un 70% líquido. Esta hidratación se modifica con la presión, a la manera de una esponja, perdiendo líquido cuando aquélla actúa, y rehidratándose cuando cesa. De esta forma, contribuyen también al mantenimiento estructural de los tejidos vivos, junto con las fibras colágenas y elásticas. Pero también existe lo que se denomina elementos de anclaje entre los diversos componentes de la MEC, como la fibronectina, y las lamininas, que unen las células a las membranas basales³⁵.

La malla trabecular y el tejido yuxtacanalicular es un tejido conectivo especializado, con un alto contenido en proteoglicanos, que facilitan el paso del humor acuoso desde la cámara anterior del ojo al canal de Schlemm. El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano presente en la MEC, que puede presentarse, bien unido a una proteína central, o bien aislado, formando un gel amorfo altamente hidratado, que rellena los espacios interfibrilares de la MEC³⁵. Junto con los demás proteoglicanos, constituyen verdaderos canales tisulares de drenaje del humor acuoso.

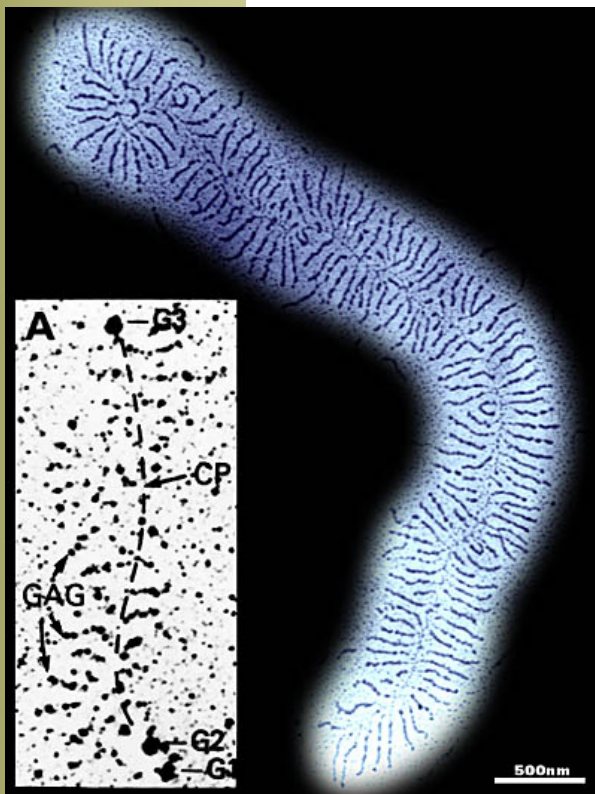


Fig. 26. Molécula de proteoglicano. Constan de un esqueleto central proteico al que se unen cadenas de GAG. Tienen una extraordinaria avidez por el agua.

La MEC está sujeta a un "turnover" o recambio, en el que sus elementos se renuevan, en función de las necesidades fisiológicas imperantes en cada momento, y además, lo efectúa en un tiempo muy corto (< 2 días para los PG), frente a otros tejidos metabólicamente muy activos, como la córnea, que tiene un tiempo de recambio de unos 7 días³⁷. Dicho recambio está regulado por una serie de factores, algunos enzimáticos, otros humorales, que favorecen o dificultan dicha renovación. Así, las **metaloproteinasas** (MMP), una familia de aproximadamente 20 tipos de proteínas³⁸, en cuya composición entran a formar parte metales como el zinc, degradan y eliminan fibras colágenas, proteoglicanos y otros materiales de depósito de la MEC, favoreciendo la movilidad y migración celular y la síntesis de nuevos elementos de la MEC. Por el contrario, factores como el **inhibidor tisular de las metaloproteinasas** (TIMP), mediante la unión estrecha con éstas, se oponen a la acción de estas enzimas, disminuyendo el recambio de la MEC³⁷. Ciertos fármacos, muy habituales en nuestra clínica diaria, como las **prostaglandinas**, son capaces de modificar el ritmo de recambio de la MEC, a través de la inducción de la expresión de las MMP, a nivel de los intersticios de las fibras musculares del cuerpo ciliar, aumentando el flujo uveoescleral, y contribuyendo al descenso de la PIO³⁹⁻⁴³ (actualmente, se considera que las PG actúan también acelerando el recambio de la MEC a nivel del tejido yuxtacanalicular). Podría, finalmente, decirse, que la regulación de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso, dependería en gran parte de la "habilidad" del trabeculum para mantener el recambio de la matriz extracelular, y adecuarlo a las necesidades³⁷.

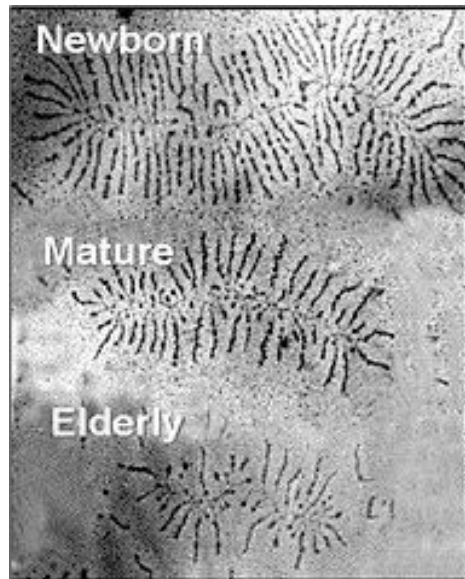


Fig. 27. Degradación de los proteoglicanos con la edad. El aumento del "turnover" de la MEC favorece la creación de nuevos proteoglicanos, con mayor capacidad de hidratación, y por tanto, de transporte de fluidos.

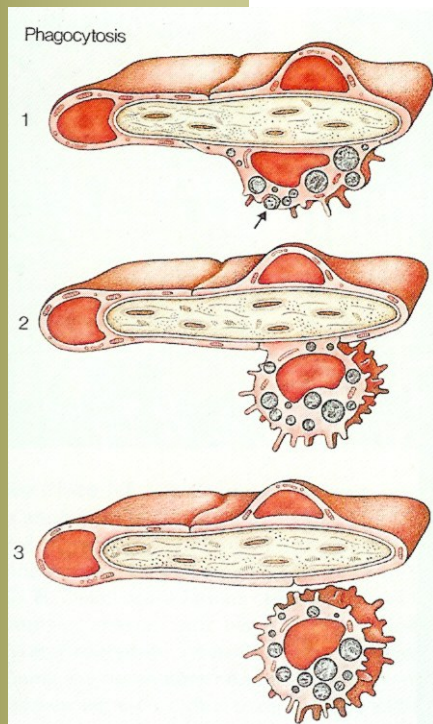


Fig. 28. Activación y migración celular de una célula endotelial trabecular.

Son ya numerosas las evidencias de que la acción del láser, tanto ALT como SLT, a través de citoquinas, como la interleukina I (IL-I), induce un aumento de la expresión de las metaloproteinasas en modelos animales y humanos⁴⁴⁻⁴⁷. Alvarado y cols, postulan que tras la radiación láser y la dispersión del pigmento, se produce un reclutamiento de monocitos, que son activados, transformándose en macrófagos (aumentan hasta 8 veces tras el láser), que fagocitan el pigmento y los restos celulares^{31,44}. Ello desencadena una respuesta humoral, con salida al exterior de citoquinas como las interleukinas I y II, factor de necrosis tumoral (TNF α y β), inhibidor tisular de metaloproteinasas, entre otros, que van a inducir la expresión, por parte de las células trabeculares, de metaloproteinasas, cuya acción sobre la matriz extracelular ya hemos comentado, y cuyo resultado es una renovación de sus componentes, fundamentalmente proteoglicanos, restituyendo los canales acuosos y disminuyendo las resistencias a la salida del humor acuoso.

Pero además, en estudios realizados, tanto en primates como en modelos humanos, se ha demostrado que la radiación láser de argón induce un aumento de la división celular^{14,28-30,45,48}, puesta de manifiesto mediante la captación de timidita tritiada, en la región más anterior del trabeculum, precisamente en la zona que no participa en

la filtración, pero cuyas células parecen tener, a semejanza del limbo esclerocorneal, cierta pluripotencialidad y capacidad regenerativa. Este aumento de la división celular es máximo a las 48h de la radiación láser, alcanzando un 180% sobre el valor basal, para decaer a un 70% a los 5 días. Se ha demostrado también la migración (Fig. 28) de estas células y la repoblación de las áreas tratadas, donde se había producido la necrosis y/o desaparición de las células trabeculares, por acción de la radiación láser²⁸. En todo ello participan procesos de degradación y recambio de la MEC, inducidos por enzimas específicos (MMP, TIMP).

En estudios realizados con cultivos orgánicos de segmento anterior de globo ocular de animales y humanos, ha sido posible demostrar las consecuencias inmediatas de la adición al medio de cultivo de determinados factores, como IL-1, TNF, TIMP, MMP, entre otros (Fig 29 A y B). También se ha podido constatar la respuesta biológica tras someter al espécimen a radiación láser, pudiendo medirse en el medio de cultivo los cambios de concentración de diversas sustancias, y las resistencias al flujo de líquido a través de la malla trabecular⁴⁹⁻⁵⁰. Así, la adición al medio de cultivo de MMP3, IL-1 y TNF α , produce un aumento del flujo de salida, mientras que si instilamos TIMP, se produce el efecto contrario. Estos cambios son reversibles, y se producen en un tiempo que oscila entre 1 y 3 días⁴⁹. Por otra parte, se ha visto que la ALT y la SLT practicadas sobre estas preparaciones, generan IL-1 y TNF, que se liberan en el medio. Si a continuación añadimos una porción de este medio líquido, que ya contiene los citados factores, en un cultivo virgen, se induce en él la transducción y expresión de MMP, y consecuentemente, se produce un aumento del flujo de salida, lo que demuestra, por una parte, que tanto ALT como SLT inducen la liberación de IL-1 y de TNF, y por otra, que son precisamente estos factores los responsables de la expresión de las enzimas modificadoras e inductoras del recambio de la MEC, las metaloproteinasas, y que dicho recambio aumenta el flujo de salida. Estudios realizados sobre cultivos de células de malla trabecular porcina, han demostrado que la adición de IL-1 y de TNF induce la transducción y expresión de MMP⁴⁷. Alvarado y colaboradores, han conseguido demostrar que la ALT y la SLT inducen la liberación de IL-1 y de TNF, y en el caso de la SLT, tal respuesta adopta un patrón dosis dependiente, de manera que la utilización de intensidades bajas por disparo (0,1 mJ), desencadena una liberación moderada de IL-1, mientras que si se multiplica por 10 dicha intensidad, (1 mJ), la respuesta se incrementa de forma muy notable⁴⁴.

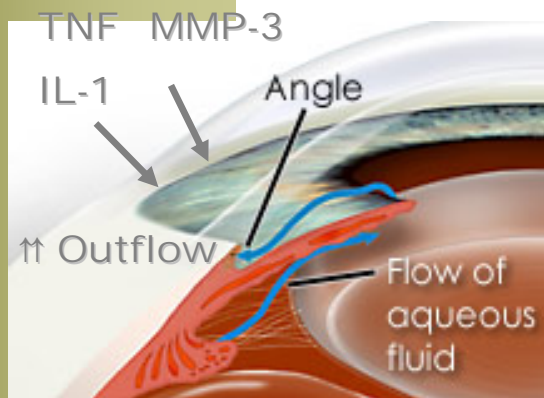


Fig. 29.A. En estudios realizados sobre cultivos orgánicos de segmento anterior de ojo humano y de animales, se ha demostrado que la presencia en el medio de factores como IL-1, TNF y MMP, aumenta el flujo de salida. Por el contrario, la adición de factores inhibidores de la acción de las MMP, como el TIMP, da como resultado una reducción de dicho flujo de salida.

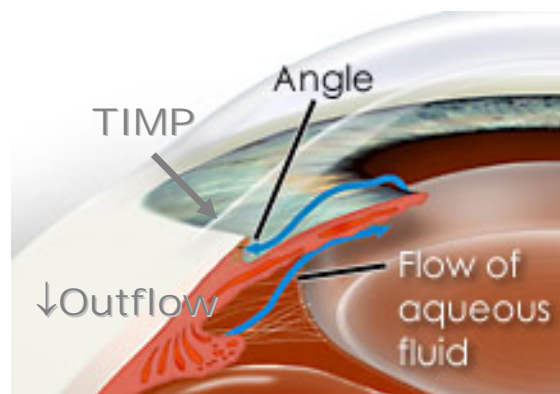


Fig. 29.B. El TIMP (Inhibidor Tisular de las Metaloproteinasas), ha demostrado una acción antagónica in vitro, respecto de las metaloproteinasas, disminuyendo el flujo de salida en cultivos orgánicos de segmento anterior.

NOTAS