

## GLAUCOMA

### 1. Embriología, anatomía y fisiología

#### 1.3

### Producción de humor acuoso, flujo trabecular, presión venosa epiescleral, flujo úveo-escleral

Rocío García Catalán<sup>1</sup>, Rafael Giménez Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital El Escorial Madrid.

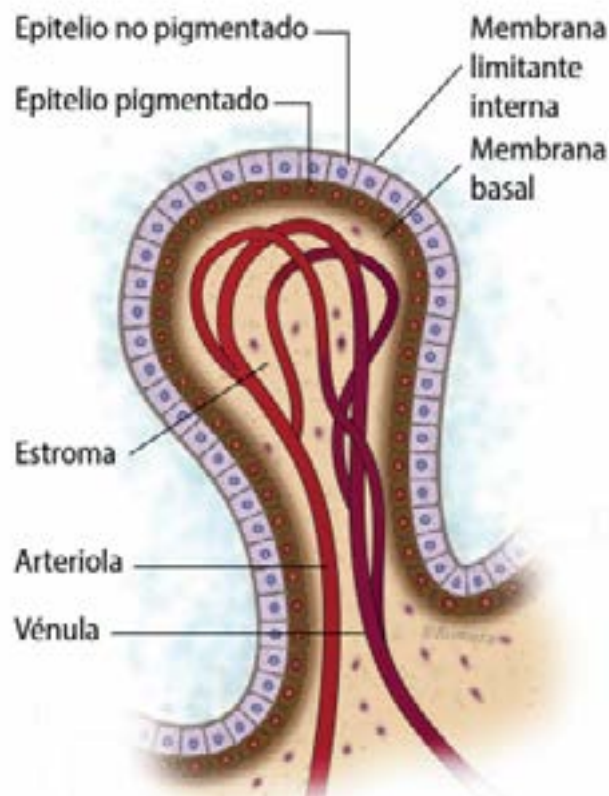
<sup>2</sup> Hospital Universitario reina Sofía Córdoba.



## FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso contribuye al mantenimiento del metabolismo de las estructuras avasculares del segmento anterior del ojo como la córnea, el cristalino y la malla trabecular. Aporta nutrientes y recoge las sustancias de desecho producidas por los tejidos. Además, estabiliza la estructura ocular ya que permite que el ojo sea una cámara presurizada.

La producción de humor acuoso tiene lugar en el cuerpo ciliar. En el cuerpo ciliar hay aproximadamente 80 procesos ciliares cuya morfología es digitiforme. La parte externa está formada por un epitelio distribuido en dos capas y en el interior se encuentra el estroma con una red de capilares fenestrados cuyo aporte vascular depende de ramas del círculo mayor del iris (fig. 1).



**Figura 1:** Estructura de un proceso ciliar. Figura publicada en la Mesa Redonda de la SEO 2016 (con permiso del autor).

La capa más cercana al estroma es el epitelio ciliar pigmentado, que es una continuación del epitelio pigmentario de la retina y que contiene numerosos gránulos de melanina. La capa en contacto con la cámara posterior del ojo es el epitelio ciliar no pigmentado, que es una continuación de la retina neurosensorial. Estas dos capas de epitelio están unidas mediante uniones estrechas (*tight junctions*) por su parte apical, siendo, por tanto, un componente importante de la barrera hematoacuosa. Las células

## 1.3. Producción de humor acuoso, flujo trabecular, presión venosa episcleral, flujo úveo-escleral

Rocío García Catalán, Rafael Giménez Gómez

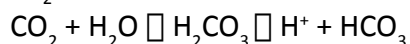
del epitelio no pigmentado contienen un número elevado de mitocondrias (lo que refleja una intensa actividad metabólica) y microvilli para aumentar la superficie de contacto con la cámara posterior. El cuerpo ciliar recibe terminaciones nerviosas tanto simpáticas como parasimpáticas.

El humor acuoso se forma por la transferencia de solutos desde el estroma del cuerpo ciliar a la cámara posterior. Esto genera un gradiente osmótico que hace que el agua se mueva en respuesta a este gradiente. La secreción de acuoso tiene lugar en 3 etapas:

### Paso de solutos y agua desde el estroma hacia las células del epitelio ciliar pigmentado (fig. 2)

El paso de iones y agua desde el estroma hacia el interior celular está mediado por proteínas transportadoras que necesitan energía para su funcionamiento. Esta energía se obtiene de la hidrólisis del ATP (adenosin trifosfato) en ADP (adenosin difosfato), proceso que se activa mediante una enzima situada en la membrana celular del epitelio ciliar: la  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ .

La enzima anhidrasa carbónica también participa en este proceso. Esta enzima se encuentra en el interior de la célula del epitelio ciliar pigmentado y cataliza la conversión de  $\text{CO}_2$  y agua a bicarbonato a través de la siguiente reacción química:



El  $\text{H}^+$  y el  $\text{HCO}_3^-$  producidos se intercambian con el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Cl}^-$  del estroma: Las células toman  $\text{Na}^+$  del estroma intercambiándolo con  $\text{H}^+$  del interior celular y también toman  $\text{Cl}^-$  del estroma intercambiándolo con  $\text{HCO}_3^-$  intracelular (fig. 2).

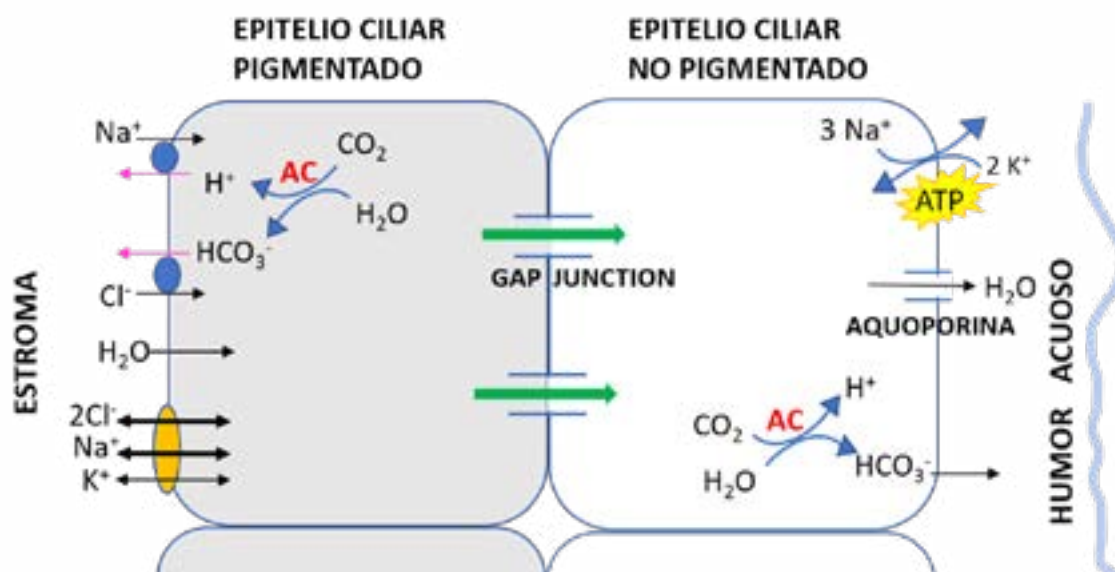


Figura 2: Esquema simplificado de la producción de humor acuoso en el epitelio ciliar.

AC = Anhidrasa carbónica

## TRANSFERENCIA DESDE EL EPITELIO PIGMENTADO HACIA EL EPITELIO NO PIGMENTADO A TRAVÉS DEL GAP JUNCTIONS (FIG. 2)

### Paso de solutos y agua desde las células ciliares no pigmentadas hacia la cámara posterior (fig. 2).

En última instancia, las células del epitelio no pigmentado son las encargadas de la producción del humor acuoso mediante 3 mecanismos: secreción activa, ultrafiltración y difusión. El primero de ellos necesita energía para su actividad. En cambio, los dos últimos son procesos pasivos, es decir, no requieren una participación celular activa ni requieren energía.

#### Secreción activa

Es la responsable de la mayoría de la producción del humor acuoso, aproximadamente entre un 80% y un 90%. Son transportados mediante este mecanismo: el  $\text{Na}^+$ , el  $\text{Cl}^-$ , el  $\text{HCO}_3^-$ , el ascorbato y algunos aminoácidos.

La energía necesaria para el transporte de sustancias se genera mediante la hidrólisis del ATP en las bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ , de modo similar a como ocurre en el epitelio ciliar pigmentado. Estas bombas, muy abundantes en el epitelio ciliar no pigmentado, expulsan sodio desde el interior celular hacia la cámara posterior en contra de un gradiente de concentración. Esta salida de sodio genera una presión osmótica que conduce a una salida del agua desde la célula. Dicha salida se realiza de forma pasiva a través de aquoporinas, que son unas moléculas que actúan a modo de canales de agua (fig. 2).

Existen receptores adrenérgicos en el epitelio ciliar, aunque no se sabe su función con exactitud. De ellos, los más frecuentes son los receptores  $\beta_2$ . Los fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos (betabloqueantes) usados en glaucoma disminuyen la producción de acuoso a través de un descenso del transporte activo al reducir posiblemente la eficiencia de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

En el epitelio ciliar no pigmentado también es importante la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima participa en este proceso de secreción activa, ya que genera bicarbonato que pasa del interior celular a la cámara posterior. Además, la formación de bicarbonato regula el PH para que el transporte activo de iones ocurra en un PH óptimo. Por esta razón, los fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida oral, la brinzolamida y la dorzolamida tópica, disminuyen la producción de humor acuoso, posiblemente a través de cambios en el PH.

#### Ultrafiltración

La ultrafiltración es el paso de agua y sustancias hidrosolubles desde el endotelio de los capilares del estroma ciliar hacia la cámara posterior en respuesta a un gradiente os-

mótico o de presión hidrostática. Por tanto, la diferencia de la presión hidrostática entre los capilares y la PIO favorece el movimiento del fluido hacia la cámara posterior. Si aumenta la presión hidrostática en los capilares, aumenta la filtración y de forma inversa, si aumenta la PIO disminuye la filtración.

## Difusión

En este proceso, los solutos (especialmente aquellos que son lipófilos) son transportados desde los capilares hacia la cámara posterior a través de las membranas lipídicas de los tejidos. El paso a la cámara posterior se realiza de forma proporcional al gradiente de concentración que existe a ambos lados de la membrana.

Los principales componentes del humor acuoso son los siguientes: iones, agua,  $O_2$ ,  $CO_2$ , carbohidratos, glutatión y aminoácidos. También se han encontrado factores de crecimiento y colagenasas. Estas últimas podrían colaborar en el mantenimiento de la matriz extracelular de la malla trabecular.

La mayoría de los estudios muestran que la concentración de sodio en el plasma y en el humor acuoso es similar. Sin embargo, el humor acuoso tiene una mayor proporción de  $H^+$ ,  $Cl^-$  y ascorbato y una menor proporción de  $HCO_3^-$  y proteínas. La principal diferencia reside en la concentración de ascorbato y en la de proteínas. En el humor acuoso la concentración de ascorbato es entre 20 y 50 veces mayor que en el plasma para proteger del daño oxidativo de la luz. Por el contrario, apenas hay proteínas (unas 200 veces menos que en el plasma si la barrera hemato-acuosa está íntegra), lo que contribuye a la transparencia de medios.

Se estima que el ritmo de producción de humor acuoso es aproximadamente  $2,4 \mu l/min$  en los adultos durante la mañana. Puesto que en la cámara anterior se acumula alrededor de  $250 \mu l$  y en la cámara posterior unos  $50 \mu l$ , el recambio total del humor acuoso se produce aproximadamente cada 100 minutos.

La formación de humor acuoso sigue un ritmo circadiano: El patrón más frecuente es un pico máximo por la mañana ( $3 \mu l/min$ ) y un descenso por la noche ( $1,5 \mu l/min$ ). Además, esta fluctuación es mayor cuanto mayor es la presión intraocular. El mecanismo que controla este ritmo biológico no se conoce bien.

Con la edad disminuye la producción de humor acuoso. Se estima que esta reducción es de un 2,4% por cada década. Este descenso en la producción se equilibra con la reducción en el drenaje a través de la vía trabecular y no convencional, debido al aumento de la matriz extracelular en las vías de salida.

Por otra parte, un daño en el cuerpo ciliar origina una disminución de la producción de acuoso. Este daño puede ser debido, por ejemplo, a un desprendimiento de retina con afectación del cuerpo ciliar o bien producido por una inflamación en el caso de algunas uveítis anteriores. En estas uveítis se reduce la producción de humor acuoso para disminuir su recambio, hecho que permite la acumulación de mediadores inflamatorios y facilita la respuesta inmune celular y humoral.

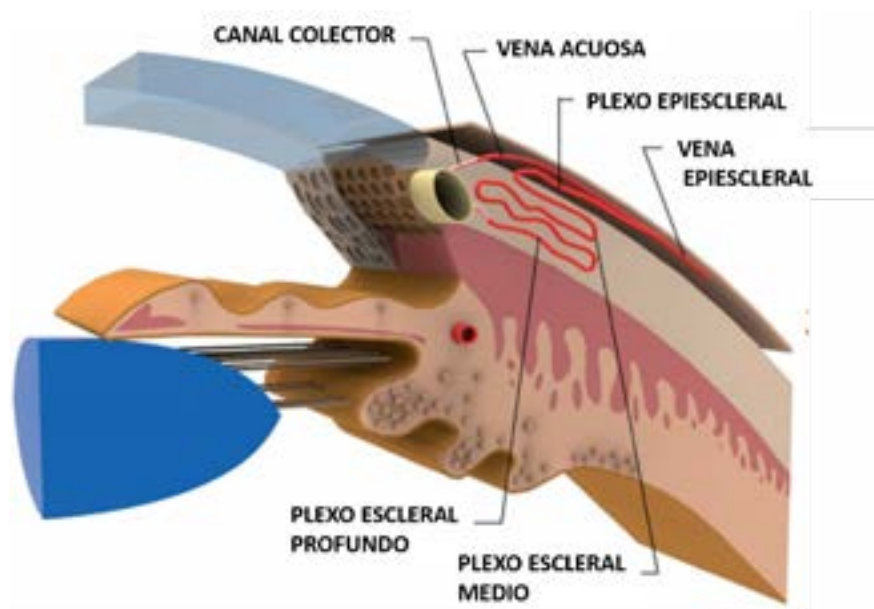
## Drenaje del Humor Acuoso

Una vez producido el humor acuoso por los procesos ciliares pasa de la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Desde aquí, el humor acuoso es drenado a través de dos vías, la vía trabecular y la vía úveo-escleral.

### Vía trabecular o convencional

El drenaje del humor acuoso se realiza en un 80-90% por esta vía. Este flujo de salida ocurre gracias a un gradiente de presión. Por tanto, es un proceso dependiente de la presión intraocular y además el movimiento del fluido es pasivo porque no precisa energía.

El humor acuoso pasa desde la cámara anterior hacia la malla trabecular y desde aquí es recogido por el canal de Schlemm. Del canal de Schlemm emergen entre 25-30 canales colectores. Esos canales colectores comunican con las venas episclerales de forma directa a través de las venas acuosas de Ascher (fig. 3). Además, el humor acuoso puede pasar desde los canales colectores hacia el plexo venoso escleral profundo y escleral medio, y una vez aquí, hacia las venas episclerales (fig. 3). Finalmente, las venas episclerales drenan en las venas ciliares anteriores, que desembocan a su vez, en las venas oftálmicas superior e inferior y finalmente en el seno cavernoso.



**Figura 3:** Esquema de la vía trabecular. Figura publicada en la Mesa Redonda de la SEO 2016 (con permiso del autor).

La malla trabecular tiene vacuolas gigantes intracelulares y poros que funcionan como una válvula de un solo sentido, lo que permite al acuoso salir del ojo, pero no moverse en dirección contraria.

## 1.3. Producción de humor acuoso, flujo trabecular, presión venosa episcleral, flujo úveo-escleral

Rocío García Catalán, Rafael Giménez Gómez

Clásicamente, la malla trabecular se divide en 3 partes, que son 3 láminas superpuestas:

- La malla uveal, la más interna, adyacente a la cámara anterior y con grandes orificios.
- La malla corneo-escleral, con espacios más pequeños que la anterior.
- La malla yuxtacanalicular, que es la parte más externa de la malla trabecular y que además forma la pared interna del canal de Schlemm.

El 75% de la resistencia al flujo de humor acuoso se localiza en el ser humano en la malla trabecular y se piensa que la mayor resistencia reside en el tejido yuxtacanalicular. El 25% de la resistencia restante se localiza después del canal de Schlemm.

Diversas circunstancias dificultan la salida del humor acuoso a nivel de la malla trabecular. Entre ellas podemos citar: la inflamación del trabeculum (trabeculitis) que ocurre en la uveítis anterior asociada a la familia del virus herpes, la dispersión de pigmento o el glaucoma crónico de ángulo abierto.

En el glaucoma crónico simple, el humor acuoso pasa con mayor dificultad porque se produce un aumento del grosor de la matriz extracelular a nivel de la malla yuxtacanalicular y de la pared interna del canal de Schlemm. Además, se ha identificado un descenso en el número de poros en el endotelio del canal de Schlemm. Por esta razón, la trabeculectomía se utiliza como procedimiento quirúrgico en el glaucoma, ya que actúa en la zona de mayor resistencia a la salida de acuoso.

Por otra parte, el tono del músculo ciliar influye en la salida trabecular, puesto que el tendón del músculo ciliar se inserta en el espolón escleral y algunas fibras tendinosas se insertan a nivel de la malla yuxtacanalicular. Cuando el músculo se contrae (por ejemplo, por efecto de la pilocarpina), el tendón «tira» de esta zona y se produce una apertura de la malla trabecular, una dilatación del canal de Schlemm y un aumento del flujo de salida. Por el contrario, cuando el músculo ciliar se relaja (por ejemplo, por un colirio ciclopléjico), disminuye la salida por la vía trabecular.

### Presión Venosa Episcleral

En las venas episclerales la presión es aproximadamente 8-10 mmHg. Si además tenemos en cuenta la resistencia de los tejidos en la vía convencional, entendemos la razón por la que la PIO media en la población general es de  $15.5 \pm 2.6$  mmHg.

El flujo en el recorrido de la vía trabecular depende directamente de la presión venosa episcleral. Esta presión venosa es relativamente estable, exceptuando los cambios de la posición del cuerpo (al pasar de sedestación a supino aumenta la presión venosa episcleral), así como algunas enfermedades de la órbita, de la cabeza y del cuello que dificultan el retorno venoso hacia el corazón. Por ejemplo, encontramos un aumento de dicha presión en los síndromes que tiene hemangiomas faciales como el Sturge-Weber, en las fístulas arterio-venosas y también en la orbitopatía tiroidea, en la cual el aumento de presión venosa episcleral es responsable, al menos en parte, del aumento de la PIO.

La presión venosa episcleral es difícil de medir y la reproducibilidad de la técnica es mala. Un aumento brusco de esta presión venosa puede producir el colapso del canal del Schlemm y un aumento de la resistencia en el flujo de salida, causando un aumento de la PIO. Por cada mmHg que aumenta la presión venosa episcleral, aumenta 1 mmHg la PIO. En cambio, esta relación es más compleja y menos comprendida en los casos con un aumento progresivo de la presión venosa episcleral.

### Vía no convencional o vía no trabecular

La estructura y el funcionamiento de esta vía se conoce peor que la vía trabecular. Clásicamente, la vía no convencional era sinónimo de la vía úveo-escleral. Actualmente se considera que en la vía no convencional existen varios mecanismos de drenaje implicados, siendo el más importante de ellos la salida úveo-escleral.

En la vía no convencional se produce el paso de humor acuoso desde la cámara anterior hacia la raíz del iris y desde aquí directamente hacia los espacios intersticiales del músculo ciliar, o lo que es lo mismo, hacia el tejido conectivo que existe entre las fibras musculares. Posteriormente, el fluido circula hacia el espacio supraciliar y supracoroideo (fig. 4).

Hacia donde se dirige a continuación es un punto controvertido. Algunos autores postulan que el fluido pasa hacia la esclera (directamente o siguiendo el trayecto de los nervios y de los vasos que la atraviesan) y después hacia la episclera (**vía úveo-escleral**) (fig. 4). Sin embargo, otros autores proponen que una fracción significativa del fluido es absorbido osmóticamente por la coroides y acaba drenando en las venas vorticosas (**vía úveo-vorticosa**) (fig. 4). Una tercera ruta sería el drenaje hacia los vasos linfáticos localizados en el músculo ciliar, dirigiendo la reabsorción hacia el sistema linfático (**vía úveo-linfática**).



**Figura 4:** Esquema de la vía convencional y no convencional. Detalle de figura publicada en la Mesa Redonda de la SEO 2016 (con permiso del autor).



Se estima que en adultos jóvenes entre un 40% y un 50% de la salida de acuoso se produce por la vía no convencional. La principal resistencia al flujo de humor acuoso se encuentra muy probablemente a nivel del músculo ciliar, ya que el grado de contracción de este músculo, y, por tanto, su permeabilidad influye en el paso de acuoso a los espacios supraciliar y supracoroideo. Con la edad, el tejido conectivo del músculo ciliar aumenta, por lo que disminuye la eliminación de acuoso.

Un hecho interesante es que los fármacos que actúan a nivel de la contracción y relajación del músculo ciliar tienen un efecto inverso en la vía convencional y no convencional: Los ciclopléjicos como la atropina producen una relajación del músculo ciliar (y, por tanto, un aumento de los espacios entre las fibras musculares), pero, además, originan un cierre del trabeculum (como veíamos en el apartado anterior). Por tanto, estos fármacos consiguen un incremento de la salida por la vía úveo-escleral y un descenso por la vía trabecular.

Por el contrario, los mióticos como la pilocarpina producen una contracción de las fibras del músculo ciliar (con un cierre de los espacios interfibrilares musculares) y a la vez, una apertura de la malla trabecular. Como consecuencia de esto, los mióticos provocan una disminución de la salida del humor acuoso por la vía úveo-escleral y un aumento de la salida por la vía trabecular.

El principal efecto de los fármacos análogos de las prostaglandinas en la vía no convencional parece que reside en el remodelado de la matriz extracelular en el músculo ciliar. Esto origina un aumento del tamaño de los espacios entre las fibras del músculo, lo que permite un aumento de flujo a través de estos espacios.

Otras situaciones en la que aumenta el drenaje por la vía úveo-escleral son las uveítis anteriores y la ciclodíálisis. La ciclodíálisis consiste en la separación del cuerpo ciliar del espolón escleral como consecuencia de un traumatismo o por una complicación de una cirugía. Esta separación del cuerpo ciliar origina una comunicación más directa entre la cámara anterior y el espacio supraciliar.

Se considera la vía no convencional como vía independiente de la presión, aunque esta independencia no es absoluta. Sería más correcto decir que en esta vía el flujo no depende de la PIO en la misma medida que lo hace la vía trabecular. Al aumentar la PIO, el flujo permanece prácticamente constante o aumenta a una velocidad mucho menor que en la vía trabecular. La explicación de la independencia a la presión de la vía no convencional parece que radica tanto a nivel del músculo ciliar como en la vía úveo-vorticosa:

En primer lugar, un aumento de la PIO se traduce en una compresión del músculo ciliar y en un incremento de la resistencia al flujo. Por el contrario, si existe una ciclodíálisis, la mayor parte de la resistencia al flujo se pierde y la salida se vuelve presión dependiente.

La vía úveo-vorticosa ofrece una segunda explicación: cuando aumenta la PIO, la presión en los capilares coroideos también aumenta. Como consecuencia, la diferencia de presión entre estos capilares y la PIO es mucho menor que la diferencia de la presión osmótica entre el humor acuoso y el capilar. Esto atrae el fluido hacia el interior del vaso.

## 1.3. Producción de humor acuoso, flujo trabecular, presión venosa episcleral, flujo úveo-escleral

Rocío García Catalán, Rafael Giménez Gómez

Por tanto, la vía úveo-vorticosa sería relativamente insensible a los cambios de la PIO porque los cambios en dicha presión tendrían un efecto pequeño en el movimiento total del fluido hacia los capilares coroideos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *The Open Ophthalmology Journal* 2010; 4:52-59.
2. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow: a review. *Exp Eye Res* 2017; 158:94-111.
3. Intraocular pressure and aqueous humor dynamics. En: *Glaucoma. Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology*; 2017. p. 13-19.
4. Wax M, Clark A, Civan MM. Mechanisms of glaucoma. En: Yanoff M and Duker JS. *Ophthalmology*. 3ª edición. Mosby Elsevier; 2009. p. 1108-111.
5. Formación del humor acuoso y drenaje vía trabecular. Aguirre Balsalobre F. En: Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P. *Cirugía microincisional del glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología*; 2016. p. 47-52.
6. Vías de drenaje del humor acuoso. La vía subconjuntival. Giménez Gómez R. En: Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P. *Cirugía microincisional del glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología*; 2016. p. 53-60.
7. Anatomía de la vía úveo-escleral. Antolín García D. En: Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P. *Cirugía microincisional del glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología*; 2016. p. 61-66.