

**Estudio de la dinámica del humor acuoso  
mediante fluorofotometría  
en el glaucoma de ángulo abierto.**

---

**Pedro Beneyto Martín**

Departamento de Oftalmología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
Madrid, 1991

**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

**Estudio de la dinamica del humor acuoso mediante  
fluorofotometría en el glaucoma de ángulo abierto.**

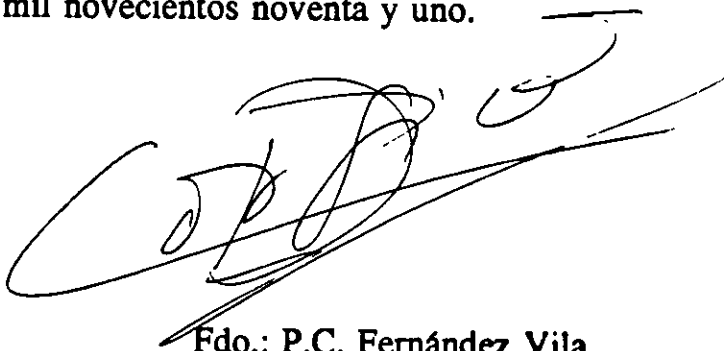
**TESIS DOCTORAL**

**Pedro Beneyto Martín**

**Madrid, 1991.**

Don Pedro Corsino Fernandez Vila, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICO: Que don Pedro Beneyto Martín ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su tesis doctoral sobre: *"Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante Fluorofotometría en el glaucoma de ángulo abierto"*. Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste, firmo el presente certificado en Madrid, a veinte de enero de mil novecientos noventa y uno.



Fdo.: P.C. Fernández Vila

*A mis padres*

*A Teresa*

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Prof. P.C. Fernandez-Vila, glaucomatólogo, lector y cinéfilo, actividades por las que imagino gusta ser recordado.
- Al Prof. J. García Sánchez, por los estímulos y las facilidades dados para el desarrollo de este trabajo.
- A los doctores J.M. Benítez del Castillo y D. Aliseda Perez de Madrid, por su ayuda y amistad a lo largo de todo nuestro empeño común.
- A la Cátedra de Oftalmología de la Universidad de Medicina de Coimbra y en particular a los doctores E. Leite, C. Motta y al Prof. J. Cunha-Vaz, por su generosa enseñanza e interés.
- A J.M. Samper y P. Silvestre, por su impagable ayuda en el campo informático y por su amistad.
- A los Prof. Vizmanos y J. Brita-Paja, por el asesoramiento en el análisis estadístico de los datos.

- A todos cuantos trabajan en el departamento de Oftalmología del Hospital Universitario San Carlos, que de una u otra forma colaboraron en el desarrollo de esta tesis.

# Índice.

---

# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. Dinámica del humor acuoso y glaucoma	1
a) Formación y composición del humor acuoso. . . . .	1
Anatomía de los procesos ciliares. . . . .	1
Formación del humor acuoso. . . . .	5
La bomba de Na/K. . . . .	10
Composición del humor acuoso. . . . .	15
b) Vías de drenaje. Resistencia a la salida. . . . .	16
Vía convencional, canalicular o presión dependiente. . . . .	16
Vía no convencional, uveoescleral o presión independiente. . . . .	21
Resistencia al flujo de salida. . . . .	22
c) Mecanismos de control en la dinámica del humor acuoso. . . . .	26
Sistema colinérgico. . . . .	27
Sistema adrenérgico. . . . .	28
Mecanismo de acción de los fármacos adrenérgicos. . . . .	33
El Sistema Nervioso Central. . . . .	39
Otros factores que afectan a la formación del humor acuoso. . . . .	41
d) Alteraciones dinámicas en el glaucoma. . . . .	45
Cambios morfológicos en las vías de salida. . . . .	45
2.- Métodos de estudio de la dinámica del humor acuoso	49
a) Metodos clínicos. . . . .	49
b) Métodos invasivos y experimentales. . . . .	51
Medida de la producción del humor acuoso. . . . .	51
Estudio de las vías de salida. . . . .	54
c) La Tonografía. . . . .	55



3.- Fluorofotometría del segmento anterior	62
a) Introducción a la Fluorofotometría. . . . .	63
b) Bases físicas de la prueba. . . . .	66
La fluoresceína. . . . .	66
c) Fluorofotometría de segmento anterior. . . . .	72
d) Métodos de estudio de la dinámica del humor acuoso. . . . .	81
<b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b>	<b>86</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>89</b>
1. Selección y grupos de pacientes	90
2. Exploración clínica	92
a) Historia clínica. . . . .	92
b) Campimetría. . . . .	93
3. Estudio de la dinámica del humor acuoso	94
a) Fluorofotometría. . . . .	94
El Fluorotron Master. . . . .	94
El cabezal óptico. . . . .	95
El Microrordenador. . . . .	98
La pantalla y la impresora. . . . .	100
Indices de medida. . . . .	101
b) El protocolo de Yablonsky. . . . .	101
Expresión matemática del método. . . . .	101
Realización de la prueba. . . . .	109
El volumen de cámara anterior. . . . .	110
Rectas de regresión y obtención del flujo. . . . .	113

c) Tonografía. ....	115
4. Tratamiento estadístico	118
5. Hojas de protocolo	119
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>124</b>
a) Estudio de la dinámica del humor acuoso. ....	125
Fluorofotometría en la población normal. ....	125
Fluorofotometría en el GAA. ....	127
Relación de F, PIO y C. ....	131
b) Estudio de la dinámica del humor acuoso tras la administración de fármacos. ....	133
Maleato de timolol. ....	133
Combinaciones de fármacos. ....	136
Timolol y pilocarpina. ....	137
Timolol y dipivanilepinefrina. ....	137
c) Endotelio y GAA. ....	138
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>149</b>
1. El flujo del humor acuoso en población normal	150
a) Valores y técnicas de medida. ....	150
b) Valores obtenidos con Fluorofotometría. Influencia de la edad. .	153
2. Expresión clínica y dinámica del GAA	161
a) Análisis de la dinámica del humor acuoso en el GAA. ....	161
Valores de F obtenidos mediante fluorofotometría. ....	161
F y edad en el GAA. ....	164
b) Correlación clínica. ....	166

3. Relación de F y PIO. La pseudofacilidad	170
a) Valores y técnicas de medida. ....	170
b) Secreción y ultrafiltración. ....	174
Factores implicados en el control de la dinámica del humor acuoso. ....	185
4. Mecanismos de control en la dinámica del humor acuoso	178
5. Dinámica del humor acuoso y fármacos antiglaucomatosos	188
a) Maleato de timolol. ....	188
b) Combinaciones de fármacos. ....	195
Timolol y pilocarpina. ....	195
Timolol y dipivanilepinefrina. ....	197
6. Endotelio y glaucoma	200
 <b>VI. CONCLUSIONES</b>	 203
 <b>BIBLIOGRAFÍA</b>	 206
 <b>ÍNDICE ALFABÉTICO</b>	 234

# **I. Introducción.**

---

# ***1. Dinámica del humor acuoso y Glaucoma.***

---

## **a) Formación y composición del humor acuoso.**

El humor acuoso es una solución incolora que circula de manera continua desde la cámara posterior del ojo a la cámara anterior. Tiene una fisiología compleja, que regula su composición y su dinámica. Entre sus funciones podemos señalar sus propiedades ópticas, la determinación de la presión intraocular (PIO), la conservación de su propia transparencia, el intercambio de metabolitos con córnea, cristalino y vítreo y la eliminación de restos hemáticos y productos de la inflamación.

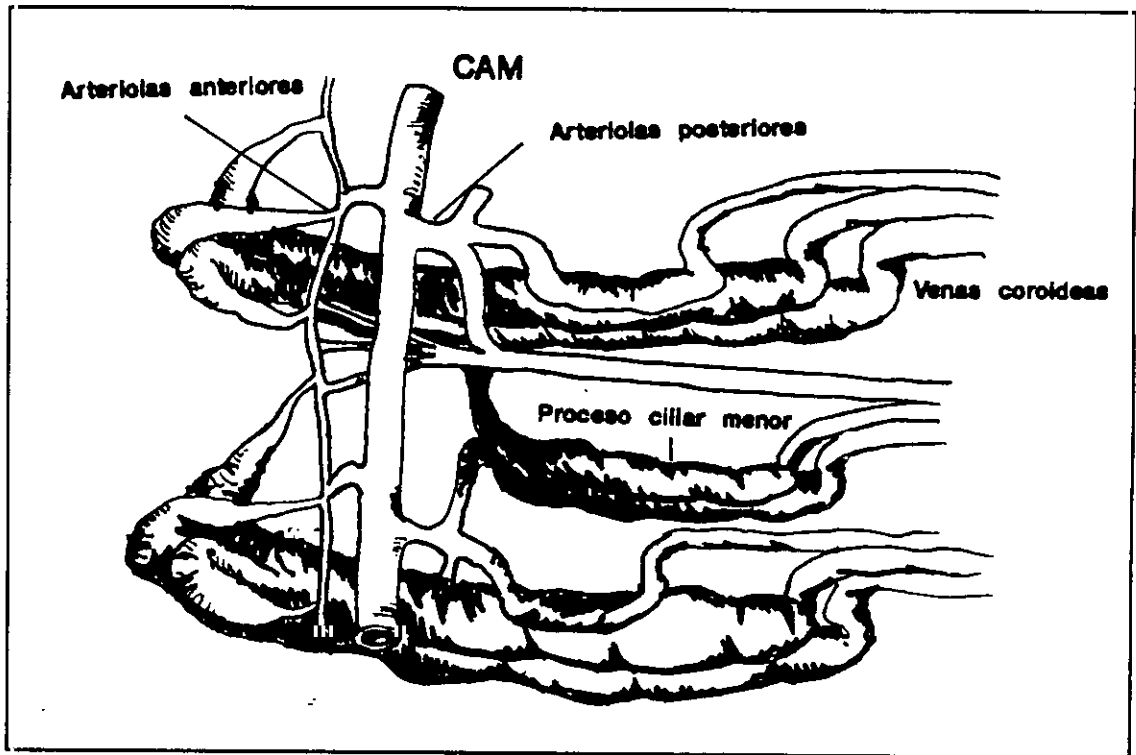
## **Anatomía de los procesos ciliares.**

La formación del humor acuoso tiene lugar en los procesos ciliares, que en número de 70 u 80 se encuentran en la porción anterior del cuerpo ciliar o pars plicata . Están formados de una densa red capilar, un estroma conectivo y una doble barrera epitelial que los separa de la cámara posterior.

La disposición vascular en los procesos ciliares es compleja. Su irrigación depende del círculo arterial mayor (CAM), formado por ramas anastomóticas de

las arterias ciliares posteriores largas y las arterias ciliares anteriores perforantes.

Técnicas de angiofluoresceingrafía de secuencia rápida, moldeado vascular y microdissección han revelado una abundante circulación colateral.<sup>160,166</sup> (Fig. 1).

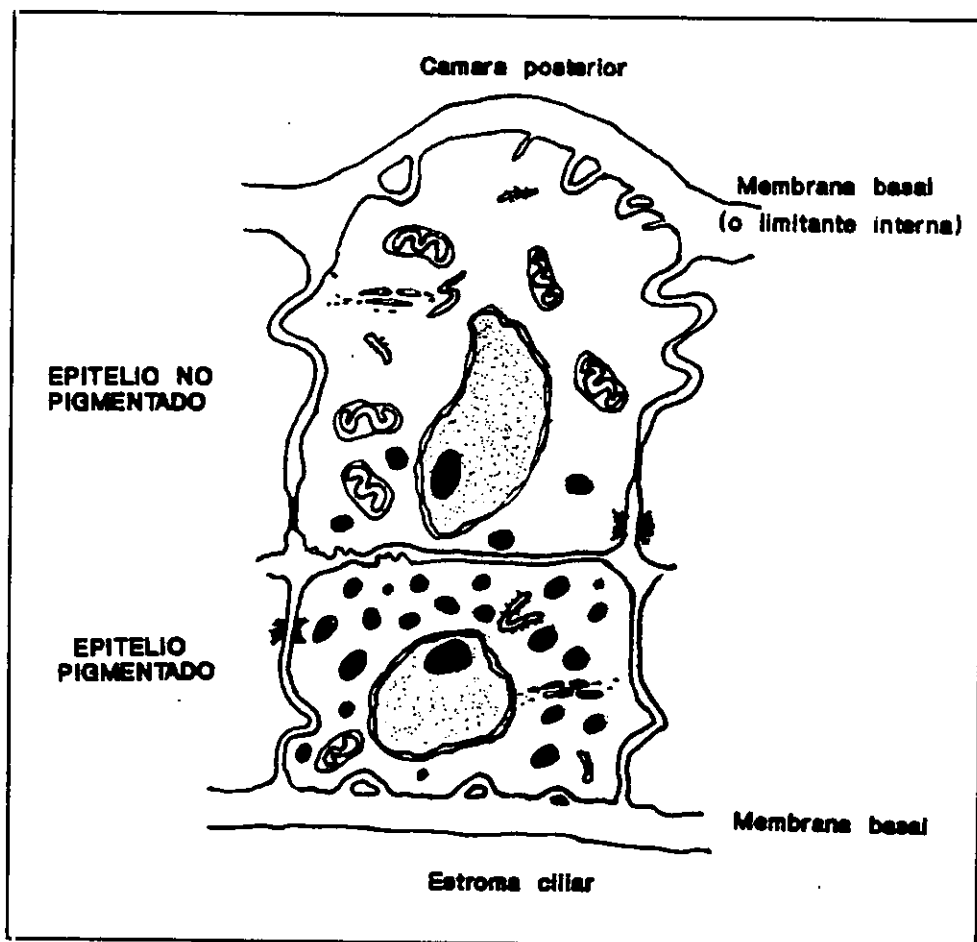


*Fig 1. Disposición vascular de los procesos ciliares. Las arteriolas anteriores y las posteriores forman plexos capilares que comunican entre sí a los procesos mayores y a estos con los procesos menores. CAM: Círculo Arterial Mayor.*

La red capilar se extiende hasta la proximidad del epitelio ciliar. El endotelio de los vasos presenta un grosor disminuido y abundantes poros y fenestraciones. Están rodeados por una capa muy fina de tejido conectivo laxo.

El epitelio ciliar lo forman dos planos celulares, uno interno pigmentado y otro externo no pigmentado (Fig. 2).

El epitelio pigmentado, continuación del retiniano, está formado por células de forma cuboidea. Contiene numerosos melanosomas y escaso número de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso. La superficie en contacto con la membrana basal está plegada.



*Fig. 2. Dibujo esquemático de las dos capas del epitelio ciliar.*

Las células del epitelio no pigmentado son también cuboideas y miden de 10 a 12 micras de altura. La superficie que mira hacia el humor acuoso contiene numerosos plegamientos y está cubierta por una membrana basal, la membrana limitante interna. Existen otras interdigitaciones laterales, cerca de las cuales se localizan las enzimas adenosina trifosfatasa Na-K activada (ATPasa) y la anhidrasa carbónica. Esta última se localiza también en la zona apical. No contiene melanina, pero sí una gran riqueza de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso. Estos hallazgos, indicativos de gran actividad metabólica, son mayores en las células de la porción anterior de la pars plicata. Ambos tipos celulares están conectados por desmosomas, al igual que cada plano celular entre sí. Las uniones son permeables y pueden constituir la principal ruta para el paso de agua e iones. Otras uniones, tipo "gap-junction", permiten el intercambio de pequeñas moléculas mediante la apertura de canales intercelulares de aproximadamente 1,5 nm. Esta circunstancia permite a los dos tipos histológicos operar como un sincitio. En algunos procesos patológicos, como la hipotensión postinflamatoria, existe una deplección de estas uniones en el epitelio ciliar.<sup>68</sup>

Los procesos ciliares tienen una rica inervación: se observan fibras simpáticas y parasimpáticas por debajo del epitelio ciliar, en torno a los capilares y en el músculo ciliar. Algunos autores admiten la existencia de terminaciones libres en el epitelio ciliar.<sup>133</sup>



La difusión de ciertas sustancias hacia cámara anterior a través del epitelio ciliar no se realiza libremente. A este fenómeno se le conoce con el nombre de barrera hematoacuosa. Dada la gran permeabilidad de los capilares de los procesos ciliares, las moléculas pueden escapar fácilmente hacia el estroma. La membrana basal, las uniones intercelulares de las dos capas epiteliales e incluso la membrana limitante interna pueden contribuir a establecer una barrera. Sin embargo son las uniones tipo "occludens" entre las células no pigmentadas las que en mayor grado dificultan un libre paso de sustancias hacia la cámara anterior. Estas uniones se localizan cerca de su polo apical y forman un retículo sobre la superficie de cada célula.<sup>148</sup>

### **Formación del humor acuoso.**

El mecanismo biológico responsable de la formación del humor acuoso ha sido objeto de un largo debate. En la actualidad se admite la posibilidad de un doble mecanismo, mediante secreción y ultrafiltración plasmática.

Se denomina difusión pasiva de una sustancia al paso de esta a través de un medio en respuesta a sus diferencias de concentración. La ultrafiltración es el paso a través de poros a consecuencia de un gradiente osmótico o hidrostático. La secreción es un fenómeno biológico especializado para el transporte de

substancias, que se realiza muchas veces en contra de gradiente y que consume energía.

Los datos a favor de una u otra hipótesis se han dado a conocer a lo largo de este siglo. En 1900, Leber, Henderson y Starling suponen que el humor acuoso es un trasudado del plasma.<sup>18</sup> La producción es proporcional a la diferencia entre la presión en los capilares oculares y la PIO. Sin embargo varias observaciones se oponen a esta teoría: el flujo es demasiado lento y las concentraciones relativas de algunas sustancias, como la urea y el ácido ascórbico, son claramente diferentes en humor acuoso y plasma. Seidel<sup>17</sup> propone otras alternativas, como la secreción o la ultrafiltración.

En 1926 Duke-Elder<sup>63</sup> cree que son las fuerzas físicas, principalmente a través de un mecanismo de ultrafiltración, las responsables de la producción del humor acuoso. Estudios bioquímicos en conejo y caballo muestran que la concentración de solutos es diferente en plasma y en humor acuoso. Se halla un déficit relativo de sodio y un exceso de cloro que sugiere que este y el plasma están en un equilibrio osmótico según la ley de Gibbs-Donnan. Otros datos apoyan esta teoría. Se encuentra un gradiente osmótico entre ambas soluciones (de aproximadamente 20 mosm/L a favor del plasma) y la presión observada es comparativamente mayor en los capilares ciliares. Sin embargo, el mismo Duke-Elder señala que existe una escasa relación entre la tensión arterial y la PIO.

Tampoco por este mecanismo se explican los casos de glaucoma secundarios a una obstrucción del flujo, como indica Friedenwald<sup>70,71</sup>, ya que al invertirse el gradiente de presiones el flujo simplemente se detendría y no existiría aumento de la PIO. Este mismo autor, mediante canulación de ojos de perro y manteniendo la PIO en límites normales, calculó un flujo del humor acuoso de aproximadamente  $1 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

En los años treinta se realizan observaciones más precisas acerca de la composición del humor acuoso. Adler<sup>1</sup> encuentra un 25% menos de urea en humor acuoso que en plasma. Benhan,<sup>23</sup> en 1938, observa que la presión osmótica del humor acuoso es mayor que la del plasma (contrariamente a lo admitido hasta entonces) y que no existen diferencias en la presión osmótica entre sujetos normales y afectados de glaucoma, proceso que no puede ser considerado como una alteración osmótica. Hodgson<sup>90</sup> confirma que la concentración de iones cloro en humor acuoso es mucho más alta que lo determinado por un equilibrio Gibbs-Donnan. Friedenwald<sup>71</sup> observa que el paso de fluido desde plasma hacia cámara anterior es unidireccional (permeabilidad unidireccional del cuerpo ciliar al agua).

A la luz de estos datos se admite que debe existir un mecanismo de secreción, si bien se desconoce su funcionamiento. La hipótesis de una acción metabólica se confirma al observar el diferente comportamiento de fármacos administrados por vía intravenosa. Sustancias aniónicas, ácidas, tales como la

eosina o el rosa de bengala, se acumulan en el estroma ciliar; en cambio sustancias de carácter básico o catiónico, verde de malaquita o violeta cristal, se acumulan en el epitelio ciliar. Existe entre el estroma y el epitelio ciliar un potencial redox de unos 230mV y Friendenwald<sup>69</sup> predice, en consonancia con estas observaciones, que un mecanismo especializado de transporte iónico se localiza en el cuerpo ciliar. Además tal sistema, al actuar en contra de un gradiente osmótico, debe consumir energía.

En 1942 Kinsey<sup>112</sup> utiliza agua pesada para la medida del flujo acuoso. Un periodo de vida media de 3 a 7 minutos sugiere un volumen de unos  $50 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . Sin embargo la rápida difusión del agua pesada plasmática en el ojo no es igual a la producción del humor acuoso, que es de rango mucho menor. Al emplear radioisótopos de sodio, cloro y fósforo, la vida media se alargaba hasta 40 minutos y el flujo equivalente era de unos  $4 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

Kinsey y Grant<sup>112</sup> determinan las concentraciones de un radioisótopo en plasma y humor acuoso. Proponen la utilización de modelos matemáticos para cuantificar el grado de transferencia a través del epitelio ciliar a fin de deducir si una sustancia es secretada o ultrafiltrada. Utilizan sodio, cloro, tiocianato, litio, bromuro y urea. El modelo matemático previsto para un mecanismo de ultrafiltración supone una producción de humor acuoso mucho mayor que la obtenida experimentalmente. La hipótesis secretoria para estas sustancias obtiene un valor de flujo del humor acuoso verosímil, de unos  $4 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

Davson<sup>62</sup> idea en 1950 un sistema de diálisis in vitro para plasma y humor acuoso. Comprueba que sodio y cloro se mueven de forma constante desde humor acuoso a plasma, lo que implica una concentración mayor en el primero de estos medios y un gradiente negativo para estas sustancias.

Bárány y Kinsey<sup>13</sup> desarrollan un método más preciso de medida del flujo utilizando radioisótopos. Determinan el descenso de la sustancia marcadora en plasma y humor acuoso mediante dos medidas realizadas alternativamente en uno y otro ojo. La diferencia sirve para hallar una constante de aclarado en la cámara anterior, cuyo valor es corregido según la cantidad del marcador que aún persiste en plasma. Utilizan ácido paraaminohipúrico y I<sup>131</sup> y el valor medio obtenido es de 2,75  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

En 1950 Kinsey<sup>109</sup> propone un sistema de transporte que consume energía y cuyo ión fundamental es el bicarbonato. Su hipótesis se basa en las altas concentraciones de este ión en cámara anterior y posterior del conejo y en la diferencia con el valor de la concentración plasmática. Sin embargo estudios realizados en otras especies no muestran diferencias tan significativas. En 1956 Davson<sup>61</sup> señala: " El factor esencial en la producción del humor acuoso puede ser el exceso de sodio." Y en 1960, Kinsey<sup>110</sup>: " La hipertonicidad del humor acuoso indica que el mecanismo comprende una bomba de sodio y que probablemente la difusión del agua es el resultado de fuerzas osmóticas."

## La bomba de Na/K.

En 1957 Skou<sup>159</sup> encuentra en fragmentos de membrana de células nerviosas periféricas una enzima que es capaz de desdoblar la molécula de ATP. Su actividad depende de las concentraciones relativas de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup> y se piensa que puede regular las concentraciones intracelulares de estos iones. En la actualidad se conocen tres enzimas que están relacionadas con el transporte iónico activo. Son la Na/K-ATPasa, H/K-ATPasa y Ca-ATPasa. Estas enzimas son capaces de convertir energía química en trabajo osmótico.

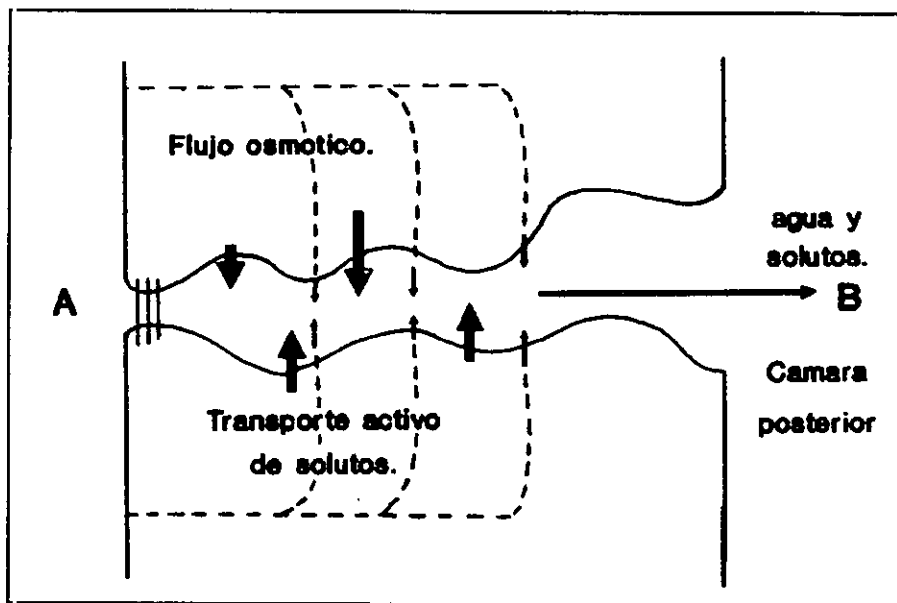
La Na/K-ATPasa es una cadena polipeptídica de 900 a 1200 aminoácidos formada por dos subunidades. La subunidad alfa es hidrofóbica y tiene poderes enzimáticos. La subunidad beta es una sialoglicoproteína. Se cree que la unión de ambos fragmentos forma un canal por donde se introducen los cationes, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. La enzima puede presentarse en dos formas espaciales y la diferencia entre ambas reside en pequeños cambios en la geometría del canal y en su comportamiento iónico. La ruptura de la molécula de ATP deja libre una molécula de fósforo que se une a un residuo de ácido aspártico de un polipéptido. Es necesaria la presencia de Na para que se produzca esta unión, pero en presencia de K la fosforilación es hidrolizada. La configuración llamada E<sub>1</sub> (forma fosforilada) permite la entrada de los iones desde el interior de la célula; la conformación E<sub>2</sub>

(forma no fosforilada) permite el paso desde el exterior. Funcionalmente, la Na/K-ATPasa crea un gradiente electroquímico para el Na<sup>+</sup>.

Bonting<sup>17</sup> en 1961 encuentra que el 31 % del total de la actividad ATPasa en cuerpo ciliar es una Na/K-ATPasa, aunque probablemente esta cifra sea mayor. Riley<sup>152</sup>, mediante suspensiones celulares, encuentra una actividad Na/K-ATPasa treinta veces mayor en epitelio que en estroma. Estudios con técnicas de fragmentación indican que las células del epitelio ciliar tienen enzima en su membrana plasmática y que su actividad en las células no pigmentadas es mayor que en las pigmentadas. Mediante técnicas histoquímicas se encuentra que la localización predominante de la Na/K-ATPasa está en las regiones basales y laterales de las células epiteliales no pigmentadas y también en los numerosos repliegues de la membrana basal. A partir de estos hallazgos el modelo secretor más comunmente aceptado se esquematiza en la Fig. 3.

Se representa un espacio intercelular con forma de canal entre dos células epiteliales no pigmentadas. En su interior existe un gradiente hiperosmótico de Na producido por la actividad Na/K-ATPasa (flechas gruesas). El exceso de Na<sup>+</sup> permite establecer un flujo osmótico pasivo desde el espacio celular (flechas discontinuas). El paso de soluto hacia el estroma, al lado izquierdo de la figura, es impedido por las uniones ocluyentes de los extremos superiores de las células

pigmentadas (A) y el fluido se difunde pasivamente hacia el final del canal, hacia cámara posterior (B).



*Fig. 3. Representación del proceso de secreción del humor acuoso. Se representa un canal intercelular que va desde las uniones ocluyentes intercelulares (A) y el epitelio pigmentado hasta cámara posterior (B).*

Es dudosa la actividad Na/K-ATPasa del epitelio pigmentado. Al microscopio electrónico se encuentra actividad ATPasa en los espacios intercelulares de las células no pigmentadas y también entre el epitelio pigmentado y no pigmentado.

Existen numerosas pruebas de la responsabilidad de la bomba Na/K-ATPasa en la producción del humor acuoso. Inhibidores como ouabaina, vanadato, dinitrofenol o fluorocetamida producen descensos del flujo del humor acuoso y de la PIO. En la Fig. 4 se muestran los descensos que produce la ouabaina,



inhibidor selectivo de la Na/K-ATPasa, en la diferencia de potencial plasma/acuoso, la formación del humor acuoso y la secreción de Na hacia cámara anterior. (Administración de una dosis de 0,05 M/min de ouabaina intravenosa, según Cole).<sup>17</sup>

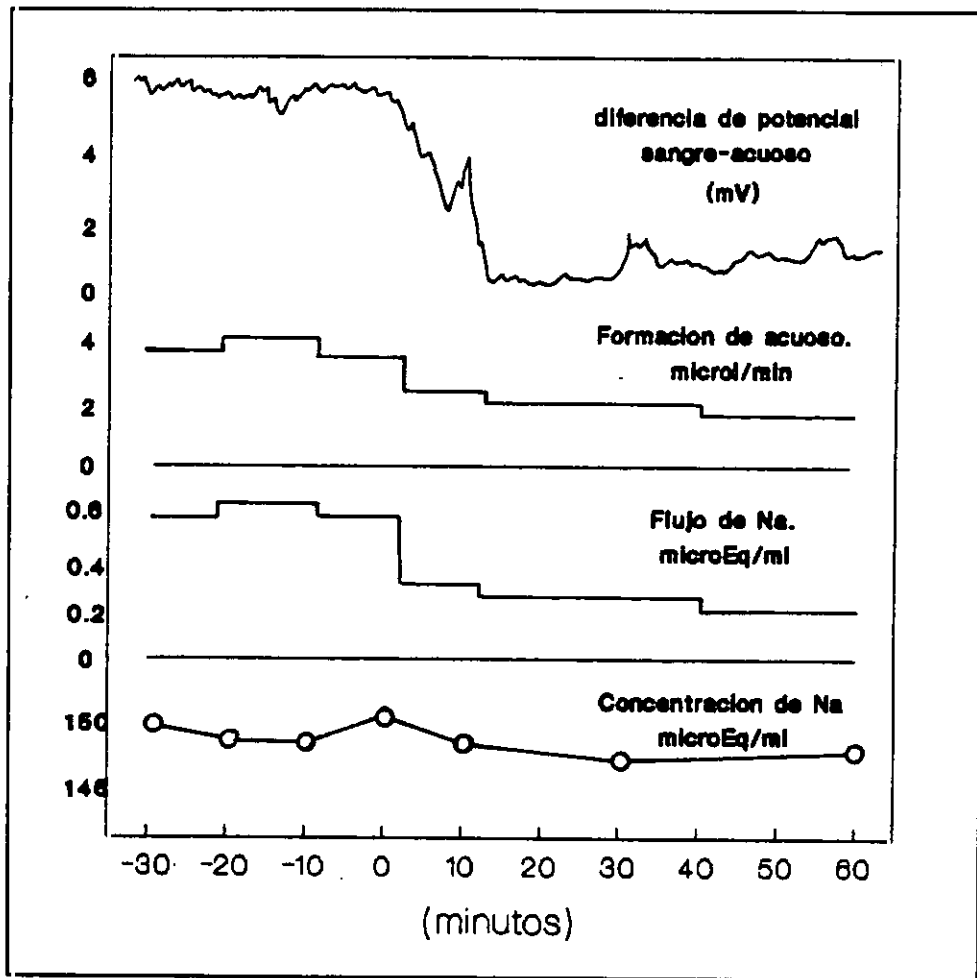


Fig. 4. Modificaciones de diferentes parámetros tras la administración arterial de Ouabaina (Según Cole).

Los estudios in vitro muestran que la inhibición de la Na/K-ATPasa suprime por completo el transporte iónico a nivel de la membrana celular epite-

lial. La cantidad necesaria de sustancia inhibitoria que se precisa para eliminar la diferencia de potencial en el epitelio ciliar se denomina SCC (short-circuit current). Basado en el efecto SCC de la ouabaina se ha encontrado un efecto ATPasa en la región basal del epitelio pigmentado. Este hallazgo sugiere que existirían dos poblaciones geográficas de enzimas Na/K-ATPasa, de las cuales una sería accesible desde el estroma y otra desde la cámara posterior.

Existen probablemente otras enzimas que intervienen en el proceso de formación del humor acuoso, pero no han sido estudiadas de manera semejante a la Na/K-ATPasa. Inhibidores de la anhidrasa carbónica disminuyen el flujo del humor acuoso cuando neutralizan la actividad de la enzima situada en los procesos ciliares en una proporción mayor a un 90 %.<sup>175</sup> Se cree que actúa como facilitador de la bomba de Na, tal vez manteniendo un pH adecuado para que se produzca la excisión de la molécula de ATP. Si inhibimos en su totalidad la anhidrasa carbónica de los procesos ciliares, el Na<sup>+</sup> presente en la cámara posterior desciende 1,3 mmol/min mientras que la concentración de bicarbonato aumenta 0,7 mmol/min.

Otros iones son transportados pasivamente. Un pequeño porcentaje de Cl<sup>-</sup> parece ser también transportado de manera activa, dependiendo de la presencia de Na<sup>+</sup> y del pH.

Otras sustancias, como aminoácidos o ácido ascórbico, son secretadas con gasto de energía, gracias a mecanismos de transporte localizados en proteínas globulares de membrana. Existen al menos tres sistemas de transporte para los aminoácidos, dependiendo de que estos sean ácidos, básicos o neutros. El ácido ascórbico es secretado contra una gran concentración de gradiente.

El aporte neto de la ultrafiltración en la producción total del humor acuoso es controvertido. Según Bill, la ultrafiltración supone de un 10 a un 20 % en condiciones normales.<sup>27,30</sup> Green y Pederson<sup>83</sup> opinan que produce hasta el 70 % del humor acuoso total.

### **Composición del humor acuoso.**

La composición del humor acuoso depende de su producción y de los intercambios metabólicos que se producen a lo largo de su recorrido intraocular. El metabolismo del cristalino no produce cambios apreciables, lo que se puede observar comparando ojos fáquicos con afáquicos. Los estudios en conejo muestran que la osmolaridad y el pH son iguales en cámara anterior y en posterior, pero no así la composición real. Esta diferencia parece deberse a la permeabilidad de los vasos del iris, sobre todo a los compuestos aniónicos.

El acuoso en ambas cámaras es levemente hipertónico y ácido (pH de 7,2) con respecto al plasma. Su composición iónica varía entre las diferentes especies.

El humor acuoso humano tiene un exceso de ácido ascórbico, con una concentración quince veces superior al nivel plasmático y una ausencia casi total de proteínas (0,02 %, en comparación con un 7 % en plasma). Tiene exceso de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  y ácido láctico y déficit de glucosa, urea y ácido carbónico. Los aminoácidos se encuentran en cantidades variables.

### **b) Vías de drenaje. Resistencia a la salida.**

El humor acuoso fluye a través de la cámara posterior hasta alcanzar la pupila por donde pasa hacia cámara anterior. Abandona esta última de forma pasiva por una de las vías siguientes:

a) Vía convencional o trabecular: A través del tejido trabecular difunde hacia el canal de Schlemm y más tarde a los canales colectores, venas del acuoso y circulación venosa general.

b) Vía uveoescleral, extracanalicular o no convencional: El humor acuoso fluye a través de la raíz del iris y la cara anterior del músculo ciliar se desplaza hacia el tejido conectivo perimuscular, el espacio supracoroideo y la esclera.

### **Vía convencional, canalicular o presión dependiente.**

El ángulo iridocorneal está delimitado por el endotelio corneal y por el cuerpo ciliar y la raíz del iris. El tejido trabecular, situado cercano al vértice, se

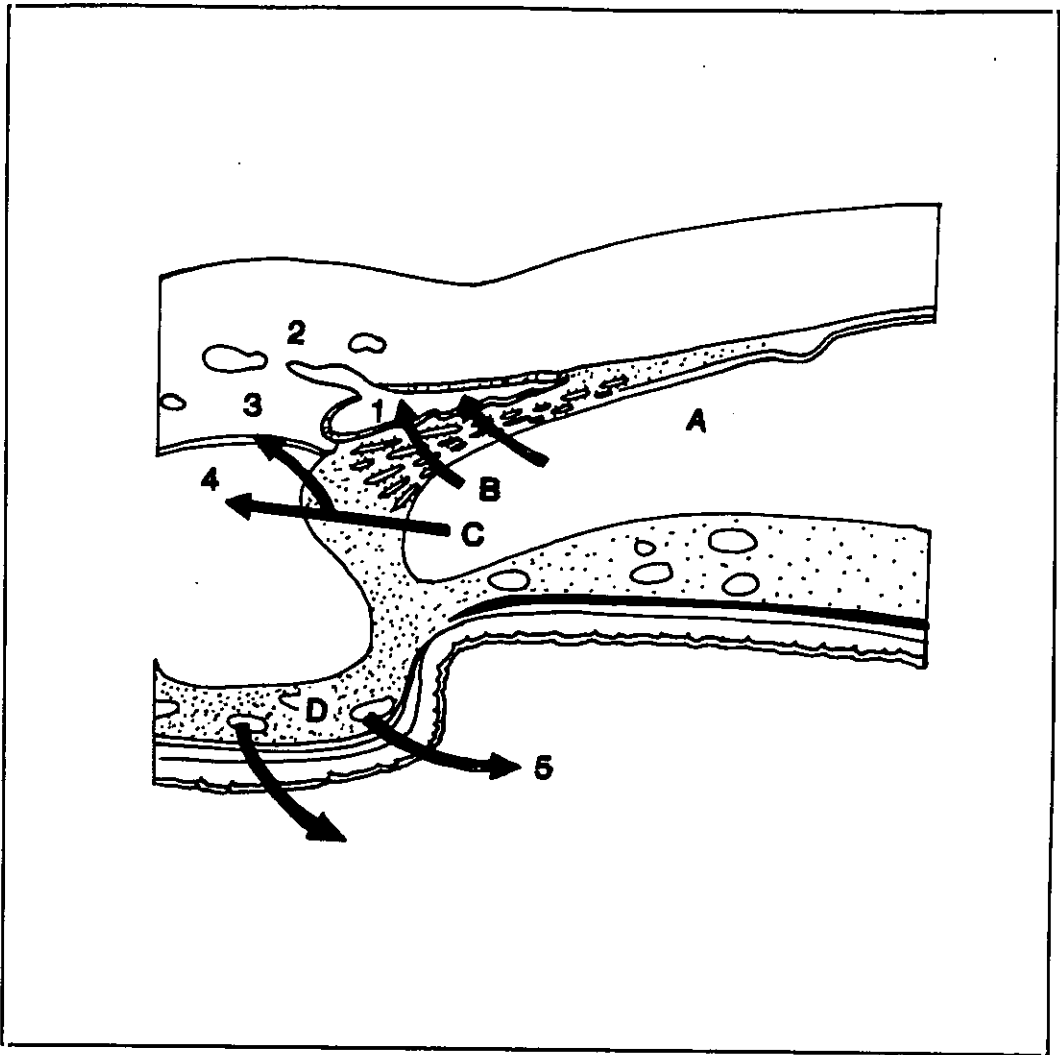
extiende desde la zona endotelial, donde desaparece la membrana de Descemet, hasta el espolón escleral y cuerpo ciliar (Fig. 5).

La parte más interna del tejido trabecular, llamada porción uveal, está formada por bandas o fibras entrecruzadas de unas cuatro micras de diámetro. Cada banda o trabécula consta de una sola capa de células endoteliales, que rodea un centro de colágeno. Los espacios intertrabeculares tienen una forma irregular y su tamaño varía de 25 a 75 micras. Las trabéculas se agrupan en capas o lamelas que están interconectadas entre sí. Ocasionalmente saltan hacia la raíz del iris, formando los procesos iridianos.

La parte más externa del trabeculum, llamada porción corneoescleral, tiene trabéculas más aplanadas, de unas 3 micras de diámetro y de 3 a 20 micras de longitud. Los espacios intertrabeculares son más pequeños (10-30 micras) y tienen forma elíptica. Llegan a ser de 1-2 micras en las capas cercanas al canal de Schlemm. Se encuentran vesículas pinocitósicas en las células endoteliales, cuya función es desconocida.

Algunas de las fibras del músculo ciliar tienen su inserción en el trabeculum y su contracción podría tener un efecto valvular.

Existen terminaciones nerviosas en el tejido trabecular. Nomura<sup>141</sup> encuentra fibras sensitivas, simpáticas y parasimpáticas.



*Fig. 5. Esquema de las vías de evacuación del humor acuoso. A, cámara anterior. B, ruta canalicular, C ruta uveoescleral. D, procesos ciliares. 1, canal de Schlemm, 2, conducto colector, 3 espacio supracoroideo, 4, músculo ciliar, 5, cámara posterior.*

El canal de Schlemm es un anillo irregular, que se encuentra alojado en el espesor del limbo esclerocorneal. En ocasiones es doble. Histológicamente posee las características de un canal venoso y está constituido por una capa de fino tejido conectivo laxo que delimita una barrera de filas endoteliales que están en contacto con la luz del canal.

Entre el endotelio de la pared interna del canal de Schlemm y el endotelio trabecular existe tejido conectivo compuesto por fibras de colágeno, sustancia fundamental y algunos leucocitos, macrófagos y basófilos.

La membrana basal endotelial está mal definida y las células se unen entre sí por medio de uniones "occludens". En las células de la pared interna existen vesículas y vacuolas de hasta 15 micras de diametro. Poros de 0,8 a 1,8 micras se ven en las células no vacuoladas.

La existencia de estos poros y vacuolas ha servido para especular acerca del mecanismo de transporte del humor acuoso hacia el canal de Schlemm. El hecho de que se encuentren en células unidas por sistemas ocluyentes es difícil de explicar. Algunos autores, como Shabo<sup>158</sup>, creen que se trata de un artefacto técnico y otros sugieren que dichas vacuolas son un método de transporte activo de grandes moléculas desde el tejido trabecular. Bill y Smelser<sup>31</sup> han mostrado que hematíes, leucocitos y partículas de látex mayores de una micra entran en el canal de Schlemm a través de las vacuolas. Bill y Svedberg<sup>33</sup> suponen que un total de 20.000 poros mayores de tres micras pueden ser responsables del paso de la totalidad del humor acuoso. Cole y Tripathi<sup>52</sup> usando ferritina como marcador y observando su paso a través de las vacuolas endoteliales calculan que estas liberan volumen suficiente en la luz del canal para ser responsables del flujo del humor acuoso.

En la actualidad la opinión más generalizada es que la mayor parte del humor acuoso se elimina por medio de un mecanismo de canales transcelulares. Estos comienzan como invaginaciones en el lado trabecular del endotelio y se van elongando progresivamente. De manera simultánea, el citoplasma se adelgaza en el extremo canalicular. Eventualmente se forma una vacuola gigante, que forma un verdadero canal a lo largo de la célula y se abre mediante poros en sus dos extremos (pero no necesariamente al mismo tiempo). Es un proceso dinámico que depende de la PIO, pero que probablemente no es energía dependiente.

Se observan fenómenos de fagocitosis en las células endoteliales de sustancias y elementos formes procedentes del humor acuoso. Este mecanismo, que es importante en estados inflamatorios, no parece serlo en situación normal.

Johnstone<sup>97</sup> señala la existencia de túbulos en las células endoteliales internas. Con PIO normal pueden actuar de manera semejante a poros, pero con PIO baja son responsables del colapso del canal de Schlemm a través de la distensión del tejido trabecular y el prolapso del endotelio. Grierson y Lee<sup>85</sup> encuentran un aumento de la vacuolización del endotelio a medida que aumenta la PIO.

Una vez en la luz del canal, el humor acuoso fluye por unos canales, en número de 25 a 35, revestidos de células endoteliales y que están repartidos



irregularmente por su pared externa. Algunos de estos canales colectores desembocan directamente en el plexo venoso escleral profundo. Otros atraviesan la esclera y alcanzan el sistema venoso episcleral, desde donde drenan al sistema venoso general.

### **Vía no convencional, uveoescleral o presión independiente.**

El humor acuoso difunde virtualmente a todas las estructuras oculares. Es posible por tanto que tejidos como retina y córnea participen en la eliminación del humor acuoso en pequeñas cantidades. En 1965, Bill<sup>32</sup> encuentra que agua y grandes moléculas (como albúmina, mioglobina o gamma globulina) pasan al interior del cuerpo ciliar a través de su cara anterior y desde allí se dirigen al espacio supracoroideo, siendo evacuadas finalmente por los vasos coroideos o por vía transescleral hacia circulación venosa (Fig. 5). La permeabilidad relativa del músculo ciliar ha sido determinada mediante estudios con diversos marcadores. Una molécula pequeña, como la fluoresceína, pasa rápidamente al espacio supracoroideo en gatos, conejos y monos. También penetra en los vasos iridianos del estroma, en el músculo ciliar y en la coroides anterior hasta alcanzar las venas vorticosas (flujo uveovorticoso). Grandes moléculas, como esférulas de latex de 0,1 micras son encontradas en el espacio supracoroideo cerca del nervio óptico en 20 minutos. Esférulas de 1 micra alcanzan la región supracoroidea macular en tres horas.

Mediante estudios semejantes se ha determinado que esta vía puede ser responsable del 20-25 % del total del flujo del humor acuoso. Sin embargo no existe un método clínico que permita determinar el flujo uveoescleral. La fluorofotometría puede medir el flujo total desde cámara anterior. El flujo por vía convencional puede ser determinado a partir de la facilidad de salida tonográfica, la PIO y la presión episcleral. La diferencia entre ambos valores teóricamente tendría que coincidir con el valor del flujo uveoescleral, pero tal hipótesis no es siempre correcta.

Esta vía es aparentemente independiente de los cambios en la PIO, y tiene un valor constante de unos 0,5  $\mu\text{l}/\text{min}$ , si bien varía en especies diferentes. El flujo uveoescleral disminuye tras la instilación de pilocarpina y aumenta con la atropina. Bill<sup>34</sup> sugiere que la pilocarpina, al causar la contracción del músculo, disminuye los espacios intersticiales dificultando el paso de líquido. La administración de atropina produciría el efecto contrario.

### **Resistencia al flujo de salida.**

Grant<sup>72</sup> demostró en 1961 que una incisión de 360° en el trabeculum de un ojo humano enucleado elimina el 75 % de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso. La distribución de esta resistencia en las diversas estructuras encargadas del drenaje es algo aún no suficientemente aclarado. Goldmann había

ya determinado el gradiente de presión entre venas del acuoso y venas episclerales en 1946 y Perkins, en 1955, intenta la canulación directa y la micromanometría del canal de Schlemm. Pederson, Jocson y Sears<sup>143</sup>, con técnicas similares a las utilizadas por Grant, determinan en 1971 que la malla trabecular es responsable del 60 % de la resistencia total. La parte más externa de la esclera no produce más del 10 % y el 25 % restante se localiza en la porción más profunda. Pequeñas secciones de la malla producen un gran descenso de la PIO, lo que se explica por la circulación circunferencial a lo largo del canal.

Nesterov<sup>139</sup> en 1969 sugiere que el colapso del canal de Schlemm produce un aumento de la resistencia, fenómeno que observa en ojo de cadáver.

Los estudios con marcadores muestran un paso relativamente libre a través de los espacios trabeculares y una gran acumulación del marcador sobre la superficie interna del canal de Schlemm y tejido yuxtacanalicular, sugiriendo que ese es el punto de máxima resistencia.

Hemos visto que existen evidencias a favor de un sistema de poros y vacuolas en la pared interna del canal de Schlemm, que se abren en respuesta a la presión para transportar el acuoso desde el tejido conectivo yuxtacanalicular al canal de Schlemm. No está clara la verdadera resistencia al flujo que ofrece este sistema, pero probablemente no representa más del 10 al 25 % del total. Según Bill<sup>31</sup>, la mayor parte de la resistencia a la salida del humor acuoso reside en la región yuxtacanalicular del trabeculum, en su porción cribiforme.

Los cambios dependientes de la presión en la facilidad del flujo de salida sí pueden estar relacionados con el colapso del canal de Schlemm. Estudios histológicos en ojos perfundidos a diversas presiones sugieren que la disminución de la luz del canal se debe a la distensión del trabeculum, al hinchamiento de las células endoteliales de la pared interna del canal y al aumento en el número de vacuolas. La resistencia se puede incrementar por la presión de la pared interna del canal sobre la pared externa y el posterior bloqueo de los canales colectores. La resistencia disminuye al reexpandir el canal, ya sea mediante la profundización de la cámara anterior, por depresión posterior del cristalino o por tensión traccional sobre la coroides. Se han encontrado importantes diferencias en las diversas especies animales estudiadas, lo que sugiere que diversos factores pueden estar implicados.

La inyección de hialuronidasa disminuye la resistencia al flujo en especies no primates. Existen glucosaminoglicanos (mucopolisacáridos ácidos) en grandes concentraciones en la red trabecular, en la superficie endotelial de las trabéculas y en el tejido yuxtacanalicular. Son básicamente el ácido hialurónico, el condroitín fosfato y el dermatán fosfato. Se ha sugerido que, en unión de compuestos proteicos, forman grandes polímeros que ejercen fuerzas osmóticas que mantienen la hidratación del trabeculum. Una fuerte carga negativa puede determinar además el transporte iónico. Las enzimas catalíticas, de origen lisosómico o

administradas por vía exógena, despolimerizan estos compuestos reduciendo así la resistencia al flujo<sup>14</sup>. Estos hallazgos no han podido ser extrapolados a primates ni al hombre.

Se han encontrado receptores para glucocorticoides en trabeculum humano y estos podrían tener un efecto directo sobre la resistencia<sup>89</sup>. Tal acción consistiría en un aumento de la síntesis del colágeno, una disminución de la síntesis de glucosaminoglicanos, glucoproteínas o glucolípidos o un efecto inhibitor sobre las prostaglandinas (hipertensoras a altas dosis).

La perfusión de ojos de mono con citocalasina-B o citocalasina-D reduce de manera significativa la resistencia al flujo<sup>98</sup>. Estas sustancias destruyen los microfilamentos contractiles que se hallan en el endotelio trabecular y canalicular e histologicamente producen distensión trabecular y rupturas de la pared interna del canal de Schlemm.

Quelantes iónicos, tales como EDTA o EGTA, producen también una disminución de la resistencia. El EDTA actúa sobre el  $Mg^+$  y  $Ca^{++}$  y el EGTA es específico para el  $Ca^{++}$ . El  $Ca^{++}$  parece ser, según estas experiencias, un ión importante en el mantenimiento de la integridad funcional y estructural de la vía convencional.

Las prostaglandinas son sintetizadas por las células endoteliales trabeculares y posiblemente tengan también un papel en la regulación metabólica del sistema de drenaje. La administración de PgF-2-alfa en monos produce un marcado descenso de la PIO, en dosis muy bajas. Su efecto se produce fundamentalmente a través de un incremento del flujo de la vía uveoescleral.<sup>55</sup>

### **c) Mecanismos de control en la dinámica del humor acuoso.**

El flujo del humor acuoso no es constante. Dentro de unos límites estrechos existen variaciones horarias, diarias y a lo largo de todo el ciclo vital. La causa de estas variaciones es desconocida. Muchos factores influyen en este proceso y algunos de ellos pueden estar implicados en la regulación de su dinámica. Entre ellos se incluyen el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo, influencias hormonales, el sistema vascular y la propia actividad metabólica.

Los procesos ciliares poseen inervación simpática y parasimpática en el estroma y en su sistema vascular, aunque no se han encontrado terminaciones libres en el epitelio ciliar. Existe una inervación similar en las células del tejido trabecular. Por tanto, el sistema autónomo puede actuar sobre la dinámica del humor acuoso a diferentes niveles de forma simultánea.

## **Sistema colinérgico.**

Los agonistas colinérgicos disminuyen la resistencia al flujo del humor acuoso. Igual efecto tiene la estimulación del III par, la acomodación, o el desplazamiento posterior del cristalino. En ojos de primates en los que se ha desinsertado por completo la raíz del músculo ciliar, el efecto de los agonistas colinérgicos desaparece, lo que sugiere que su efecto es mediado por una contracción del músculo ciliar.<sup>104,105</sup> No se han encontrado receptores colinérgicos en cultivos in vitro del trabeculum humano. Mediante microscopía electrónica se ha demostrado que los fármacos colinérgicos modifican el tamaño y la forma de los espacios intertrabeculares, al tiempo que producen un incremento de las vacuolas en la pared interna del canal de Schlemm. Estos cambios se supone que son secundarios a un aumento en la evacuación del humor acuoso.<sup>86</sup> La administración de atropina, que produce una relajación del músculo ciliar, no revierte del todo estos efectos posiblemente debido a la escasa elasticidad del trabeculum.<sup>103</sup>

El efecto de los agentes colinérgicos sobre la producción del humor acuoso no se conoce con precisión. Utilizando diversas técnicas de medida se ha observado aumento y en ocasiones descenso de la secreción del humor acuoso<sup>8,34,73,136</sup>. Producen además vasodilatación a nivel de los procesos ciliares y ruptura de la barrera hematoacuosa. También incrementan la presión venosa episcleral.

## **Sistema adrenérgico.**

El sistema adrenérgico actúa sobre todas las estructuras encargadas de la regulación de la dinámica del humor acuoso: producción, salida, vía uveoescleral y microcirculación ocular.

La investigación en pacientes con síndrome de Horner unilateral nos muestra un flujo del humor acuoso y una PIO normales, sin presentar mayor frecuencia de glaucoma.<sup>172</sup> Así, la existencia de un sistema adrenérgico intacto no parece esencial para mantener una PIO normal. Sin embargo, mediante simpatectomía quirúrgica o química - con guanetidina o 6-hidroxidopamina - se obtiene un descenso marcado pero transitorio de la PIO y un incremento de la facilidad de salida trabecular. También desaparecen las variaciones horarias del flujo del humor acuoso, particularmente la disminución que ocurre durante el sueño.<sup>102</sup> Todos estos sucesos se han relacionado con la liberación inmediata de noradrenalina por las neuronas simpáticas postsinápticas. Este efecto puede ser inhibido bloqueando el acúmulo del transmisor en el terminal presináptico, por ejemplo administrando previamente reserpina.

En el músculo ciliar la mayoría de los receptores adrenérgicos son de tipo  $\beta$  y median su relajación. En el mono, la inyección subconjuntival de isoproterenol produce una relajación de la acomodación en torno a las 10 D. Este efecto

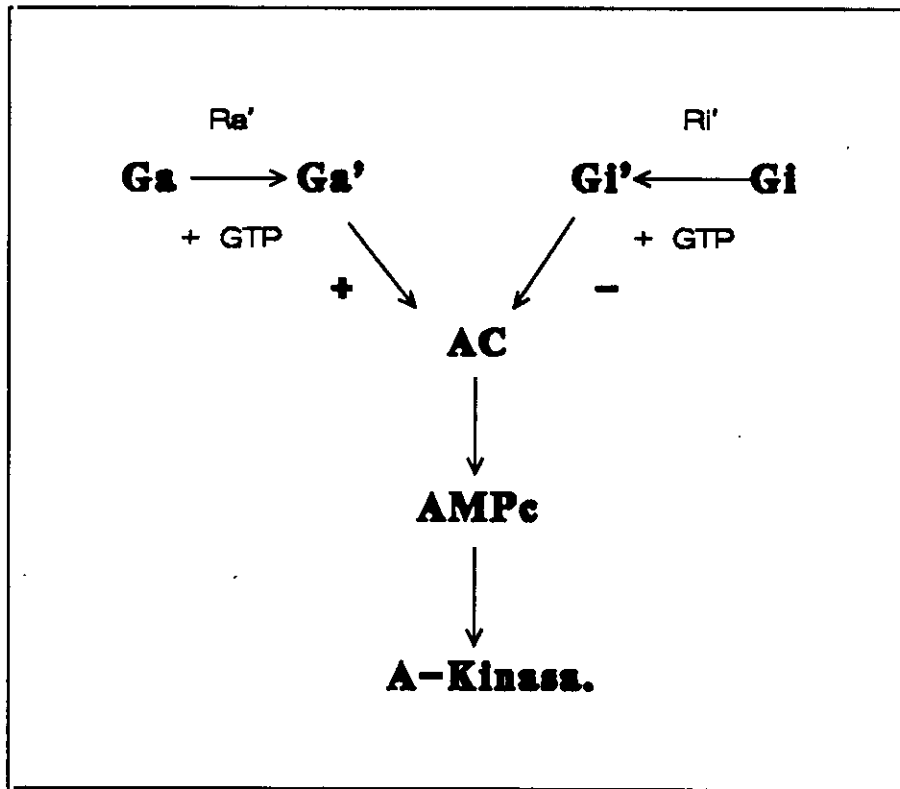


puede ser inhibido por el propanolol, un  $\beta$ -bloqueante. En el ojo humano se observa un efecto  $\beta$  semejante. La estimulación con agonistas  $\alpha$  no produce ningún efecto sobre la acomodación en el músculo ciliar, si este está relajado por atropinización previa.

La utilización de radioligandos  $\beta$ , como el hidroxibenzilpindolol radiactivo, han demostrado la existencia de receptores  $\beta$  en el epitelio ciliar.<sup>140</sup> Sus características funcionales responden al complejo receptor-adenilciclase presente en otras localizaciones del organismo.<sup>84</sup> Existe un nivel basal de AMPc en las células del epitelio ciliar que no es relevante. Cuando interacciona un agonista beta, se produce un aumento rápido de AMPc, que actúa como segundo mensajero intracelular y se produce la respuesta efectora.

La toxina colérica activa la adenilciclase y es capaz de producir grandes diarreas acuosas por este mecanismo actuando a nivel del epitelio intestinal. Por ello se la ha tomado para el estudio del sistema adenilciclase en otros sistemas fisiológicos. Al ser administrada de forma intravenosa produce un descenso en la producción del humor acuoso del 50 %. Existen otros fármacos capaces de activar la adenilciclase, como los fluoruros orgánicos y el forskolin y compuestos hormonales, como la GCH, TSH o LH. Todos ellos producen un descenso en la producción de humor acuoso. En base a estos datos, Sears y Mead<sup>156</sup>, en 1983,

proponen que son las variaciones de AMPc intracelular en las células epiteliales de los procesos ciliares las que regulan la secreción humor acuoso.



*Fig.6. Esquema simplificado del receptor  $\beta$ . El receptor de tipo activador (Ra) mediante la proteína Ga activa la adenilcilasa (AC) y la producción de AMPc. El receptor inhibitorio  $\alpha$ -2 (Ri), acoplado a la proteína Gi, disminuye el AMPc.*

En la actualidad nuestra comprensión de los receptores adrenérgicos es mejor y comprende toda una cascada de procesos enzimáticos. En el caso del receptor beta, estos sucesos se esquematizan en la Figura 6. Tras la activación del receptor, el paso siguiente comprende a las proteínas G, que son reguladores enzimáticos específicos o de canales iónicos. Los receptores  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2 se asocian al subtipo Ga, que es un estimulador de la adenilcilasa. Esto genera el segundo

mensajero, el AMPc y la fosforilización proteica mediante la activación de una proteinkinasa AMPc dependiente (A-Kinasa). Para la activación de la proteína Ga es necesario GTP.

En la Fig.6 aparece tambien el efecto inhibidor sobre el AMPc que muestran los receptores del subtipo  $\alpha$ -2 (Ri).

Sin embargo, referencias posteriores no concuerdan con ese modelo. Jumblatt<sup>101</sup>, en 1986, encontró que los efectos del forskolin, un activador puro de la adenilciclasa, eran abolidos mediante simpatectomía, lo que no es consistente con la idea de una acción directa del AMPc sobre la producción de humor acuoso. Tambien se han encontrado receptores postsinápticos  $\alpha$ -2 en los procesos ciliares que son capaces de producir un descenso del flujo del humor acuoso que no está ligado al aumento de AMPc.<sup>131</sup> El mismo comportamiento muestran los  $\beta$ -bloqueantes utilizados normalmente en la clínica para el tratamiento del GAA.

En el trabeculum existen receptores  $\beta$ -2 que pueden intervenir de forma directa en la facilidad de salida modificando los niveles de AMPc.<sup>146</sup> El isoprote-renol,  $\beta$ -agonista, aumenta la facilidad de salida y su efecto es abolido por un  $\beta$ -antagonista, como el propanolol<sup>130</sup>. Clasicamente se ha venido aceptando un efecto  $\alpha$  trabecular para justificar la acción de la adrenalina y su efecto de mejora sobre la facilidad de salida. La inyección de adrenalina intracamerular

aumenta la facilidad de salida, efecto que puede ser suprimido con  $\alpha$ -bloqueantes. Sin embargo, en la actualidad no está clara la existencia de la acción alfa trabecular. Fármacos agonistas  $\alpha$ -1 y  $\alpha$ -2 no producen un efecto consistente en la facilidad de salida y tampoco se han encontrado receptores alfa en cultivos de células trabeculares (Polansky, 1981, 1985)<sup>146,147</sup>. Algunos autores han encontrado un bloqueo de la acción de la adrenalina producido por el timolol, lo que sugiere un efecto beta predominante. Otros trabajos no logran obtener ese bloqueo.<sup>130</sup>

La estimulación de neuronas noradrenérgicas o la aplicación tópica de epinefrina produce vasoconstricción a nivel de los procesos ciliares. Esta acción podría disminuir en pequeña medida el flujo del humor acuoso. Una acción de tipo  $\beta$ -2 contribuye además a mantener el tono vascular.

En la actualidad se aceptan los siguientes receptores adrenérgicos en relación con el control de la dinámica del humor acuoso:

1. Receptores  $\beta$ -2 del músculo ciliar, que relajan las fibras musculares y pueden abrir la vía uveoescleral.
2. Receptores  $\beta$  (probablemente  $\beta$ -2) a nivel de segmento anterior que aumentan el nivel de AMPc en humor acuoso e incrementan la facilidad de salida.

3. Receptores  $\beta$  del epitelio ciliar, que mediante la activación de la adenilciclase y el aumento de cAMP disminuyen la producción de humor acuoso.

4.- Receptores  $\alpha$ -2 en el epitelio ciliar, que disminuyen la producción de humor acuoso por un sistema diferente al de la adenilciclase.

5.- Receptores  $\alpha$  y  $\beta$  en la microcirculación de los procesos ciliares y la circulación venosa de salida.

### **Mecanismo de acción de los fármacos adrenérgicos.**

Los efectos de los fármacos adrenérgicos sobre la dinámica del humor acuoso y la PIO, así como su posible mecanismo de acción se resumen en la Tabla I. Describimos las pautas generales para cada grupo.

Los agonistas  $\beta$ -2 no selectivos, tales como el isoproterenol y los selectivos, terbutalina o salbutamol, producen un descenso en la PIO. Existen tres niveles de actuación: la musculatura lisa de los vasos de los procesos ciliares y del sistema de drenaje, receptores en el trabeculum y receptores en el epitelio de los procesos ciliares. Los hallazgos más consistentes se refieren a un descenso en la PIO, principalmente a través de un descenso en la formación del humor acuoso mediado por el sistema receptor  $\beta$ -2 de los procesos ciliares ligado a la adenilciclase.<sup>51</sup> Un efecto menor se produce mejorando la facilidad de salida.

Fármacos.	Efecto PIO	Dinámica del humor acuoso	Sitio y mecanismo de acción.
$\beta$ -2 agonistas	Baja.	Aumenta C. Disminuye F.	$\beta$ -recept. en trabeculum y en epitelio ciliar.
$\alpha$ -2 agonistas	Baja.	Disminuye F.	Inhib. presináptica y de adenilciclasa.
$\alpha$ -1 agonistas	Baja.	-	Vasoconstricción arterial.
DA-2 agonist.	Baja.	Disminuye F.	¿Mismo que para $\alpha$ -2?
DA-1 agonist.	Baja.	?	?
$\beta$ -2 antagon.	Baja.	Disminuye F.	?
$\alpha$ -2 antagon.	Baja.	Aumenta C uveoescleral.	?
$\alpha$ -1 antagon.	Baja.	Disminuye F. ¿Aumenta C uveoescleral?	?
DA antagon.	Baja.	¿Sube C? ¿Baja F?	?

*Tabla I. Acción de los fármacos adrenérgicos en la dinámica del humor acuoso y su hipotético mecanismo de acción.*

Los fármacos agonistas  $\alpha$ -1, tales como la fenilefrina o la metoxamina, producen cambios mínimos sobre la PIO, sobre todo a través de su efecto vasoconstrictor o activador de la musculatura ocular extrínseca. No se han detectado cambios a nivel de la producción de humor acuoso o de la facilidad de salida.

Los fármacos agonistas  $\alpha$ -2 incluyen sustancias como la clonidina, p-amino-clonidina, BHT-920 o UK-14301. Su administración produce un descenso

de la producción del humor acuoso y una disminución de la PIO. Existe también, aunque en menor medida, un aumento en la facilidad de salida y un descenso en la presión venosa episcleral. El mecanismo de acción no es bien conocido. Los receptores  $\alpha$ -2 presinápticos disminuyen el nivel de norepinefrina liberada en las terminaciones sinápticas y causan vasodilatación. Los receptores  $\alpha$ -2 postsinápticos, encontrados en epitelio ciliar, no se unen al sistema adenilciclasa y son capaces de bloquear el aumento de AMPc que producen los  $\beta$ -agonistas.<sup>131</sup> A este respecto, son semejantes a los  $\beta$ -2 antagonistas, que disminuyen la PIO mediante reducción de la producción del humor acuoso y no producen aumento de los niveles de AMPc en las células del epitelio ciliar.

La dopamina reduce la producción del humor acuoso, causa vasodilatación sin midriasis y disminuye la PIO. Otras drogas dopaminérgicas, tales como los derivados hidroxiaminotetralin, pergolide, lergotril, bromocriptina y LY-141865, tienen el mismo efecto. Estos productos tienen una elevada afinidad por los receptores  $\alpha$  adrenérgicos (más  $\alpha$ -2 que  $\alpha$ -1) y sus efectos son bloqueados en parte por  $\alpha$ -2 antagonistas. Además su acción requiere un sistema adrenérgico intacto, por lo que se supone que su mecanismo de acción es predominantemente a través de receptores  $\alpha$ . Se han encontrado algunos fármacos con actividad DA<sub>1</sub>. Uno de estos, el fenoldapam, causa activación de la adenilciclasa, descenso de la PIO y vasodilatación.

Los fármacos  $\beta$ -bloqueantes se han convertido en la terapéutica más usada en el tratamiento del GAA. Su efectividad parece estar más en relación con sus propiedades farmacocinéticas que con su afinidad con los dos subtipos de receptores beta. Así el timolol tiene una alta potencia pero no es selectivo. El levobunolol es más  $\beta$ -2 selectivo, mientras que el betaxolol lo es  $\beta$ -1. Todos causan una disminución en la producción de humor acuoso y un descenso de la PIO, pero el mecanismo de actuación es aún hoy desconocido. Al igual que ocurre con los beta agonistas, no tienen ningún efecto sobre la facilidad de salida trabecular, pese a que han sido encontrados receptores  $\beta$ -2 en el trabeculum. A nivel de los procesos ciliares, inhiben el efecto de los beta agonistas, pudiendo bloquear el incremento de AMPc y el descenso de la producción de humor acuoso que estos producen. Por sí solos no activan la adenilciclase ni producen alteración en el nivel de AMPc intracelular, aunque si disminuyen la producción del humor acuoso. Para salvar esta aparente contradicción, se han propuesto múltiples explicaciones.

Una de ellas sugiere que un posible descenso de los niveles de AMPc causa un estado de desensibilización molecular y de hiporespuesta de los receptores beta (Boas, 1981).<sup>36</sup>

Otra hipótesis sugiere que el fármaco actúa de forma directa sobre el proceso de secreción del epitelio ciliar, independiente de su acción beta antagonista o del AMPc (Gregory, 1981).<sup>84</sup> Esta teoría se basa en el hecho de que la



dosis administrada, su concentración intraocular o su afinidad por los beta receptores, factores que configuran su capacidad como bloqueante beta, no se correlacionan con su respuesta farmacológica.

Se ha señalado una posible acción sobre el SNC (Elliot, 1975).<sup>66</sup>

Por último se ha sugerido que los antagonistas beta tienen su acción fundamental en la microvasculatura ciliar (Bartels, 1980).<sup>16</sup>

Recientemente se ha observado que los antagonistas beta tienen un efecto inhibitorio sobre las indolaminas, particularmente la serotonina, que es un metabolito activador de la bomba Na/K (Martin, 1990).<sup>126</sup>

Fármacos  $\alpha$ -1 bloqueantes, como el prazosin o la timoxamina, o  $\alpha$ -2 bloqueantes, como la rauwolscina, pueden causar descenso de la PIO en animales de experimentación y en el hombre. Como el mismo efecto tienen los fármacos  $\alpha$ -2 agonistas, se plantea la misma contradicción que señalamos para los receptores  $\beta$ -2. Sin embargo existen evidencias que parecen indicar que la acción de los fármacos  $\alpha$ -2 antagonistas se realiza a través de un aumento de la salida de humor acuoso a través de la vía uveoescleral (Serle, 1984).<sup>157</sup> El efecto de los fármacos  $\alpha$ -1 bloqueantes muestran un bloqueo alfa, con signos de miosis e hiperemia, que no muestra correlación en dosis ni en potencia con el efecto hipotensor ocular. Su acción principal sobre la dinámica del segmento anterior parece ser el descenso de la producción del humor acuoso, si bien causan tam-

bien vasoconstricción arterial y reducción del tono venoso. En la actualidad, la discusión sobre los efectos de los fármacos que actúan sobre los  $\alpha$ -receptores es meramente especulativa, ya que aún no existe un conocimiento completo acerca de los subtipos existentes de receptores alfa y su localización.

Existen pocos estudios acerca de fármacos antagonistas dopaminérgicos. El haloperidol, antagonista no selectivo, produce un ligero aumento de la PIO seguido por una caída. La domperidona, un antagonista  $DA_2$ , no tiene apenas efecto sobre la PIO. Como sucedía con sus respectivos agonistas, muestran una marcada afinidad por los receptores  $\alpha-2$ .

La epinefrina continúa siendo un fármaco importante en el arsenal terapéutico contra el GAA. Es un agonista no selectivo, que actúa sobre todos los subtipos de receptores alfa y beta. En la actualidad se utiliza una prodroga, la dipivalilepinefrina, con las mismas propiedades farmacológicas.

Existen tres acciones de la epinefrina sobre la dinámica del humor acuoso: disminuye su producción, reduce la resistencia del trabeculum y aumenta la salida por la vía uveoescleral. La importancia relativa de estos factores depende de la dosis, el tiempo de acción y de las especies animales estudiadas. Los resultados no siempre son concordantes. En particular existe un número creciente de trabajos que apuntan a un incremento del flujo del humor acuoso.<sup>135,155,168</sup>

Desde un punto de vista práctico, el efecto terapéutico más significativo de la epinefrina parece estar en relación con un aumento de la facilidad de salida.

El mecanismo exacto por el cual disminuye la resistencia trabecular no está claro. Como ya hemos señalado anteriormente puede deberse a un mecanismo tipo alfa o beta. La epinefrina induce cambios en la morfología, en la fagocitosis y en el número de mitosis de las células trabeculares. Se ha documentado un fenómeno muy conocido de desensibilización al fármaco en animales y en el hombre.

Se han encontrado fibras nerviosas en el ojo que responden a otros neurotransmisores y neuropéptidos. Así en el ángulo y tejido trabecular existen terminaciones de dopamina, VIP, neuropéptido Y, sustancia P, colecistoquinina, calcitonina y galanina. En los procesos ciliares se han encontrado también terminaciones de serotonina.

## **El Sistema Nervioso Central.**

Algunos autores consideran un control de la dinámica del humor acuoso mediado por el SNC. Presuponen que existe un centro que integra la información aferente ocular y programa las respuestas a través del sistema autónomo. La estimulación estereotáctica de áreas grises cerebrales produce variaciones de la PIO en gatos. La estimulación del hipotálamo posterior ventral produce alteracio-

nes de la PIO simultáneas a cambios en la presión sanguínea. Otras áreas, como el hipotálamo dorsal y el tálamo ventral, inducen cambios en la PIO sin alterar la presión sanguínea. La estimulación de un área circunscrita cerca del fornix produce variaciones de la PIO y de la presión arterial de manera inversamente proporcional.

Los estudios de estimulación con bajos voltajes de los diferentes tractos nerviosos no provocan cambios sobre la PIO. Otro grupo de experimentos estudia las variaciones de PIO tras la administración de fármacos en el líquido cerebroespinal. Se han encontrado variaciones en relación con agentes hiperosmóticos, hipoosmóticos, prostaglandinas, ácido araquidónico, calcio, clonidina, sustancia P, TSH y vasopresina. Estos ensayos no muestran un sitio preciso de actuación del fármaco y algunas de estas sustancias son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y pasar a la circulación periférica.

Es importante señalar que en estos estudios el parámetro medido es la PIO y no la formación o el drenaje del flujo del humor acuoso. Como refiere Stone<sup>165</sup>: "Considerando las influencias estimuladoras e inhibitorias potenciales de un parámetro tan complejo como la PIO, no es extraño que estos trabajos fracasasen en demostrar la existencia de un centro de regulación."

## Otros factores que afectan a la formación del humor acuoso.

La producción de humor acuoso parece tener un ciclo a lo largo del día, si bien existen grandes diferencias interindividuales. La variación mejor establecida es una reducción de casi el 50 % durante el sueño.<sup>150</sup> No se ha comprobado si estas variaciones son secundarias a ritmos circadianos, semejantes a los hormonales. Kaufman<sup>102</sup> sugiere que tales variaciones son secundarias a un tono simpático disminuido.

La formación de humor acuoso varía directamente con la presión sanguínea carotídea. Un descenso en la presión produce un descenso en el flujo y viceversa. La ligadura de la carótida produce una gran disminución en la formación del humor acuoso.<sup>28</sup>

Se había supuesto que la producción del humor acuoso disminuía con la edad. Brubaker<sup>47</sup>, mediante fluorofotometría, confirma este hallazgo si bien en una menor medida de la supuesta, siendo de solo un 2 % (0,06  $\mu\text{l}/\text{min}$ ) por década de vida. En realidad es un parámetro mucho más estable que la PIO con respecto a los cambios de la edad.

La hipotermia produce un descenso en la secreción del humor acuoso. Un descenso en la temperatura corporal de 7° C causa una reducción de la producción del humor acuoso de casi el 50 %. Posiblemente el efecto es debido al descenso de la actividad metabólica a nivel del cuerpo ciliar.

La inflamación del segmento anterior también causa un descenso en la producción del humor acuoso. Este efecto puede ser secundario a la liberación de prostaglandinas a través de una barrera hematoacuosa rota. Otros procesos clínicos que tienen el mismo efecto hiposecretor son el desprendimiento de retina, el desprendimiento de coroides y la ciclodiálisis.

El descenso en la osmolaridad plasmática, como sucede tras una rápida ingestión de grandes cantidades de agua, produce un incremento en la producción del humor acuoso. Este efecto se debe probablemente a que la fuerza osmótica empuja el líquido a través del epitelio ciliar, coincidiendo o no con un aumento del transporte activo de  $\text{Na}^+$ . Un incremento de la osmolaridad plasmática causa un descenso de la formación de humor acuoso por el efecto contrario y una reducción paralela de la PIO, probablemente secundaria a una pérdida de agua por difusión desde los compartimentos oculares.

La adrenalectomía produce un descenso en la producción de humor acuoso, al igual que el uso de espironolactona, un inhibidor de la aldosterona. El efecto en ambos casos es muy pequeño. La progesterona y las prostaglandinas producen un incremento en la salida del humor acuoso, mientras que estrógenos y corticosteroides producen el efecto contrario.

Un aumento de la PIO produce un descenso en la producción del humor acuoso, lo que se denomina pseudofacilidad. Este proceso, muy conocido a

<p><b>A. Generales.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad.</li> <li>2. Nocturno.</li> <li>3. Ejercicio.</li> </ol>
<p><b>B. Sistémico.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución tensión arterial o carotídea.</li> <li>3. Estimulación simpática.</li> <li>4. Estimulación diencefálica.</li> <li>5. Hipotermia.</li> <li>6. Acidosis.</li> <li>7. Anestesia general.</li> <li>8. Adrenalectomía.</li> </ol>
<p><b>C. Local.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pseudofacilidad.</li> <li>2. Inflamación.</li> <li>3. Desprendimiento de retina.</li> <li>4. Anestesia retrobulbar.</li> <li>5. Desprendimiento coroideo.</li> </ol>
<p><b>D. Farmacos.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\beta</math>-2 agonistas.</li> <li>2. <math>\beta</math>-2 antagonistas.</li> <li>3. <math>\alpha</math>-2 agonistas.</li> <li>4. <math>\alpha</math>-1 antagonistas.</li> <li>5. Agonistas dopaminérgicos.</li> <li>6. Inhib. anhidrasa carbónica.</li> <li>7. Activadores AMPc.</li> <li>8. Derivados morfínicos.</li> <li>9. Otros (espironolactona, guanetidina...)</li> </ol>
<p><b>E. Cirugía.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciclodíálisis.</li> <li>2. Ciclocrioterapia.</li> <li>3. Ciclodiatermia.</li> </ol>

*Tabla II. Factores que disminuyen la producción de humor acuoso.*

través de la práctica clínica de la tonografía, tiene una fisiopatología poco conocida. Existen algunos receptores nerviosos en el cuerpo ciliar, pero no parecen ser del tipo presión-dependientes. Sin embargo, el componente de ultrafiltración de la formación del humor acuoso es presión-dependiente y disminuye con el aumento de la PIO.

Mediante técnicas de tonografía o de perfusión del globo a presión constante, fue estimada en un 15-35 % del flujo total<sup>18,115</sup>. Técnicas de dilución de isótopos, más fisiológicas, sugieren que la pseudofacilidad es más baja, del orden del 5 al 10 %.<sup>28</sup> Esto parece ser consistente con el papel principal de la secreción activa en la producción del humor acuoso. En situaciones que provocan la ruptura de la barrera hematoacuosa, como la inflamación ocular, la pseudofacilidad aumenta debido al aumento de la filtración por el epitelio ciliar.

En pacientes con una larga historia de PIO elevada, en ocasiones se objetiva una franca hiposecreción de humor acuoso. No se conoce si este efecto se debe al mismo mecanismo. La hipótesis más aceptada incluye un deterioro significativo de los procesos ciliares.

En la tabla II se muestra un resumen de los factores que afectan a la dinámica del humor acuoso.



#### **d) Alteraciones dinámicas en el glaucoma.**

La mayor parte de los estudios realizados sobre la dinámica del humor acuoso en el glaucoma analizan las alteraciones que se producen secundariamente en la PIO o en las vías de drenaje. Los que se refieren a producción y flujo del humor acuoso son, comparativamente, mucho menos numerosos.

#### **Cambios morfológicos en las vías de salida.**

Existe controversia acerca de la localización del punto de aumento de la resistencia en el glaucoma primario de ángulo abierto (GAA). Algunos autores creen que está localizado distalmente al canal de Schlemm, principalmente en los canales colectores y venas del acuoso (Ascher, 1942, Krasnov, 1953, 1966, Dvorak-Theobald y Kirk, 1956, Larina, 1967).<sup>72</sup> En contra de esta hipótesis están los cálculos físicos, basados en la ley de la resistencia de Poiseuille de flujo laminar y los trabajos de Grant<sup>72</sup>, que demuestran que la resección de los dos tercios externos de la esclera no producen modificación apreciable de la resistencia a la salida. Tripathi (1971)<sup>169</sup> cree que la causa de este aumento de resistencia se debe a una disminución en el número de vacuolas de la pared interna del canal de Schlemm. Fink (1972)<sup>67</sup> no encuentra ninguna diferencia en el número de vacuolas, poros o espacios intercelulares entre ojos normales y glaucomatosos.

Nesterov (1969, 1972, 1974)<sup>138,139</sup> desarrolla el concepto de colapso del canal de Schlemm en la patogénesis del glaucoma. Sin embargo solo se ha

observado este fenómeno con elevaciones importantes de la PIO, mas allá de 50 ó 60 mm Hg. Moses, en 1979<sup>134</sup>, basándose en cálculos de flujo circunferencial en ojos enucleados, sugiere que el defecto primario es un incremento de la resistencia en la pared interna del canal de Schlemm, con colapso secundario de sectores del mismo.

Chaudry<sup>59</sup> utiliza por primera vez en 1979 microscopía electrónica de barrido y observa material de naturaleza desconocida que recubre el trabeculum uveal de los pacientes afectos de GAA.

Rohen y Witmer<sup>154</sup> describen placas de material en el trabeculum cercano al canal de Schlemm, que parecen derivar directamente de la degradación de fibras elásticas subendoteliales. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por otros autores (Segawa, Rodriguez, McMenamin, Lee).<sup>125</sup> En secciones sagitales se ve avanzar estas placas hacia la pared interna del canal de Schlemm, en forma de bandas trabeculares hialinizadas. Estos hallazgos están también presentes en el ojo añoso normal y aumentan progresivamente con la edad, pero los hallazgos se incrementan notablemente en ojos afectos de GAA.

Se han encontrado placas hialinas semejantes en la pared externa del canal de Schlemm, pero no se conoce su significado. Un acúmulo excesivo de las mismas pudiera ocluir parcialmente los conductos colectores.

Estudios citoquímicos han demostrado en el GAA la presencia de finas fibras adheridas a fibras elásticas y colágenas.<sup>124</sup> Estas fibras, que no han sido vistas en ojos normales, son de naturaleza desconocida. Se ha especulado que pudieran constituir la matriz sobre la cual se deposita el material hialino responsable del incremento de la resistencia al flujo.

Se han desrito tambien cambios bioquímicos en el espacio extracelular de las trabéculas. En ojos afectos de GAA existe una mayor proporción relativa de queratán sulfato en las vainas conectivas perivasculares.

En la parte más cercana al canal de Schlemm se han encontrado vesículas en la matriz de las trabéculas, lo que constituye un signo citopático de degeneración celular. Existen dos tipos de vesículas: lisosómicas y no lisosómicas. Las vesículas que tienen un origen no lisosómico tienen probablemente un contenido citoplasmático que está rodeado de excedentes membranosos. Las vesículas lisosómicas contienen enzimas activas, que tienen la capacidad potencial de lesionar el tejido adyacente. Vesículas semejantes han sido halladas tambien en varias enfermedades sistémicas, como la arterioesclerosis o en la hipertensión arterial.

Alvarado (1984)<sup>3</sup> encuentra una gran pérdida de células trabeculares (internas y externas) en el GAA. Cree que los cambios patológicos comienzan en el trabeculum adyacente al canal de Schlemm. Existe una pérdida celular similar, pero menor, en ojos añosos.

En casos avanzados de glaucoma se encuentra una gran hialinización en el tejido trabecular. Rohen<sup>154</sup> describe además un adelgazamiento endotelial y eventual contacto de la membrana basal con el humor acuoso. Las trabéculas están muy engrosadas y muestran inclusiones de colágeno degradado. Las trabeculas denudadas pueden fusionarse entre sí y obliterar los espacios intertrabeculares.

## ***2.- Métodos de estudio en la dinámica del humor acuoso.***

---

### **a) Metodos clínicos.**

Las técnicas desarrolladas para estudiar el proceso de producción del humor acuoso comprenden la visualización directa de los procesos ciliares (cicloscopia) y la medida de la producción del humor acuoso. La salida del humor acuoso puede ser estudiada mediante visión directa del ángulo camerular por gonioscopia, la estimación de la resistencia al flujo por técnicas tonográficas, el análisis de la salida de sustancias marcadoras y la medida de la presión venosa episcleral.

De todos estos métodos solo la gonioscopia es utilizada en la actualidad de forma rutinaria en la práctica clínica.

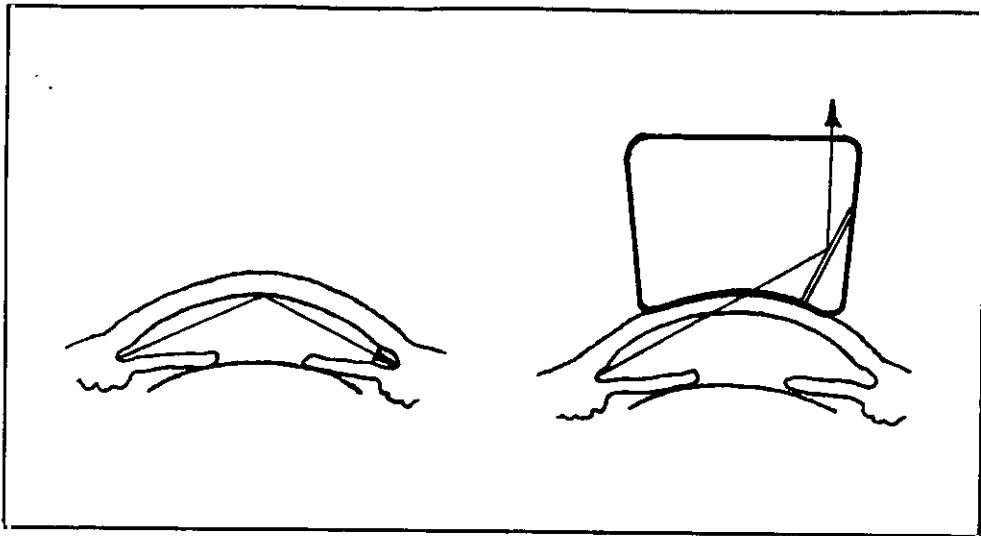
La cicloscopia permite la visión directa de los procesos ciliares en condiciones especiales, iridectomía, retracción amplia del iris, aniridia y en algunos afáquicos. Se ha diseñado una lente de contacto especial para la práctica de esta

técnica que puede ser importarte en tratamientos que persiguen la destrucción parcial de los procesos ciliares.

La gonioscopia es un método de exploración clínico que permite la visión del ángulo de la cámara anterior. En 1907, Trantas visualizó el ángulo en un ojo con queratoglobos mediante la indentación del limbo y acuñó el término de gonioscopia. Salzmann introdujo la goniolente en 1914 y Koeppé diseñó cinco años más tarde una lente más angulada. En 1938 Goldmann construye el gonioprisma.

Los rayos de luz provenientes del ángulo son reflejados nuevamente a la cámara anterior impidiendo su visualización debido al efecto refractivo de la interfase córnea-aire. Este efecto desaparece si eliminamos la córnea ópticamente mediante la interposición de una lente de contacto (goniolente o gonioprisma) (Fig. 7). Esta técnica permite establecer la forma clínica del glaucoma y visualizar las alteraciones de las estructuras del ángulo.

El parámetro estimativo de la dinámica del humor acuoso en clínica continúa siendo la medida de la PIO. Esta depende del equilibrio entre la formación del humor acuoso, la salida y la presión venosa episcleral.



*Fig 7. Forma de acción del gonioprisma.*

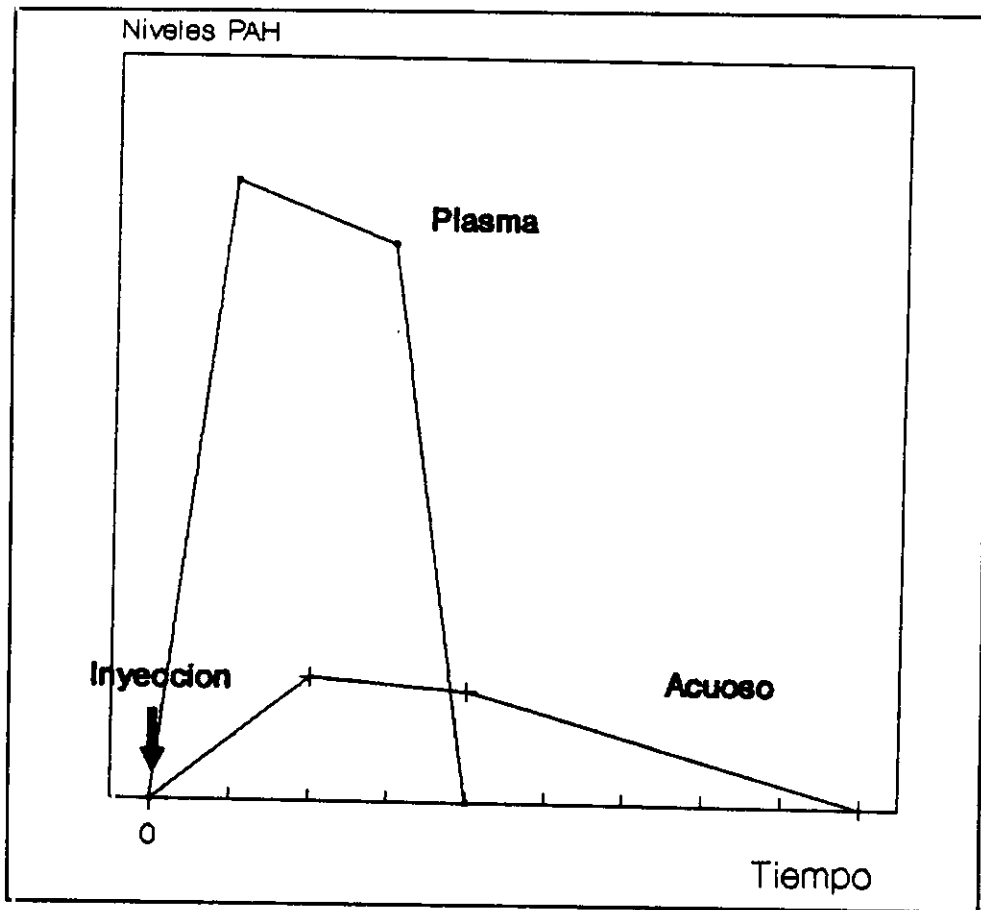
## **b) Métodos invasivos y experimentales.**

### **Medida de la producción del humor acuoso.**

Se basa en la introducción de una sustancia marcadora en cámara anterior. Se puede introducir de forma directa, pero la paracentesis rompe la integridad de la barrera hematoacuosa y altera de forma significativa los resultados de la prueba (Raviola, 1974)<sup>148</sup>. Se han utilizado soluciones salinas, marcadores radiactivos o ácido Para-aminohipúrico (PAH).

Un método más fisiológico es inyectar la sustancia en plasma y realizar la medida de su concentración en humor acuoso. Esto nos permite estudiar el patrón de secreción de ese compuesto por el epitelio ciliar y realizar una estimación del flujo midiendo el efecto de aclarado producido por el humor acuoso. Se inyecta una sustancia como el PAH o la fluoresceína en plasma y tras un

tiempo, una cantidad pequeña pero mensurable difunde en humor acuoso. La curva plasmática declina, debido a la excrección renal, mientras que la curva en humor acuoso se mantiene estable y decrece más tarde, cuando los valores son ya muy bajos en plasma y no existe secreción por el epitelio ciliar (Fig. 8).



*Fig. 8. Curva plasmática y en humor acuoso de PAH tras administración intravenosa.*

La formación del humor acuoso puede ser calculada midiendo el descenso en la concentración en cámara anterior. Esto se realiza en tiempos diferentes en ambos ojos en el caso del PAH o mediante métodos ópticos con la fluoresceína.

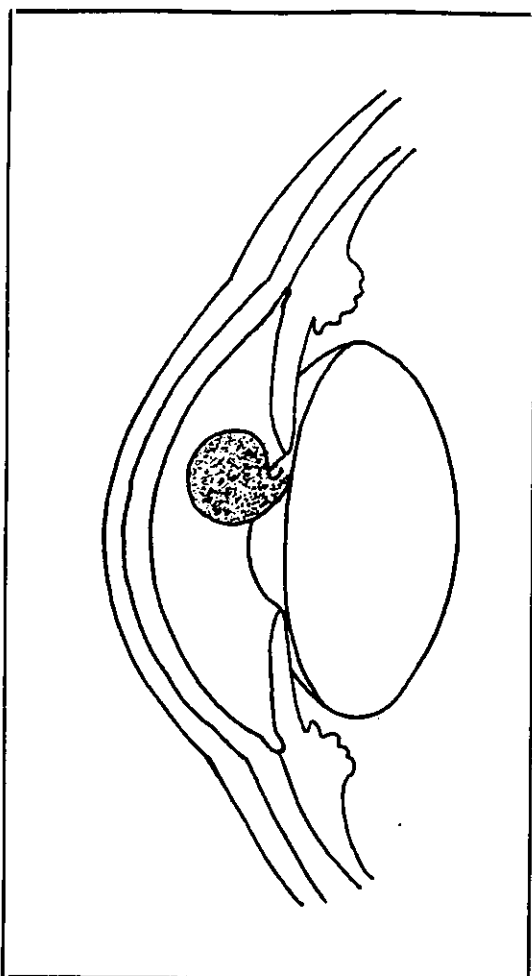


El método fue desarrollado por Barany y Kinsey para el PAH en 1949<sup>13</sup> y Goldman extendió su uso para la fluoresceína<sup>76</sup>. También se han utilizado isótopos radiactivos.

Se han desarrollado métodos para visualizar de forma directa el volumen del humor acuoso formado. El método de Smith-Leber-Niesnamoff consiste en la canulación de ojos en los que se mantiene una PIO constante. Se bloquean las vías de salida mediante la inyección de una sustancia viscosa intracamerular y finalmente se inyecta una burbuja de aire. El flujo hacia cámara anterior se mide determinando el desplazamiento de la burbuja en un capilar calibrado que se sitúa fuera del globo<sup>70</sup>.

Holmes<sup>91</sup> introduce fluoresceína en cámara anterior, que mezcla cuidadosamente con rápidos movimientos oculares. El humor acuoso neoformado no contiene fluoresceína y delimita una pequeña burbuja transparente en el borde pupilar. Se realizan múltiples cortes de la burbuja en la lámpara de hendidura que son fotografiados de forma seriada (Fig. 9).

El volumen del humor acuoso contenido dentro de la burbuja puede ser calculado midiendo la desviación entre los cortes sucesivos e integrando el área de todas las desviaciones. El proceso se realiza varias veces para calcular el cambio de tamaño sufrido por la burbuja progresivamente creciente en un periodo de tiempo determinado.



*Fig. 9: Método de Holme; medida directa del volumen de la burbuja del humor acuoso neoformado. Se introduce fluoresceína en cámara anterior que es mezclada con rápidos movimientos oculares. Seguidamente se realizan fotografías seriadas de la burbuja de humor acuoso neoformado, que es transparente. La integral de la curva obtenida nos da su volumen.*

Este método tiene varias fuentes de error, ya que es necesario que la pupila esté en miosis farmacológica y precisa de una gran cantidad de fluoresceína, introducida por paracentesis.

### **Estudio de las vías de salida.**

El análisis funcional de las vías de drenaje del humor acuoso se realiza mediante la utilización de marcadores y ha sido empleado fundamentalmente para el estudio de la vía uveoescleral. En principio cualquier sustancia puede

difundir desde el humor acuoso a estructuras contiguas, como iris, córnea, esclera, cristalino, cuerpo ciliar, humor vítreo, retina y coroides. Sin embargo solamente difunde en cantidades apreciables siguiendo las vías de evacuación del humor acuoso. De esta forma se han logrado evaluar los sistemas de drenaje y su importancia cuantitativa.

Como moléculas de fácil difusión se utilizan la fluoresceína y la nitrotrazolina. En gatos, conejos y monos penetran rápidamente en espacio supracoroideo y en los vasos del iris y del cuerpo ciliar (vía uveovorticosa).

Se observan diferencias anatómicas entre especies para moléculas de mayor tamaño, como dextrano marcado con fluoresceína, peroxidasa de rábano, ferritina, thorotrast o albúmina radiactiva. Algunas penetran al espacio supracoroideo, pero otras no sobrepasan el limbo esclerocorneal.

Las esferas de latex tienen una penetración variable en las estructuras oculares dependiendo de su diámetro y de la especie que se estudie.

### **c) La Tonografía.**

A finales del siglo XIX ya se conocía el hecho de que el masaje ocular produce un descenso de la PIO (Pagenstecher, 1878). En 1905 Schiøtz informa que la tonometría repetida también disminuye la PIO, aunque el efecto ocurre en menor medida en los pacientes con glaucoma. Basándose en este hecho Polak-Van Gelder (1911) describe una técnica de aplicaciones tonométricas para

diferenciar el ojo normal del glaucomatoso. Schoenberg modifica la técnica mediante una aplicación continua del tonómetro. Grant, en 1950,<sup>82</sup> introduce el concepto moderno de tonografía, utilizando parámetros cuantitativos y técnicas electrónicas de medida.

El flujo de salida del humor acuoso sigue la ley de Poiseuille para el flujo de líquidos en tubos capilares de pequeño diámetro. Según esta ley el flujo es directamente proporcional a la diferencia de presión en los extremos del tubo y al radio del mismo e inversamente proporcional a la viscosidad del fluido que lo atraviesa. Goldmann en 1949 aplica la ley al tejido trabecular y propone que:

$$F = \frac{P_o - P_v}{R}$$

Siendo F el flujo, P<sub>o</sub> la PIO, P<sub>v</sub> la presión venosa episcleral y R la resistencia del tejido trabecular. Tal proposición se demuestra errónea, ya que el incremento de flujo en el trabéculo no sigue un ascenso lineal dependiente de la presión, como sucedería en un tubo rígido. Sin embargo, para los valores de la PIO, la fórmula constituye una buena estimación. Grant llamó C (coeficiente de facilidad de salida) al valor inverso de la resistencia. Según esto:

$$F = C \times (P_o - P_v)$$

En un ojo en reposo, la entrada y la salida del humor acuoso son iguales y la PIO y el volumen intraocular son valores estables. Cuando se coloca el tonómetro su peso indenta la córnea y distiende el globo. Un cierto volumen de humor acuoso es expulsado fuera de la cámara anterior y los tejidos oculares se expanden en un grado que depende de su rigidez para compensar el volumen desplazado por la indentación corneal. De manera simultánea la PIO aumenta desde un valor basal ( $P_o$ ) a otro más elevado ( $P_t$ ).

A diferencia de lo que sucede en el ojo en reposo, durante el transcurso de la prueba la salida de fluido supera a la entrada y el volumen del ojo disminuye. Debido a este hecho, se suceden otros dos cambios: la PIO disminuye y el volumen de indentación corneal aumenta.

Matemáticamente:

$$\Delta V = C \times \Delta P \times t$$

Siendo  $V$  el volumen,  $P$  la presión y  $t$  el tiempo.

Si buscamos el valor de  $C$  :

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P \times t}$$

Para comprender el significado del incremento de  $V$  y  $P$ , es necesario conocer el mecanismo de medida del tonómetro de indentación. En toda medida,

por breve que sea, el ojo se distiende y  $P_o$  sube a un valor mayor,  $P_t$ . Para cada lectura del tonómetro de indentación, Friedenwald determinó por manometría los valores de  $P_o$  y  $P_t$ , así como la indentación corneal y la distensión del globo. Como en la prueba tonográfica el tonómetro permanece en contacto con el ojo, estos valores van variando de forma continua en el tiempo. La variación de volumen (el volumen desplazado fuera del ojo) es la diferencia entre el volumen de la indentación corneal y el de la distensión del globo. Grant, a partir de los datos obtenidos por Friedenwald, obtiene el valor de la variación del volumen a partir de las lecturas iniciales y finales de PIO. Como  $\Delta P$  y  $\Delta V$  están constantemente cambiando en el curso de la prueba, Grant determinó a efectos prácticos realizar la media de las medidas de  $\Delta P$  ( $P_t - P_o$ ), realizando una cada medio minuto. En la tonografía clínica,  $t$  es igual a cuatro minutos. Con los valores estimados de  $\Delta P$ ,  $\Delta V$  y  $T$ ,  $C$  puede ser calculado en  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ .

En la práctica clínica, el valor de  $C$  es obtenido mediante tablas como las introducidas por Moses y Becker o por programas de ordenador.

Los calculos tonográficos asumen que el único cambio inducido por el incremento de la PIO es un aumento en el volumen de salida del humor acuoso. Esa suposición es errónea. Existen muchos otros parámetros que varían y pueden influir en el resultado de la prueba.

La producción del humor acuoso disminuye con el aumento de la PIO. Este efecto, llamado pseudofacilidad, produce una caída de la PIO y crea una falsa estimación del flujo. El porcentaje en que C se ve influido por este efecto está sujeto a discusión, pero se suele aceptar que está en torno a un 20 % del flujo tonográfico total.

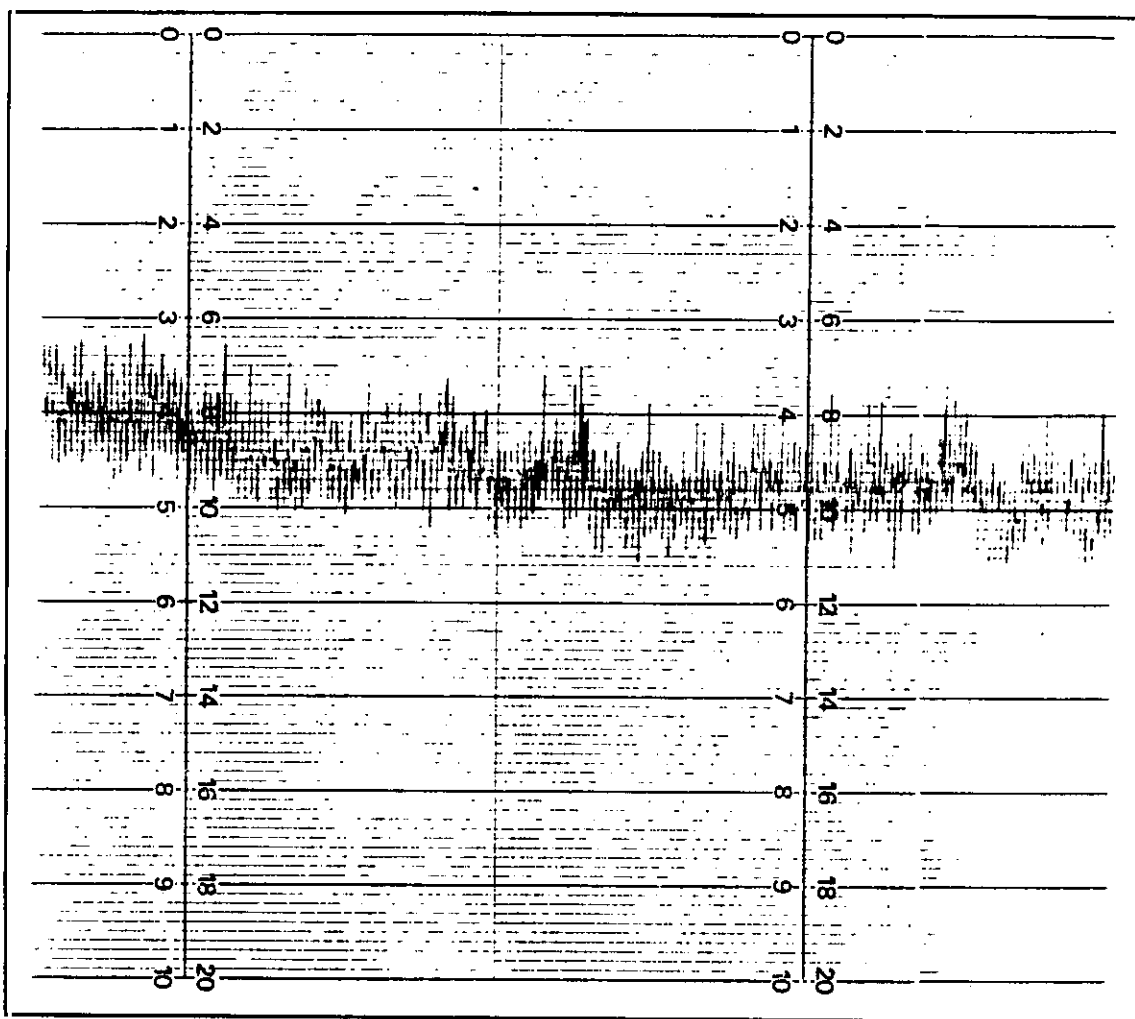
La resistencia al flujo de salida tampoco es constante y varía con las modificaciones de la PIO. No se conocen las variaciones que produce la tonografía sobre el flujo en la vía uveoescleral.

Durante la tonografía, la presión venosa episcleral aumenta aproximadamente unos 1,25 mm Hg. Esto suele ser compensado añadiendo 1,25 al valor de la  $P_o$ . El aumento es mayor durante la primera parte de la prueba.

La rigidez escleral es un parámetro ocular difícilmente medible y que tiene amplias diferencias interindividuales. En algunas pruebas tonográficas se utiliza un valor medio de 0,0125, lo que es una fuente de error. En aparatos computarizados el valor de la rigidez se infiere por las medidas tomadas utilizando dos pesos diferentes en el tonómetro de indentación. Un modo más sencillo consiste en tomar una lectura de la PIO con tonómetro de aplanación y compararla con el valor  $P_o$  obtenido con el tonómetro de indentación. Si no existe un valor de rigidez demasiado alto o bajo, ambas lecturas han de ser coincidentes.

El tonómetro de indentación produce una expulsión de contenido sanguíneo uveal, cuyo efecto sobre los valores de la tonografía no se conoce.

Durante la realización de la prueba, una gran cantidad de factores influyen en el resultado. Un buen trazado tonográfico tendrá finas oscilaciones y una suave pendiente descendente (Fig 10).



*Fig. 10. Trazado tonográfico.*

Las variaciones en la curvatura corneal, el movimiento del ojo, la mala limpieza o calibración del instrumento, una colocación incorrecta o el defectuoso cálculo del trazado pueden dar lugar asimismo a falsas medidas.



El valor de C puede ser también determinado por otros medios. Los tonómetros de aplanación producen menos cambios en la PIO y en la fisiología ocular. Se ha evaluado su uso en tonografía, manteniendo la PIO en valores constantes, pero su utilización clínica aún está en fase experimental.

Volúmenes conocidos de fluido pueden ser perfundidos en el ojo bajo presiones conocidas.  $P_o$  es la PIO previa y  $P_t$  se determina durante la inyección de líquido. En el ojo enucleado,  $P_o = 0$ . Este método se utiliza de forma experimental en el laboratorio, pero la introducción de la cánula en cámara anterior y la perfusión continua produce una alteración significativa de la anatomía y de la fisiología ocular. Además en el ojo enucleado, los cambios sucedidos post-mortem hacen que los valores sean diferentes a los del ojo vivo. Pese a ello, los resultados obtenidos con estas técnicas se correlacionan bastante bien con los tonográficos.<sup>162</sup>

Si se aplica una copa de succión en el área perilímbica, la PIO aumenta de forma abrupta debido a la oclusión de las venas episclerales y a la disminución de la salida de humor acuoso. Analizando el incremento y sucesiva caída de la PIO se puede inferir el valor de la facilidad de salida. De forma esquemática, el aumento de PIO durante los primeros instantes se correlaciona estadísticamente con la tasa de producción de humor acuoso, mientras que el descenso que

se produce al retirar la copa será más pronunciado cuanto más alto sea el valor de C. Las alteraciones oculares producidas con este método son mayores que las descritas para la tonografía. La variabilidad de los valores individuales es muy grande y ocasionalmente, grandes discrepancias han sido descritas entre este método y las mediciones tonográficas.<sup>162</sup>

### ***3.- Fluorofotometría del segmento anterior.***

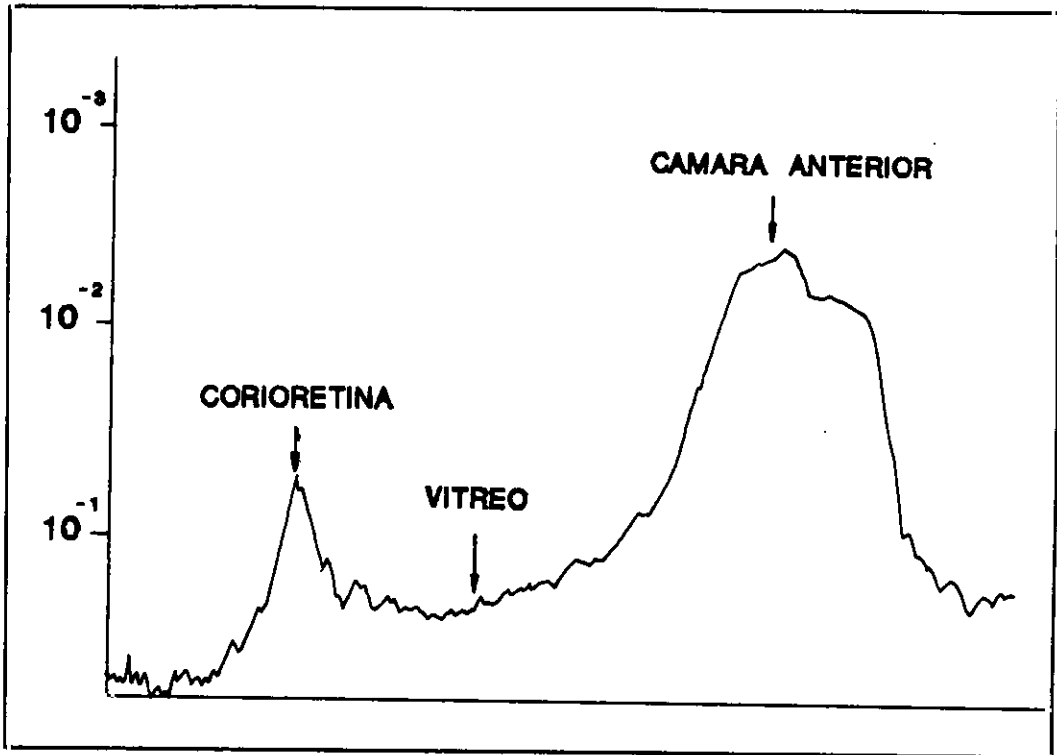
---

#### **a) Introducción a la Fluorofotometría.**

La Fluorofotometría determina por métodos ópticos no invasivos la concentración de fluoresceína en los tejidos y compartimentos oculares (Fig 11). La fluoresceína puede ser administrada de forma tópica o sistémica (por vía oral o intravenosa).

La fluorescencia es la capacidad que muestran algunas sustancias de absorber luz de una determinada longitud de onda para después emitirla en una longitud de onda superior. En el espectro visible, esto se traduce como un cambio de color. Fue Ehrlich, a finales del s. XIX, quien introdujo la fluoresceína en Oftalmología para el estudio de lesiones del segmento anterior. En 1882 inyecta fluoresceína por vía subcutánea a un conejo y observa su presencia en humor acuoso en forma de una leve nube coloreada. Llama línea de Ehrlich aquella que delimita la fluoresceína entre la cara anterior del iris y el borde pupilar. La técnica no supone utilidad clínica ni experimental en su época.

Weekers, en 1921, considera que la fluoresceína inyectada según este método, proviene de la cámara posterior.



*Fig. 11. Curva fluorofotométrica de polo posterior.*

En 1946, Amsler, Verrey y Huber<sup>4</sup> inician el primer estudio seriado de permeabilidad ocular a la fluoresceína. Tras inyección intravenosa, determinan la cantidad del colorante en cámara anterior en función del tiempo. Para ello utilizan una lámpara equipada con un amperímetro y un reostato. Cuando aparece la fluoresceína, el reostato gradúa la intensidad lumínica hasta que la fluoresceína sea apenas perceptible y se mantiene en este umbral mínimo descendiendo progresivamente la intensidad de la corriente. Tales descensos se cuantifican con

el amperímetro y son anotados cada cinco minutos. Su objeto era observar la alteración de la permeabilidad de los capilares uveales en patología ocular.

Goldmann<sup>76</sup> en 1950 establece el primer modelo matemático de la cinética ocular de la fluoresceína administrada por vía intravenosa. Fue Maurice, en 1963, el que crea el primer fluorofotómetro tal como es entendido en la actualidad, capaz de cuantificar la fluoresceína contenida en las estructuras oculares. Junto con Jones<sup>99</sup>, en 1966, desarrolla un método de análisis matemático para el estudio de la hidrodinámica del humor acuoso, calculando los coeficientes de difusión entre los compartimentos oculares. Abandona la administración IV e introduce la fluoresceína en cámara anterior mediante iontoforesis, técnica que consiste en el paso de una pequeña corriente eléctrica por la superficie corneal. Es el primero en medir con este método el flujo del humor acuoso en humanos.

Cunha-Vaz y Maurice<sup>57</sup> estudian el paso de la fluoresceína a través de la barrera hemato-retiniana en 1967. Cunha-Vaz, en trabajos sucesivos, establece las bases de la fluorofotometría de polo posterior y aplica el método a la patología que afecta a la microcirculación retiniana, particularmente como método de evaluación precoz de la retinopatía diabética<sup>56</sup>. Actualmente existen estudios fluorofotométricos de numerosos procesos que potencialmente afectan la integridad de la barrera hemato-retiniana.

## b) Bases físicas de la prueba.

### La fluoresceína.

Es un derivado xanténico, sintetizado por Von Baeyer en 1871. Su fórmula química como sal disódica se representa en la Fig. 12. Tiene un color rojo anaranjado y un peso molecular de 376,27 g. Su tamaño es de 11 Amströngs (extraordinariamente pequeña). Capta fotones con energía (longitud de onda) cuantificada y emite fotones a su vez de longitud de onda mayor, lo que la convierte en fluorescente. Su pico máximo de absorción es de 490 nm (500 en plasma) y emite luz a 525 nm. Estas franjas corresponden respectivamente al azul cobalto y verde del espectro visible (Fig 13).

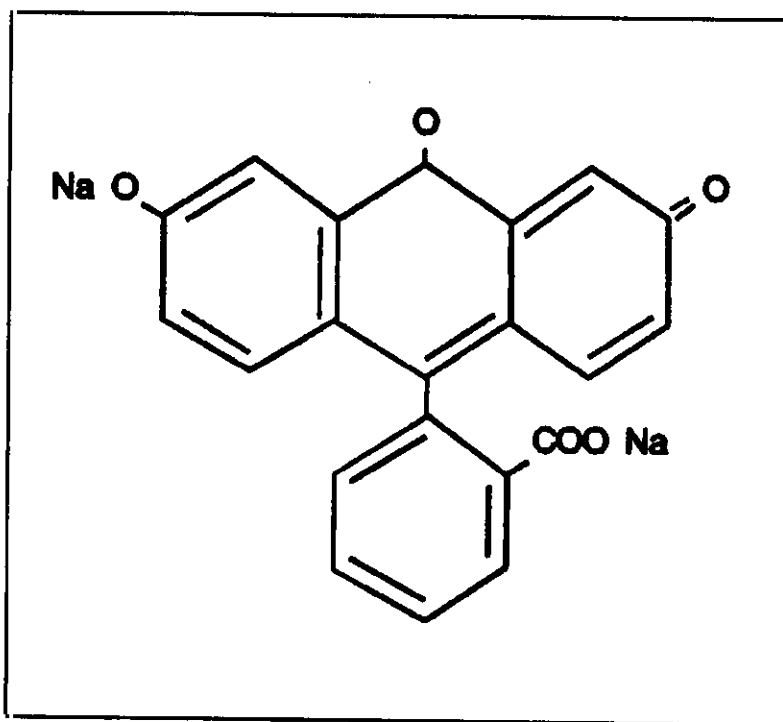
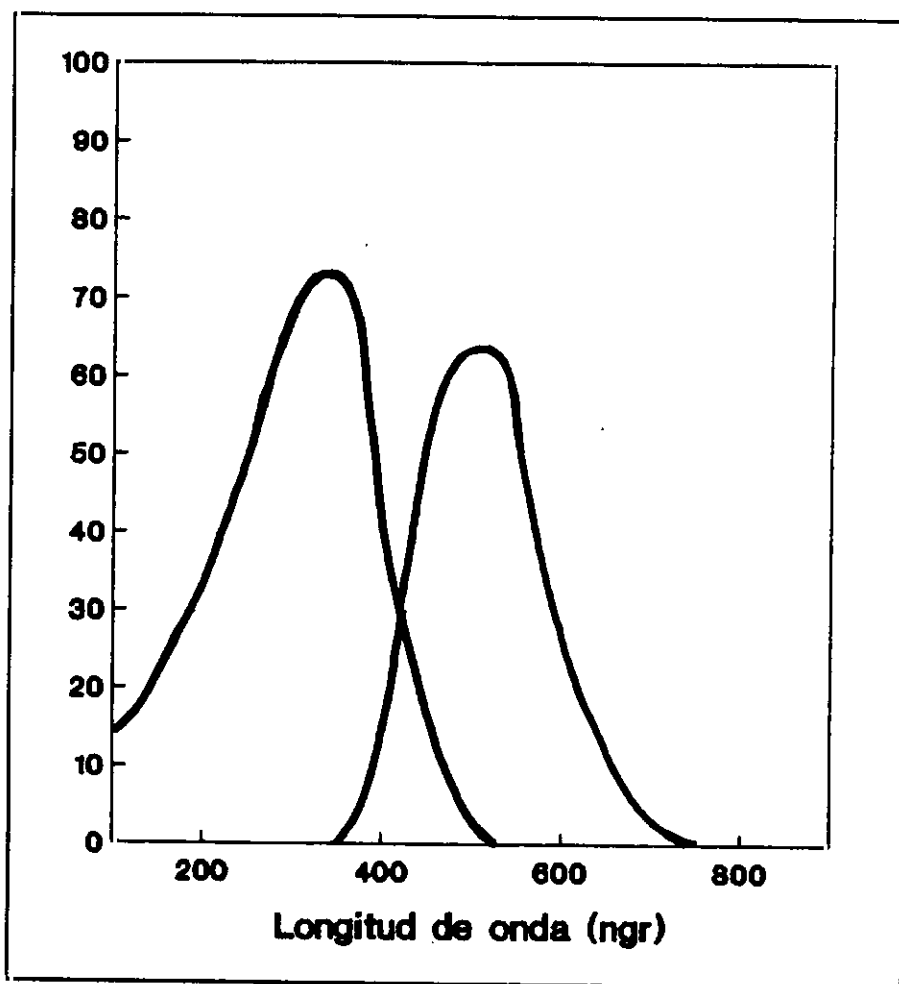


Fig. 12. Fórmula de la fluoresceína.

La fluorescencia es proporcional a la concentración de fluoresceína presente en una disolución, aunque en concentraciones superiores a  $10^{-5}$  moles/l. la progresión no es estrictamente lineal. Es un compuesto de fluorescencia alta, (0,92 fotones emitidos por cada fotón absorbido), lo que hace fácil su rastreo y medida.



*Fig. 13. Curvas de absorción y emisión de la fluoresceína.*

No es tóxica. Se puede administrar por vía oral o IV, pero en este caso se liga a proteínas plasmáticas en un 80-90%. La sal ligada a proteínas es menos

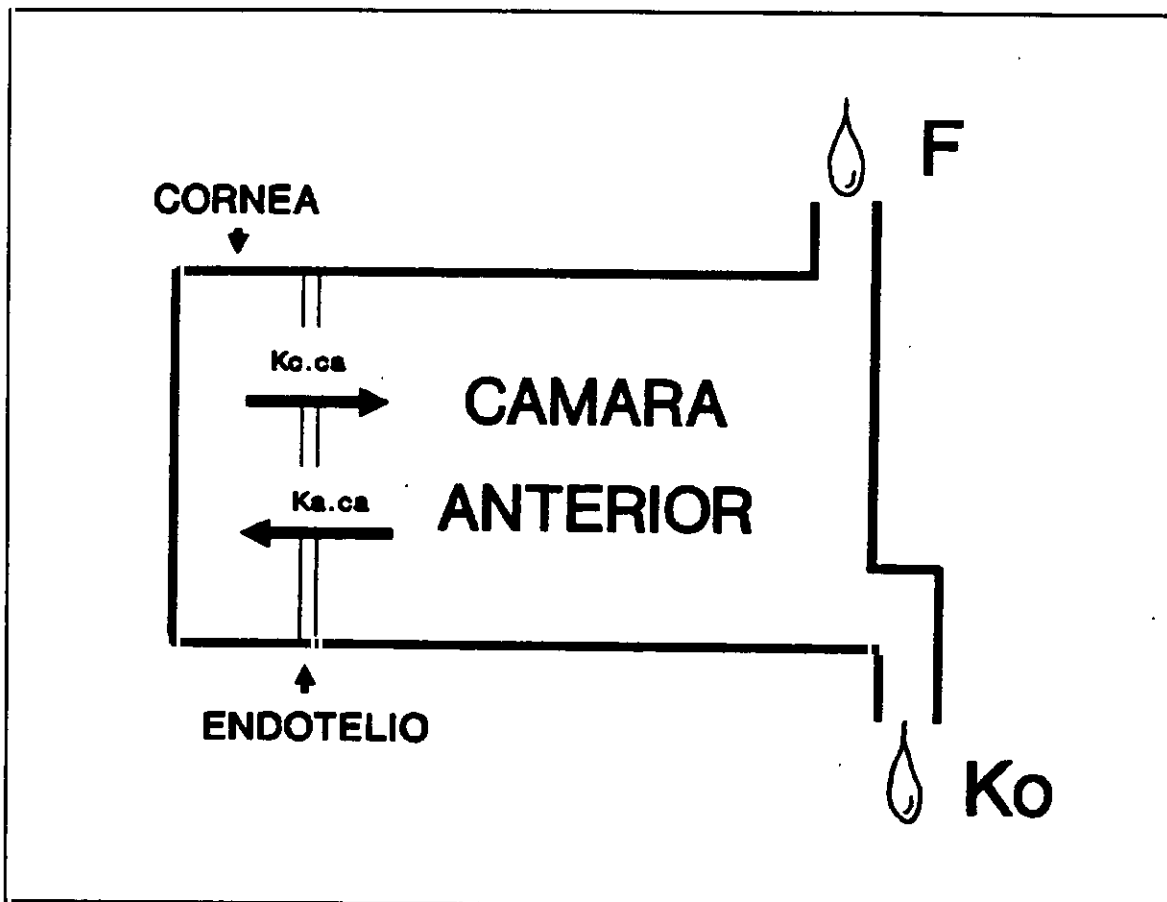
fluorescente y no es capaz de superar las barreras oculares y penetrar en el ojo. Se metaboliza en forma de glucurónido de fluoresceína y se elimina por vía renal. Dos horas y media después de la inyección intravenosa, un 80 % se ha convertido en glucurónido de fluoresceína.

En forma de colirio, se utiliza normalmente en la clínica en concentraciones del 2 % ( $2 \times 10^{-2}$  gr/ml). Una gota instilada en saco conjuntival permite una penetración de unos 500 ngr en epitelio y estroma corneal, en donde difunde y crea un reservorio. Penetra en estructuras corneales profundas en unos 15 minutos, pero no se alcanza una distribución uniforme hasta al menos tres horas más tarde. La vida media en cornea (tiempo en que la concentración desciende a la mitad) es de cuatro horas. Desde el estroma difunde a endotelio, epitelio y limbo. El endotelio es 1000 veces más permeable a la fluoresceína que el epitelio, por lo que la pérdida por éste último hacia película lagrimal es insignificante. La pérdida por limbo es mucho más tardía que la difusión hacia cámara anterior, que es la ruta principal utilizada. Desde cámara anterior, si la barrera iris-cristalino está intacta, tan solo una porción muy pequeña difunde a cámara posterior. Otra pequeña cantidad difunde muy lentamente a través de los vasos iridianos y más de un 90 % es evacuado junto con el humor acuoso.

La farmacodinámica ocular de la fluoresceína tópica puede ser estudiada mediante un modelo bicompartimental (Fig. 14). Existe un reservorio, que es el



estroma corneal, del que se libera lentamente hacia cámara anterior. Desde allí escapa junto con el humor acuoso por un mecanismo de llenado y drenaje constante (secreción por los procesos ciliares y vías de evacuación).



*Fig. 14. Modelo farmacocinético para la fluoresceína.*

### **El fluorofotómetro.**

El fluorofotómetro registra la concentración de fluoresceína a lo largo de un eje anatómico que se extiende desde película lagrimal y córnea hasta retina y coroides (Fig 11)

Consta de una lámpara azul cobalto y un sistema óptico capaz de recoger la luz emitida por la fluoresceína en el lugar anatómico elegido. En los fluorofotómetros primitivos la emisión y recepción de luz estaban incorporadas a una lámpara de hendidura, pero en los aparatos más modernos se realizan mediante un cabezal óptico con un sistema automático de barrido a lo largo del eje ocular. La luz recogida se pasa por un filtro que seleccione la radiación cercana a 500 nm y se cuantifica finalmente el número de fotones mediante un tubo fotomultiplicador. Los resultados se muestran en una pantalla osciloscópica o son procesados por un microcomputador.

Los parámetros que determinan la calidad de un fluorofotómetro son los siguientes:

- Límite mínimo de detección: Es la concentración más baja de fluoresceína que puede determinar y medir separadamente del ruido de fondo.
- Error de medida: Es la diferencia entre la medida y la concentración real de una disolución. Se mide en %.
- Resolución axial: Es la capacidad de discriminar dos puntos próximos con concentraciones de fluoresceína diferentes.
- Ruido de fondo: Corresponde a la medida de una solución de agua destilada.

	FLUOROTRON	METRICON	GS2900/PMT 9502 GS DR2/PMT 46b GS 4000
Fabricante	COHERENT Palo Alto, California.	METRICON Ltd. Mountain View California.	GAMMA Sci. San Diego. California.
Lámpara.	Halógeno.	Tungsteno.	Halógeno.
Adaptación.	Cabezal óptico	Hagg-Streit 360 6 900	Hagg-Streit 360 6 900
Tamaño de la hendidura.	1,9 mm x 100 $\mu\text{m}$	3 mm x 450 $\mu\text{m}$	2,5 mm x 150 $\mu\text{m}$
Lentilla de contacto.	-	+	+
Fijación.	Punto rojo. Ventana para el técnico.		
Barrido.	Automático.	Atutomático.	Manual.
Salida de datos.	+	-	-
Archivo y tratamiento de datos.	+	-	-

*Tabla III. Fluorofotómetros comerciales.*

Se han comercializado hasta hoy tres clases de fluorofotómetros. Son los siguientes:

- METRICON (METRICON LTD).

- Grupo de Fluorofotómetros de GAMMA SCIENTIFIC INC. , todos ellos de características similares:
  - o GS 2900/PMT 9502
  - o GS DR2/PMT 46 B
  - o GS 4000
- FLUOROTRON (COHERENT).

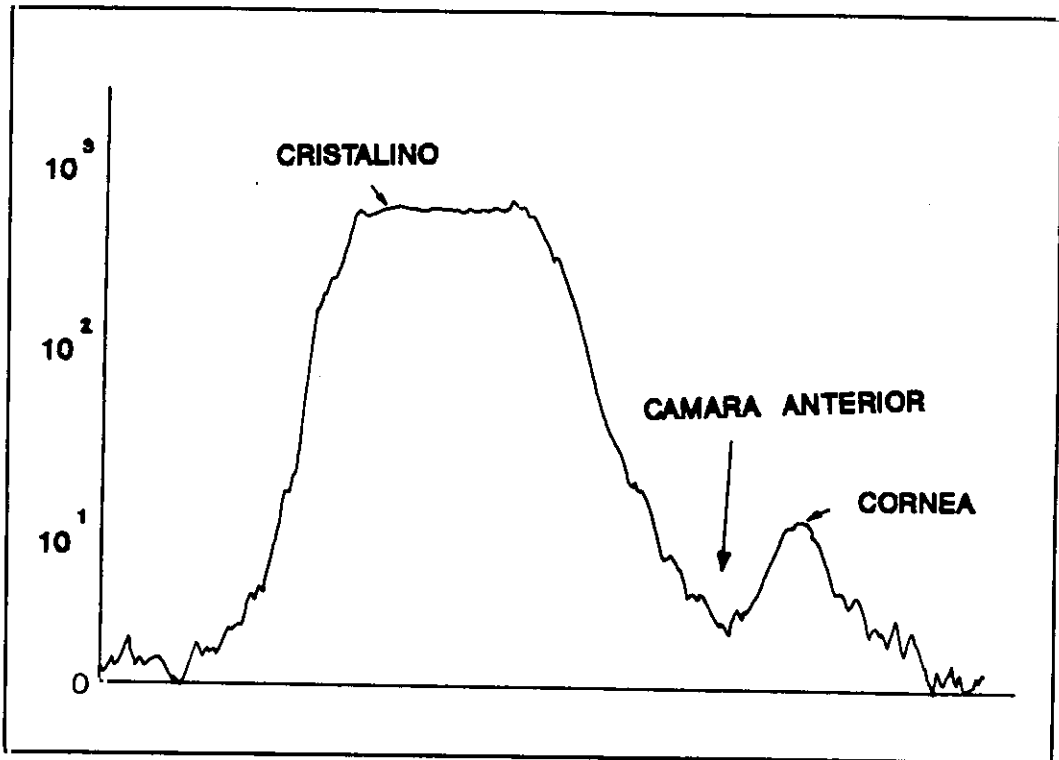
En la Tabla III se esquematizan las características técnicas de los tres modelos.

### **c) Fluorofotometría de segmento anterior.**

Para su análisis fluorofotométrico el segmento anterior del ojo comprende la película lagrimal, la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el vítreo anterior (Fig 15). Para ello se utiliza un objetivo que enfoca selectivamente estas estructuras. A fin de individualizar cada una por separado, la resolución axial del fluorofotómetro ha de ser la máxima posible.

El cristalino tiene una gran autofluorescencia propia, cercana a los 200 ngr/ml, que aumenta si disminuye su transparencia. El humor acuoso y el vítreo tienen una autofluorescencia cercana a cero. Los valores que se obtienen, próximos a 4-5 ngr/ml, se deben en parte al efecto del ruido de fondo y en parte a la contaminación de las estructuras próximas, el cristalino y la córnea. La córnea

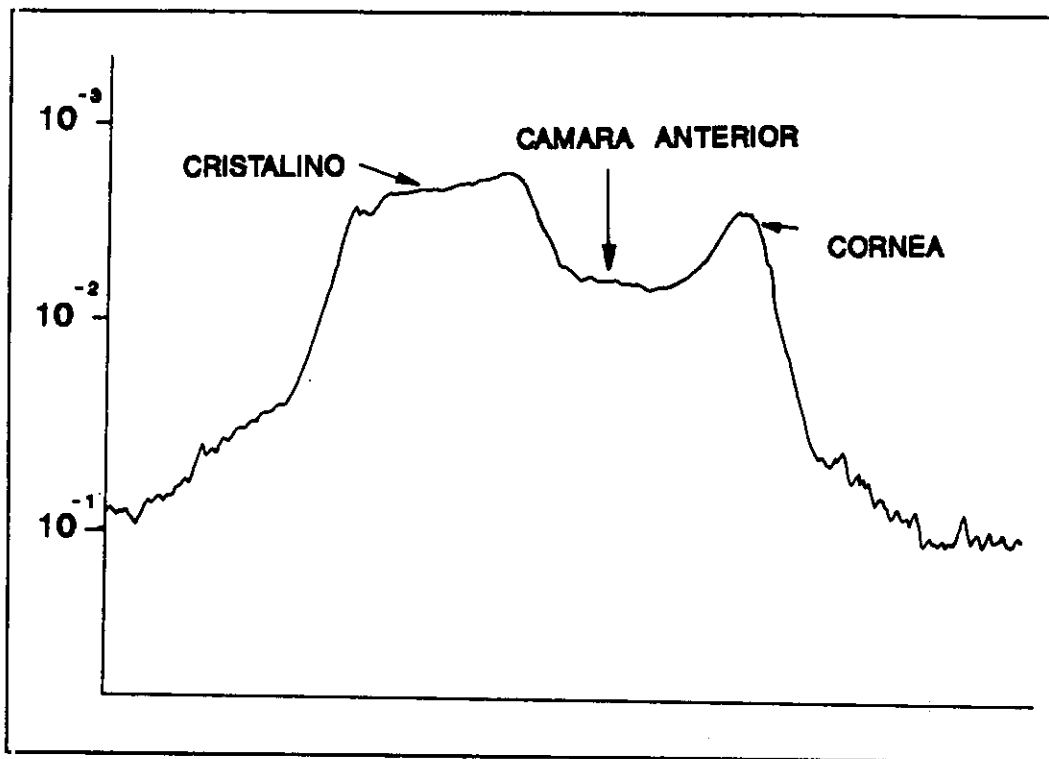
muestra un pico de unos 15 ngr/ml, que corresponde a estroma. La autofluorescencia de la película lagrimal no es distinguible del pico corneal, pero in vitro alcanza valores menores a 0,2 ngr/ml .



*Fig. 15. Curva de segmento anterior sin fluoresceína.*

Si instilamos fluoresceína en el saco conjuntival, se produce una modificación en la curva que depende de la concentración de la solución, del número de gotas y de la adición o no de anestésico tópico. En la Fig. 16 observamos los cambios producidos tras una instilación repetida de un colirio de fluoresceína al 0,2 %, mezclada con benoxinato (la fluoresceína normalmente utilizada en clínica tiene una concentración del 2 %). El vítreo anterior y el cristalino apenas

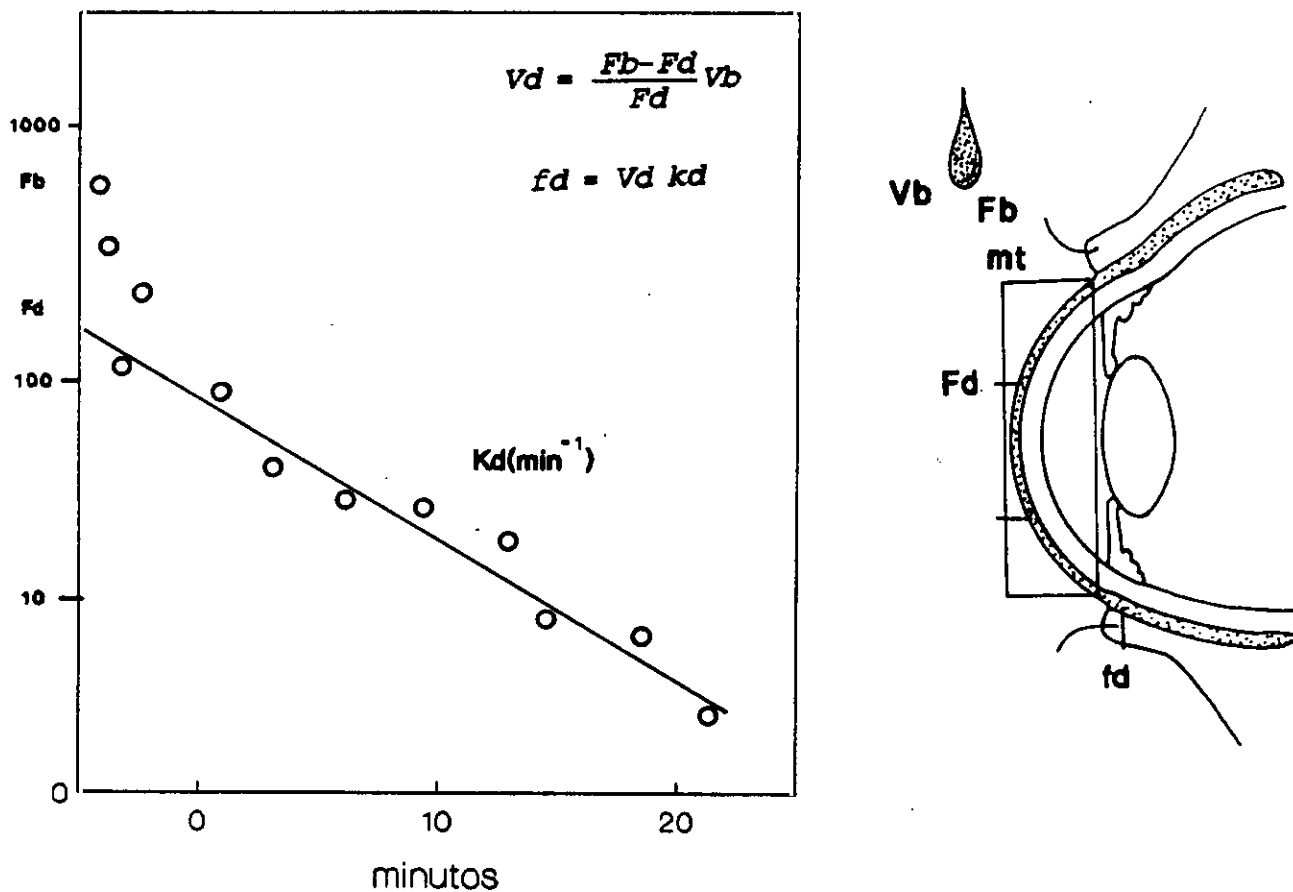
han variado, ya que no han captado contraste, pero la cámara anterior y la córnea han incrementado notablemente sus valores (a 150 ngr/ml y 300 ngr/ml respectivamente).



*Fig. 16. Curva de segmento anterior tras una instilación tópica de fluoresceína. Los valores en córnea y cámara anterior se incrementan.*

La fluorofotometría del segmento anterior es un instrumento versátil y exacto para el estudio del ojo normal y patológico. Con él se han cuantificado la magnitud de parámetros fisiológicos oculares como el flujo lagrimal, la integridad del epitelio y el endotelio corneal, el flujo del humor acuoso o la magnitud de la barrera hematoacuosa. Muchos de ellos se alteran por patologías

oculares o por la administración de fármacos y tales modificaciones pueden ser medidas cuantitativamente.



*Fig. 17. Determinación del volumen de la película lagrimal y de su flujo. La fluorescencia del film lagrimal ( $F_d$ ) se mide mediante fluorofotometría. La masa total de fluoresceína es  $mt$ . En el diagrama de la izquierda se objetiva el descenso de la fluorescencia producido por el efecto de aclarado de la lágrima. Mediante fórmulas sencillas se puede inferir el valor del flujo lagrimal ( $f_d$ ) y el volumen de la lágrima ( $V_d$ )*

El volumen de lágrima que se encuentra sobre la superficie corneal y los sacos conjuntivales puede ser estimado mediante la dilución de una microgota de fluoresceína, instilada con una micropipeta. La medición del flujo lagrimal

requiere la medida adicional del efecto de lavado producido por la lágrima. El estudio tarda 20-30 minutos, con un número variable de medidas según los autores. Se han encontrado variaciones individuales importantes y también dentro del mismo individuo (hasta del 16%). La técnica método ha sido aplicada por muy pocos grupos de investigación<sup>80,127</sup>. En la Fig. 17 se puede ver en forma gráfica un resumen del método empleado.

Para determinar la permeabilidad del epitelio corneal se debe poner en contacto la superficie corneal con una alta concentración de fluoresceína (Fig. 18). La cantidad que penetre en estroma corneal será función de la permeabilidad de la barrera epitelial.

Para evaluar la permeabilidad epitelial puede realizarse una instilación directa o utilizar una solución de fluoresceína en un baño ocular (De Kruijf)<sup>127</sup>. En este método se comienzan las medidas tras 15 minutos de espera, que es el tiempo necesario para lavar la película lagrimal. El tiempo total utilizado en la prueba es de unos 20 minutos. La medida es bastante fiable, con una variación del 50 % entre individuos y del 10 % en el mismo individuo. No se ha realizado de forma sistemática en población normal ni se ha empleado en investigación clínica en patologías que potencialmente pueden afectar a la integridad del epitelio corneal.



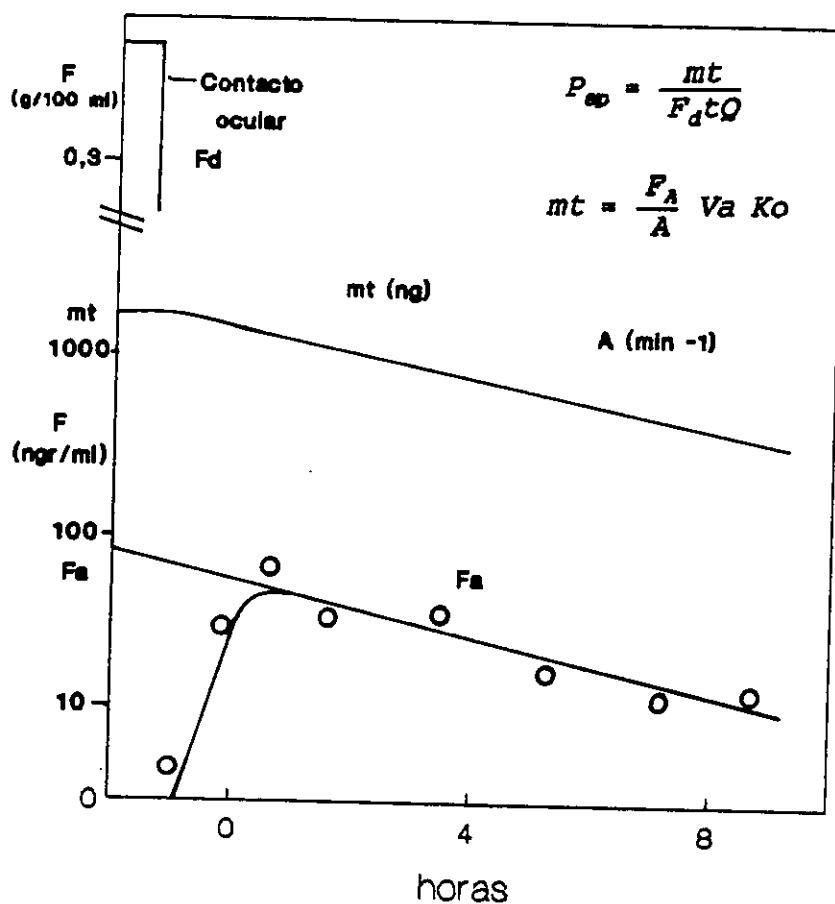
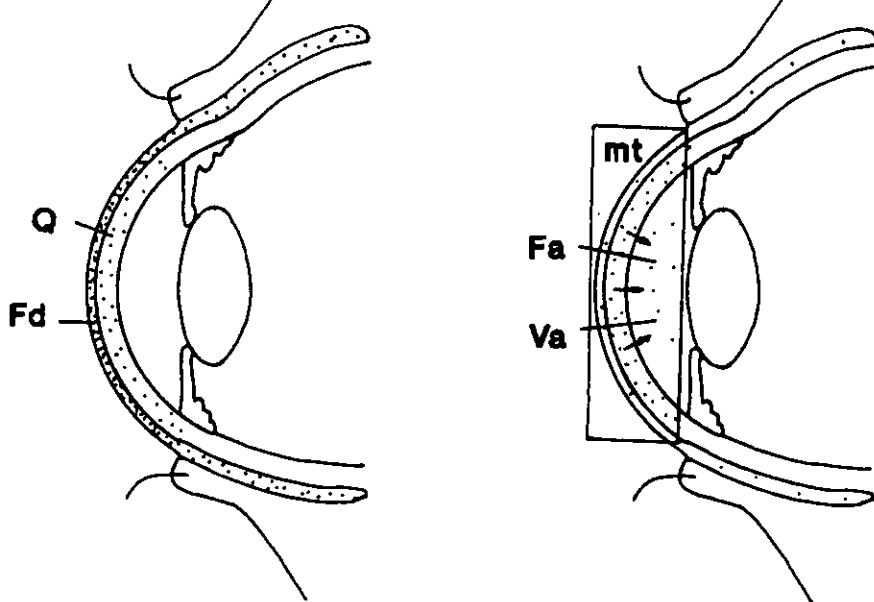


Fig. 18. Determinación de la permeabilidad del epitelio corneal. Se utiliza una gran concentración de fluoresceína en película lagrimal y se mide la penetración en segmento anterior. El diagrama inferior contiene su análisis matemático.

La Fig. 19 expresa el método de medida de la permeabilidad del endotelio corneal. Por sus características técnicas se suele hacer junto con la medida del

flujo del humor acuoso. Necesita varias horas de espera tras una administración tópica repetida y medidas sucesivas en córnea y cámara anterior. El índice del paso de fluorescencia corneal hacia cámara anterior es un parámetro preciso de la permeabilidad endotelial.

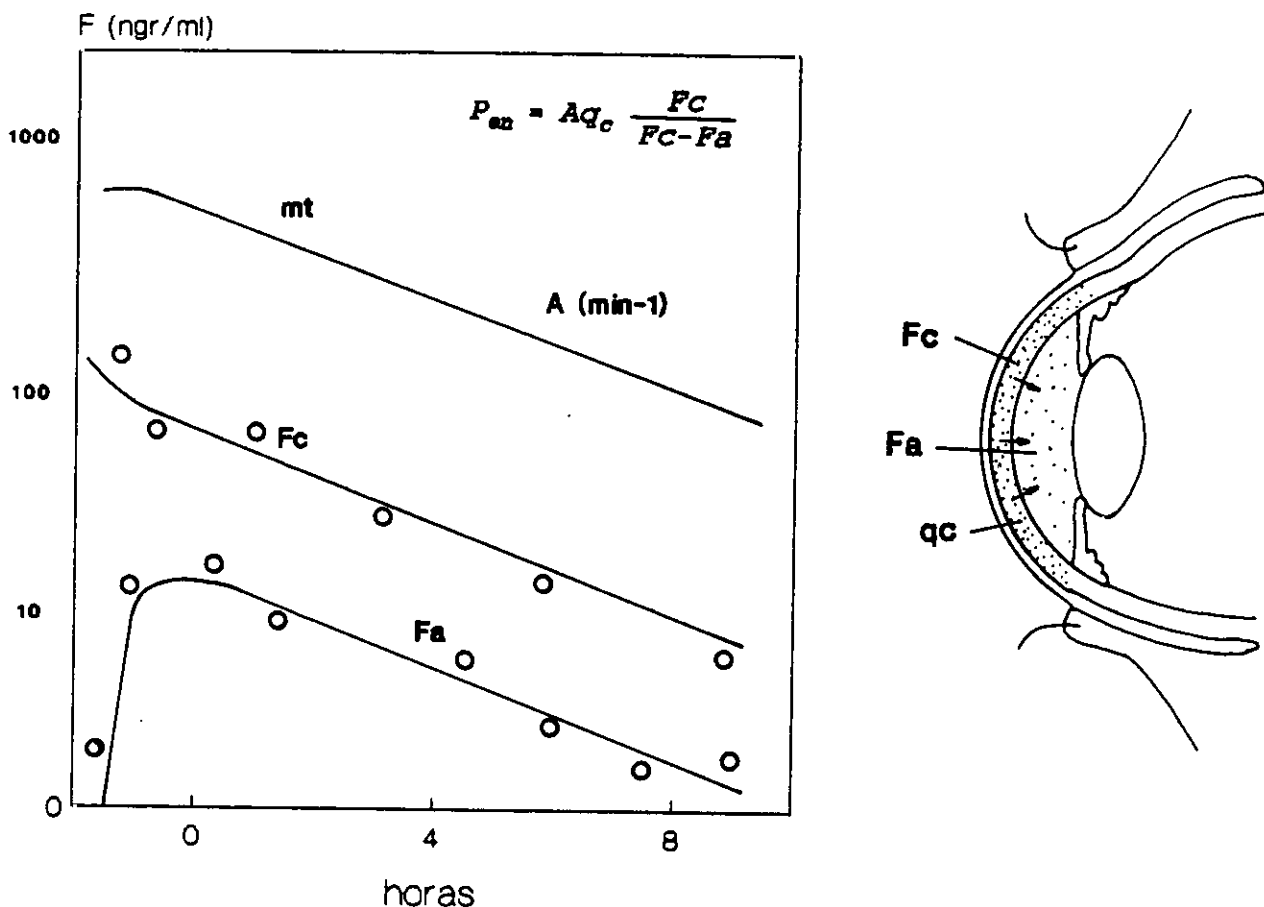
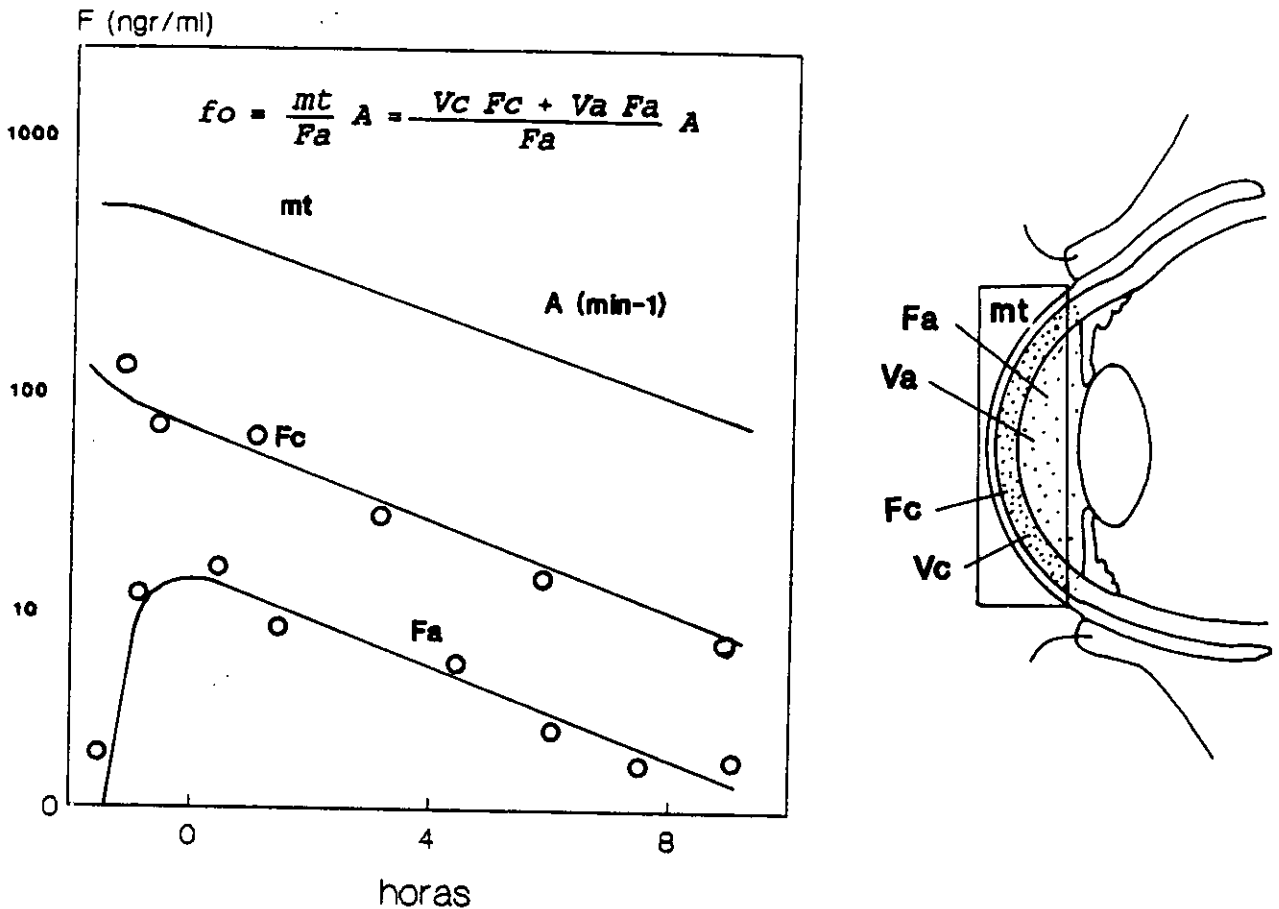


Fig. 19. Determinación de la permeabilidad del endotelio corneal. La fluoresceína difunde desde el estroma corneal hacia cámara anterior. (Pen: Coeficiente de permeabilidad endotelial. A: Coeficiente de pérdida del globo ocular).

Es muy reproducible en un mismo individuo y presenta una variación de un 30 % en población normal. Se ha utilizado para estudiar la repercusión de la cirugía del segmento anterior sobre el endotelio: catarata, queratoplastia o quera-

totomía radial, así como en enfermedades corneales que lo afectan (cornea gutatta).



*Fig. 20* Determinación del coeficiente de salida del humor acuoso ( $f_o$ ), según el método de Jones y Maurice. En el diagrama de la derecha observamos las curvas de fluorescencia de córnea y cámara anterior, así como la de la masa total de fluoresceína. Vemos que son semejantes a la gráfica anterior.

La cuantificación del flujo del humor acuoso se deriva de los trabajos de Jones y Maurice.<sup>99</sup> Modificaciones posteriores fueron realizadas por Coakes y Brubaker<sup>50</sup> y Yablonsky.<sup>177</sup> Junto con la medida de la permeabilidad endotelial requiere pacientes medidas que se prolongan durante varias horas (Fig 20). El efecto de lavado del humor acuoso sobre la fluoresceína contenida en cámara anterior es un índice fiable del valor de su flujo.

Los valores obtenidos son muy reproducibles en el sujeto individual. Se ha utilizado para estimar el flujo del humor acuoso en población normal y en pequeños grupos afectados de diversos tipos de glaucoma. También ha sido empleado para medir la acción de fármacos.

La Fig. 21 ilustra el uso de fluoresceína sistémica para medir la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa.

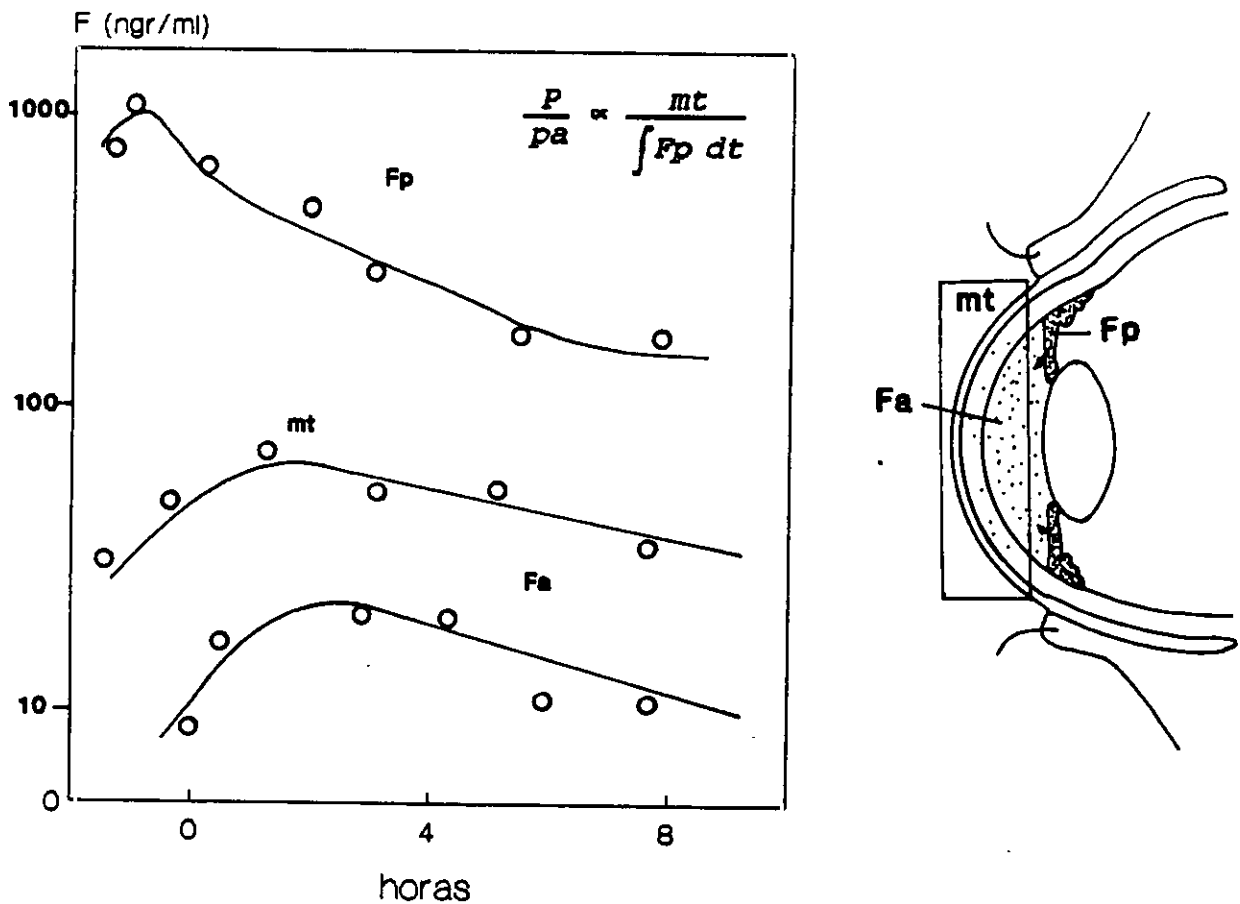


Fig. 21. Determinación de la barrera hematoacuosa. Vemos la entrada de la fluoresceína a cámara anterior desde la circulación general. El estudio requiere medidas de la fluorescencia en plasma y en cámara anterior.

Se necesita conocer el valor de la fluorescencia plasmática en teoría, pero puede no ser necesario si se facilitan dosis estándar a un mismo paciente para comparar los resultados entre sí. Se cuantifica el grado en que la fluoresceína plasmática entra en cámara anterior, que depende de la integridad de la barrera hematoacuosa para retener la fluoresceína dentro de los capilares y el estroma de los procesos ciliares. Se ha empleado en la cuantificación de la gravedad de uveitis anteriores (iridociclitis) y en inflamaciones secundarias a cirugía. En el caso del afáquico el modelo farmacocinético del ojo varía, con una mayor difusión de la fluoresceína hacia cámara posterior y en ocasiones hacia el compartimento vítreo.

#### **d) Métodos de estudio de la dinámica del humor acuoso.**

Los distintos métodos fluorofotométricos utilizados en el estudio de la dinámica del humor acuoso se basan en el mismo supuesto: la presencia de fluoresceína en cámara anterior crea un depósito que es lentamente movilizado. La rapidez con la que disminuye su concentración es una estimación precisa de la formación del humor acuoso.

Estas técnicas se dividen en dos tipos según el modo de administración de la fluoresceína: la vía local corneal (iontoforesis o instilación) o la vía general

(intravenosa u oral). El análisis cinético del colorante varía según la vía de administración.

Goldmann (1950)<sup>76</sup> diseña un modelo cinético simplificado para la fluoresceína administrada por vía intravenosa. Se basa en los intercambios entre plasma y cámara anterior.

Postula que:

$$\frac{\Delta CA}{\Delta t} = K_i \times C_p - K_o \times C_a$$

Siendo  $C_a$  la concentración de fluoresceína en cámara anterior,  $C_p$  la concentración en plasma total,  $K_i$  el coeficiente de entrada de la fluoresceína en cámara anterior y  $K_o$  el coeficiente de salida.

El flujo del humor acuoso es:

$$F = K_o \times V_a$$

( $V_a$  es el volumen de la cámara anterior).

Jones y Maurice (1966)<sup>99</sup> utilizan la iontoforesis. Se realiza el paso de fluoresceína hacia estroma corneal mediante una corriente de 200  $\mu A$  aplicada 10-15 sg entre un electrodo corneal, embutido en gel y fluoresceína al 10 %, y

otro indiferente. El modelo cinético es bicompartimental. Considera los intercambios entre córnea y cámara anterior y los autores proponen dos métodos de cálculo para hallar el valor del flujo del humor acuoso. Este método matemático, simplificado por YABLONSKY, es el que se utiliza en este trabajo (Ver Material y Métodos).

Nagataki (1975)<sup>137</sup> utiliza la vía IV y mide las concentraciones de fluoresceína en plasma y cámara anterior. En este modelo, el segmento anterior tiene dos compartimentos: la cámara anterior y la posterior, a los que hay que añadir el compartimento plasmático. Considera la concentración en área pupilar semejante a la de cámara posterior. Para el análisis cinético utiliza la ecuación de Kinsey-Palm:

$$\frac{\Delta Ca}{\Delta t} = Kdpa \times (Cu - Ca) - Ko \times (Ca - Ch)$$

Siendo Cu la concentración de fluoresceína en plasma ultrafiltrado, Ch la concentración en el área pupilar y Kdpa el coeficiente de transferencia a nivel del cuerpo ciliar e iris. La medida se realiza en plasma ultrafiltrado a fin de separar la fluoresceína libre, que sí traspasa la barrera hematoacuosa, de la ligada a proteínas, que no es capaz de hacerlo.

El flujo del humor acuoso es

$$F = Va \times Ko$$

Coakes y Brubaker (1979)<sup>50</sup>, utilizan la técnica de iontoforesis, pero el análisis matemático es diferente del de Jones y Maurice. En él intervienen las masas de fluoresceína y no sus concentraciones.

Si  $M_0$  es la masa de fluoresceína depositada sobre la córnea en un tiempo  $t = 0$  y  $M_c$  y  $M_a$  son las masas de fluoresceína en córnea y cámara anterior en un tiempo  $t$ , tenemos que:

$$\frac{\Delta M_a}{\Delta t} = K_a \times M_c - K_a' \times M_a - K_e \times M_a$$

$$\frac{\Delta M_c}{\Delta t} = K'a \times M_a - K_a \times M_c$$

Donde:  $K_a$ : Coef. de transferencia de masa de fluoresceína de córnea a cámara anterior.

$K'a$ : Coef. de transferencia de masa de cámara anterior a córnea.

$K_e$ : Coef. de eliminación de la cámara anterior.

Conociendo la masa de fluoresceína cuando  $t = 0$  y las medidas de la fluorescencia en la cámara anterior cuando  $t = 2$  horas,  $M_a$ , y cuando  $t = 7$  horas,  $M'a$ , Coakes y Brubaker calculan las proporciones:

$$X_a = \frac{M_a}{M_0} \qquad X_a' = \frac{M_a'}{M_0}$$



Este par de valores permiten obtener los valores de  $K_a$  y  $K_e$  (existen tablas publicadas por Brubaker al respecto). El flujo del humor acuoso es:

$$F = K_e \times V_a$$

ARAIE y SAWA (1980)<sup>6</sup> utilizan un método de administración oral, que presenta menos efectos sistémicos indeseables que la vía IV y es mejor aceptada por el enfermo. Al igual que Nagataky, utiliza la ecuación de Kinsey-Palm.

Araie realiza también una modificación de la fórmula para ojos afáquicos, en donde el segmento anterior forma una sola cámara. En ese caso:

$$\frac{\Delta C_a}{\Delta t} = K_{in} \times C_p - K_{out} \times C_a$$

$C_p$  y  $C_a$  representan las concentraciones de fluoresceína en plasma total y en cámara anterior. En este caso tanto la fluoresceína libre como la ligada a proteínas pasan libremente hacia cámara posterior porque la barrera hematoacuosa se ha roto por el trauma quirúrgico. El flujo del humor acuoso es:

$$F = K_{fa} \times V_a$$

## **II. Justificación e hipótesis de trabajo.**

---

Los fundamentos sobre los que se basa en la actualidad el estudio de la fisiopatología y tratamiento del glaucoma son en ocasiones demasiado empíricos.

La PIO es un parámetro complejo, que depende en última instancia de la producción del humor acuoso y del estado de las vías de salida y la delicada homeostasis de este microsistema nos es casi por completo desconocida. Por otro lado, aún no sabemos cual es el mecanismo de acción de los  $\beta$ -bloqueantes o la forma en que mejora la facilidad de salida una trabeculectomía.

El avance en el conocimiento de la dinámica del humor acuoso se ha producido paralelo al desarrollo de sus técnicas de estudio. Todas han encontrado dos obstáculos fundamentales: la necesidad de una extrema precisión en las medidas (al trabajar con unidades del orden de microlitros) y la de que el método respete en lo posible la fisiología normal del ojo. Muchas de las cifras y conceptos que se encuentran en los libros generales que tratan sobre glaucoma fueron obtenidos con técnicas demasiado sujetas a error, como por ejemplo la canulación directa de globos oculares, la utilización de marcadores radioactivos o la tonografía.

La fluorofotometría del segmento anterior nació en 1969 con los trabajos de Jones y Maurice como una nueva técnica que presenta frente a otros métodos una serie de ventajas: es inocua, respeta la fisiología ocular (excepto por la

instilación de fluoresceína) y permite realizar tantas medidas como se desee. Además es considerablemente más precisa en sus medidas que las técnicas que utilizan otros marcadores (su límite de detección es de 0,6 nanogramos de fluoresceína en 1 ml de disolvente). Sus mayores inconvenientes son la laboriosidad del método (de hasta seis horas para obtener el valor del flujo del humor acuoso) y la necesidad de un aparataje complejo y caro. Estos motivos han sido los que han impedido una mayor difusión de la técnica.

A fin de emplear la fluorofotometría en el estudio de la dinámica del humor acuoso en el glaucoma de ángulo abierto, se proponen las siguientes hipótesis de trabajo:

1.- Medida del flujo del humor acuoso en población normal. Relación con factores como edad, sexo y PIO.

2.- Medida del flujo del humor acuoso en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Relación con factores:

a) De la dinámica del humor acuoso. PIO y facilidad de salida (obtenida mediante tonografía).

b) Patrones clínicos del glaucoma: Estadios evolutivos del campo visual e índice excavación/papila. Otros datos clínicos.

d) Generales: Edad, sexo y tensión arterial.

### **III. Material y Métodos.**

---

## ***1.- Selección y grupos de pacientes***

---

Se estudian un total de 154 ojos, que se distribuyen en varios grupos (tabla IV). Consideramos que un paciente tiene hipertensión ocular (HTO) cuando muestra lecturas de la PIO superiores a 21 mm Hg al menos tres veces a lo largo de su historia clínica y su campo visual es un estadio 0 de la clasificación de Aulhorn. En el caso de que fuera mayor lo consideramos como GAA.

	Sin tto.	Timolol.	Timolol y pilocarpina.	Timolol y dipivani-epinefrina
Normales.	40	-	-	-
Hipertensión ocular	14	7	-	-
GAA	36	33	12	12
HTO + GAA	50	40	12	12

*Tabla IV: Grupos seleccionados y número de ojos.*

Las características de cada grupo son las siguientes:

1) 40 ojos corresponden a 20 personas normales, sin patología ocular previa, de las cuales 11 son hombres y 9 mujeres. La edad media es de  $55,4 \pm 20,6$  años.

2) 114 ojos corresponden a 61 pacientes que muestran PIO elevada, de los cuales 26 son hombres y 35 mujeres. La edad media es de  $61,2 \pm 12,1$  años. De ellos, 21 ojos son hipertensos oculares y 93 están afectados de GAA. Se distribuyen de la siguiente forma:

a) 50 ojos no han recibido tratamiento antiglaucomatoso alguno al menos tres semanas antes de la realización de la prueba. De ellos, 36 están diagnosticados de GAA y 14 de HTO.

b) 40 ojos han sido tratados con maleato de timolol 0,5%, a razón de una gota cada 12 horas. De ellos, 33 tienen GAA y 7 HTO.

c) 12 ojos han sido tratados con maleato de timolol 0,5 %, una gota cada 12 horas junto con pilocarpina al 2 %, una gota cada 8 horas.

d) 12 ojos han sido tratados con maleato de timolol 0,5%, una gota cada 12 horas junto con dipivanilepinefrina, una gota cada 12 h.

En todos los casos, el tratamiento tiene una duración mínima de una semana.

## ***2.- Exploración clínica***

---

### **a) Historia clínica.**

Se realiza en los pacientes con de PIO elevada, tengan afectación o no del campo visual. De la anamnesis y exploración clínica se reseña:

- Edad, sexo y tiempo de evolución conocido del GAA.
- Existencia o no de tratamientos antiglaucomatosos previos. Historia cronológica del fármaco o combinaciones de fármacos.
- A.V. y corrección esférica utilizada.
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura. Signo de Vena.
- Diámetro pupilar expresado en mm.
- Gonioscopía en los cuatro cuadrantes (de 0 a IV).
- Biometría ultrasónica, que incluye longitud axial del globo, profundidad de la cámara anterior y paquimetría central.
- Media estadística de los valores de la PIO tomados a lo largo de la historia clínica.
- PIO de la última revisión efectuada antes de realizar la fluorofotometría.



- Valor máximo y mínimo de la PIO recogidos en la historia clínica.
- Fondo de ojo con oftalmoscopia directa o lente de Goldman de tres espejos. Índice excavación/papila.
- Tensión arterial.

## **b) Campimetría.**

Se realiza en todos los casos una perimetría con el perímetro computarizado OCTOPUS 500, utilizando el programa 36 supraumbrales de estrategia rápida. Sus características son las siguientes:

- Exploración de los 30° centrales.
- 78 puntos explorados con malla de 6°.
- Duración de examen 10-12 minutos.
- Tiempo de exposición 0,3 sg.

Se desestima el primer campo que realiza el paciente con objeto de evitar el efecto aprendizaje. Se determinan el número de puntos con defectos de sensibilidad inferiores a 9 db, entre 9-21 db y mayores de 21 db y el estado evolutivo del GAA según la clasificación de Aulhorn (0 a V).

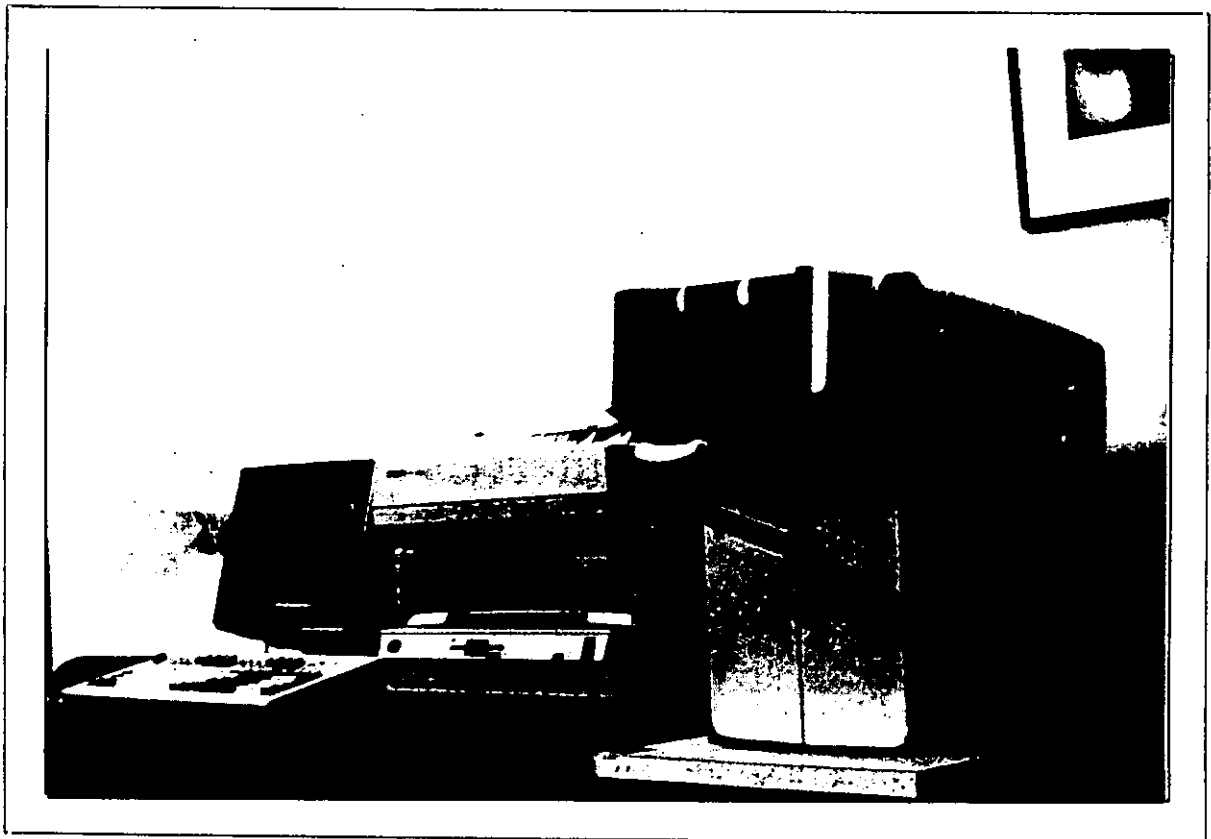
### ***3.- Estudio de la dinámica del humor acuoso.***

---

#### **a) Fluorofotometría.**

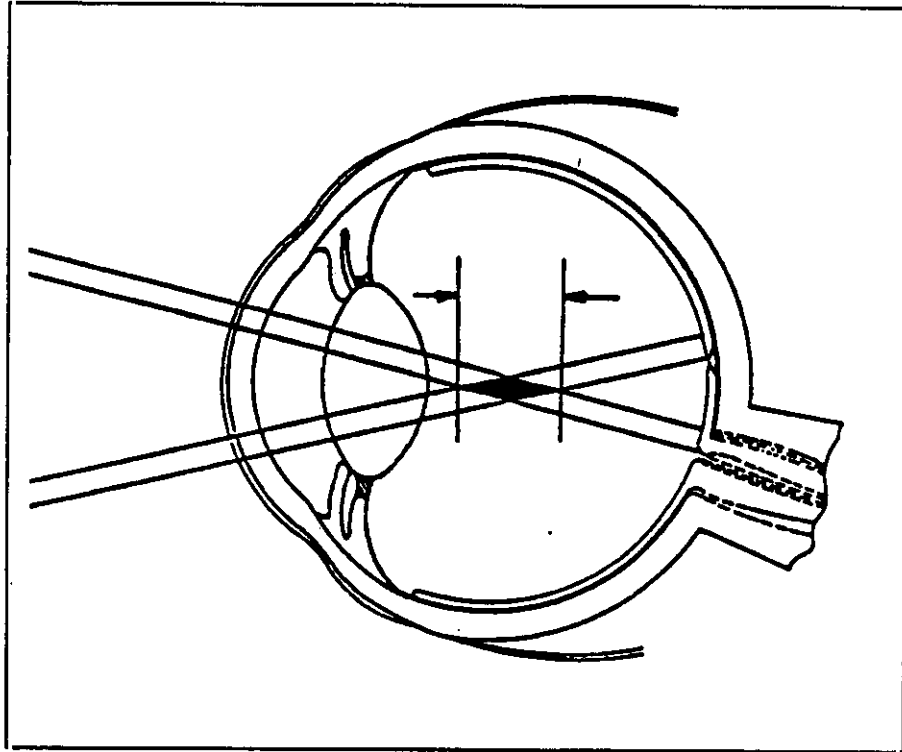
##### **El Fluorotron Master.**

Utilizamos un fluorofotómetro FLUOROTRON MASTER (Fig. 22), comercializado por Coherent (Palo Alto, California).



*Fig.22. El Fluorotron Master.*

Consta de los siguientes elementos: cabezal óptico, microordenador, pantalla e impresora.

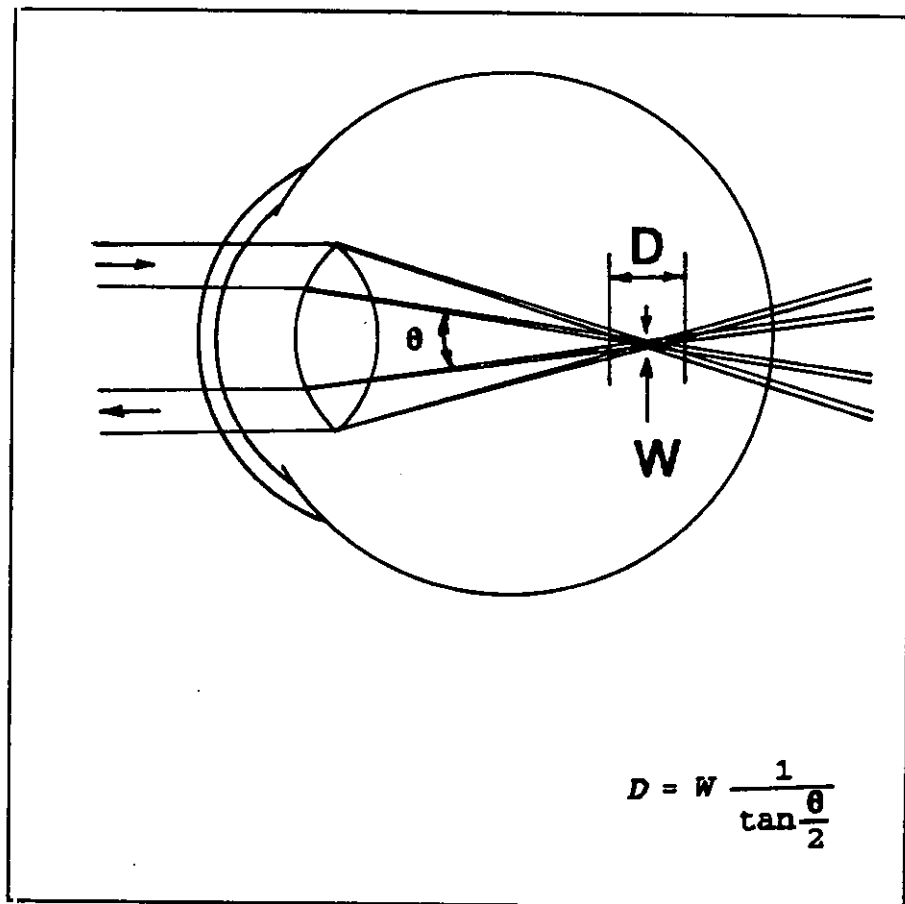


*Fig. 23. Cruce de los fascículos de excitación y de emisión.*

### **El cabezal óptico.**

Como fuente de luz utiliza una lámpara halógena de tungsteno, que permite obtener una alta luminosidad al soportar mejor temperaturas elevadas. Emite un haz de 1 x 1.9 mm. de luz azul cobalto (con longitud de onda de 480 nanómetros) que excita la fluoresceína intraocular. En estas condiciones, la fluoresceína emite a su vez luz verde de unos 520 nm. El cruce dentro del ojo de los

rayos de excitación y de emisión determina un volumen donde se mide la concentración de la fluoresceína (Fig. 23). La longitud del cruce depende del ángulo entre ambos fascículos luminosos y de la anchura de ambos y determina el índice de resolución axial del fluorofotómetro (Fig. 24).



*Fig.24. Resolución axial del fluorofotómetro (ver texto).*

El haz emitido es llevado a un contador de fotones (tubo fotomultiplicador) y finalmente los impulsos son digitalizados por el ordenador y expresados de forma numérica.

La Fig. 25 representa la cabeza del Fluorotron Master. La luz de la lámpara halógena pasa primero a través de un filtro azul y un espejo dirige el haz hacia el sistema de lentes L1/L2. Siendo L1 fija, el movimiento anteroposterior de L2 permite realizar un recorrido focal a lo largo del eje del globo. Un pequeño motor permite ajustar el número de medidas, habitualmente 4/mm.

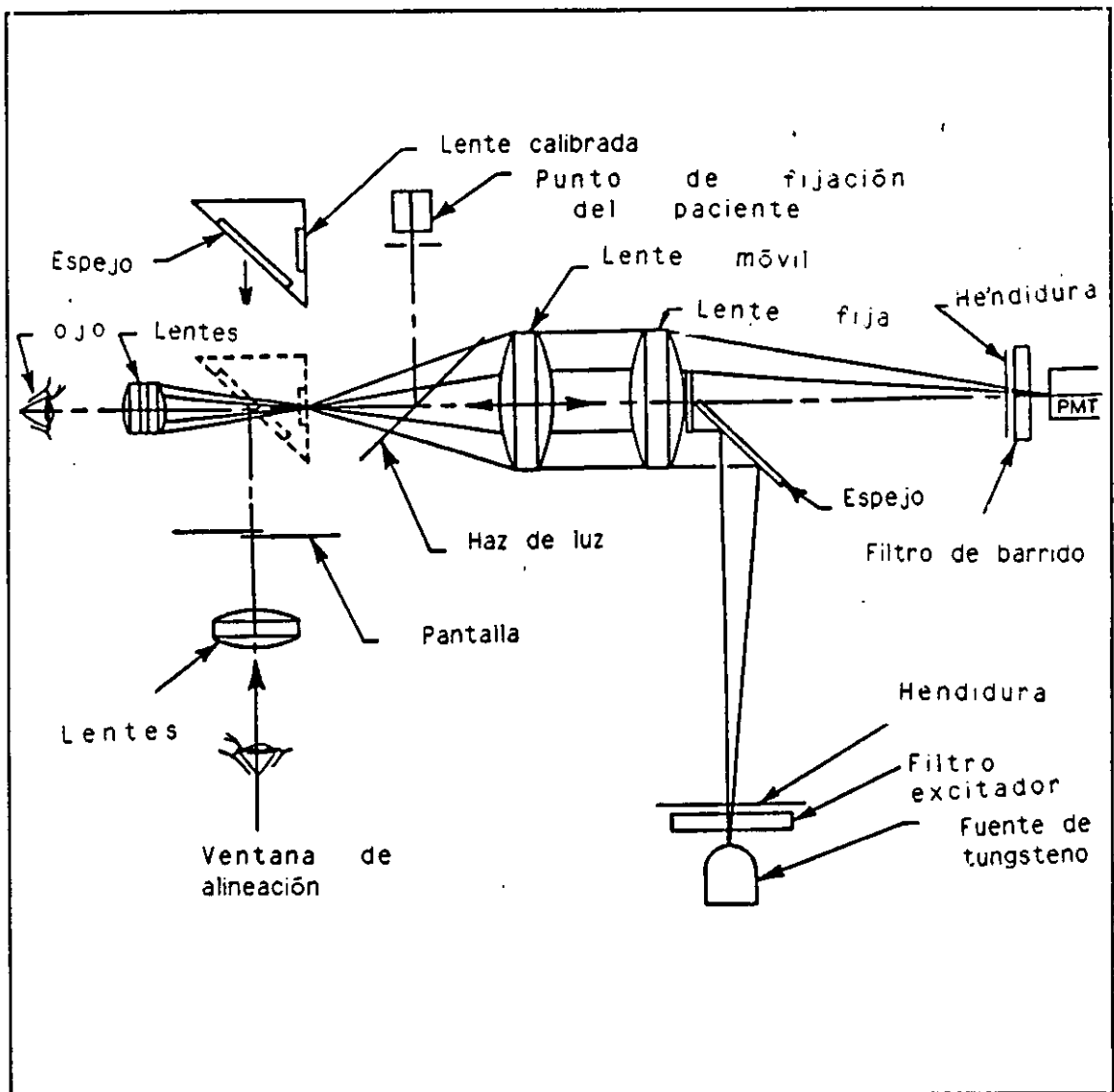


Fig. 25. Esquema de la cabeza del Fluorotron Master.

El haz de emisión sigue un camino inverso. La luz proveniente del cruce con el fascículo de excitación pasa a través de L2 y L1 y se dirige al fitro de emisión y al tubo fotomultiplicador, donde es convertido en impulsos eléctricos. El objetivo L3 está diseñad o para cambiarse según sea el objeto de la exploración. El objetivo de segmento anterior incrementa la resolución axial aumentando el ángulo de cruce de 14° a 28°.

### **El Micrordenador.**

Es un COMMODORE CBM, versión 4032. Tiene la misión de digitalizar las medidas realizadas y presentarlas en forma gráfica y numérica. Además analiza los resultados obtenidos y aplica programas de cálculo.

El "software" comprende dos programas, según se desee analizar segmento anterior o posterior. Cada uno de los programas tiene una parte de medida y una parte de análisis.

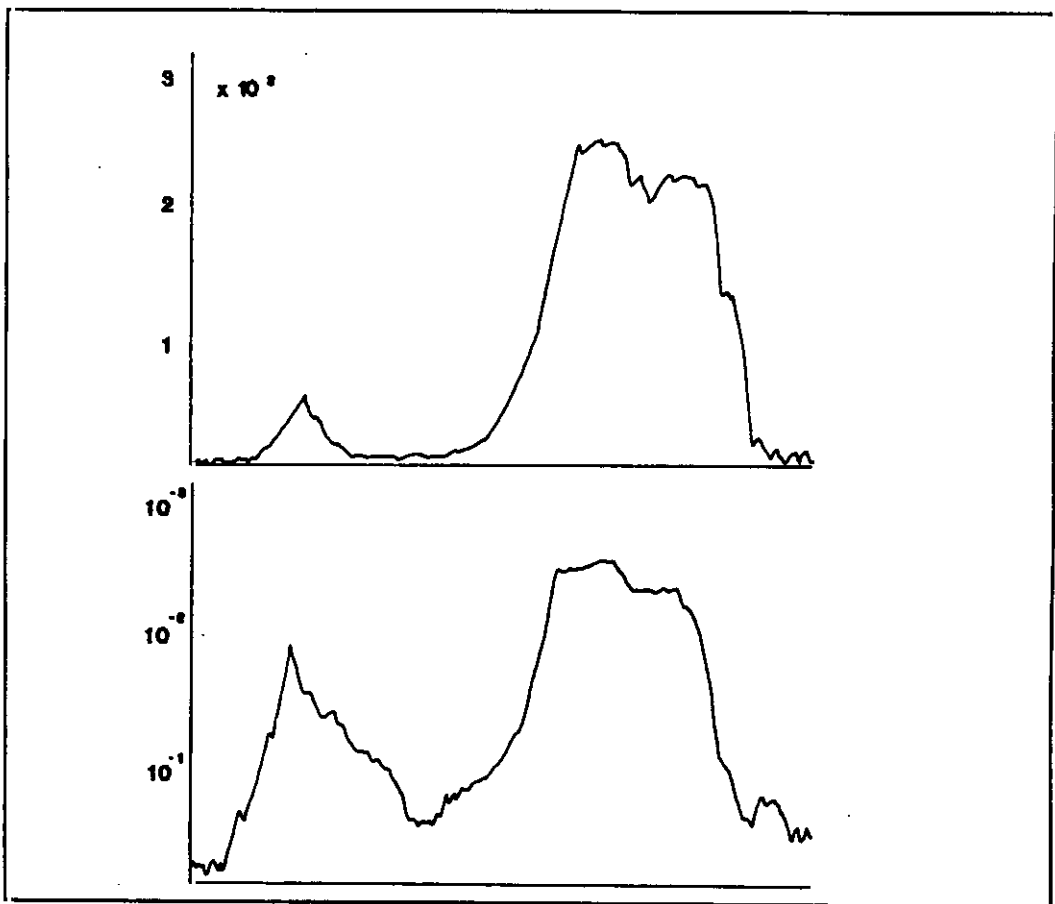
El programa de segmento anterior permite realizar las siguientes operaciones:

- 1.- Medida de la fluorescencia punto por punto a lo largo del eje ocular.
- 2.- Archivo en discos magnéticos (diskettes de 5 ¼) de las medidas -o scan- realizadas).

3.- Cambio de parámetros para la realización de la prueba (tiempo de realización, número de puntos medidos por cada mm del eje ocular y factor de calibración para el lote de fluoresceína empleado).

4.- A partir de los datos obtenidos, aplica el protocolo de Yablonsky.

Otros programas realizan una correcta calibración del aparato, miden el nivel de "ruido" ambiente, y comprueban que la alineación es correcta.



*Fig. 26 Curvas fluorofotométricas de segmento posterior expresadas en forma lineal y logarítmica.*





en una exploración normal supone una hoja impresa de más de 30 cm (Fig. 27). Recogen también los resultados de los diferentes programas utilizados.

### **Indices de medida.**

El límite mínimo de detección es de 0,6 ngr/ml (Zeimer). El error de medida se considera inferior al 11 % en concentraciones inferiores a 1 ngr/ml y del 8 % si esta se encuentra entre 1 y 5 ngr/ml. Cifras superiores tienen un margen de error de menos de un 1-2 %. En una solución de agua destilada se observa un ruido de fondo de 0,2 ng/ml. La resolución axial es de 1,4 mm.

### **b) El protocolo de Yablonsky.**

#### **Expresión matemática del método.**

La fluoresceína se administra por vía tópica, mezclada con un anestésico local (Por ejemplo: benoxinato) con objeto de aumentar la permeabilidad del epitelio corneal. El análisis matemático de Yablonsky<sup>177</sup> se deriva del realizado por Jones y Maurice.<sup>99</sup> Considera al segmento anterior como un modelo bicompartimental (Fig. 28), en el cual existe un paso constante de colorante desde córnea a cámara anterior y una eliminación debido al aclarado producido por el humor acuoso. Se considera que el 90-95 % del colorante va a seguir las vías de evacuación del humor acuoso.

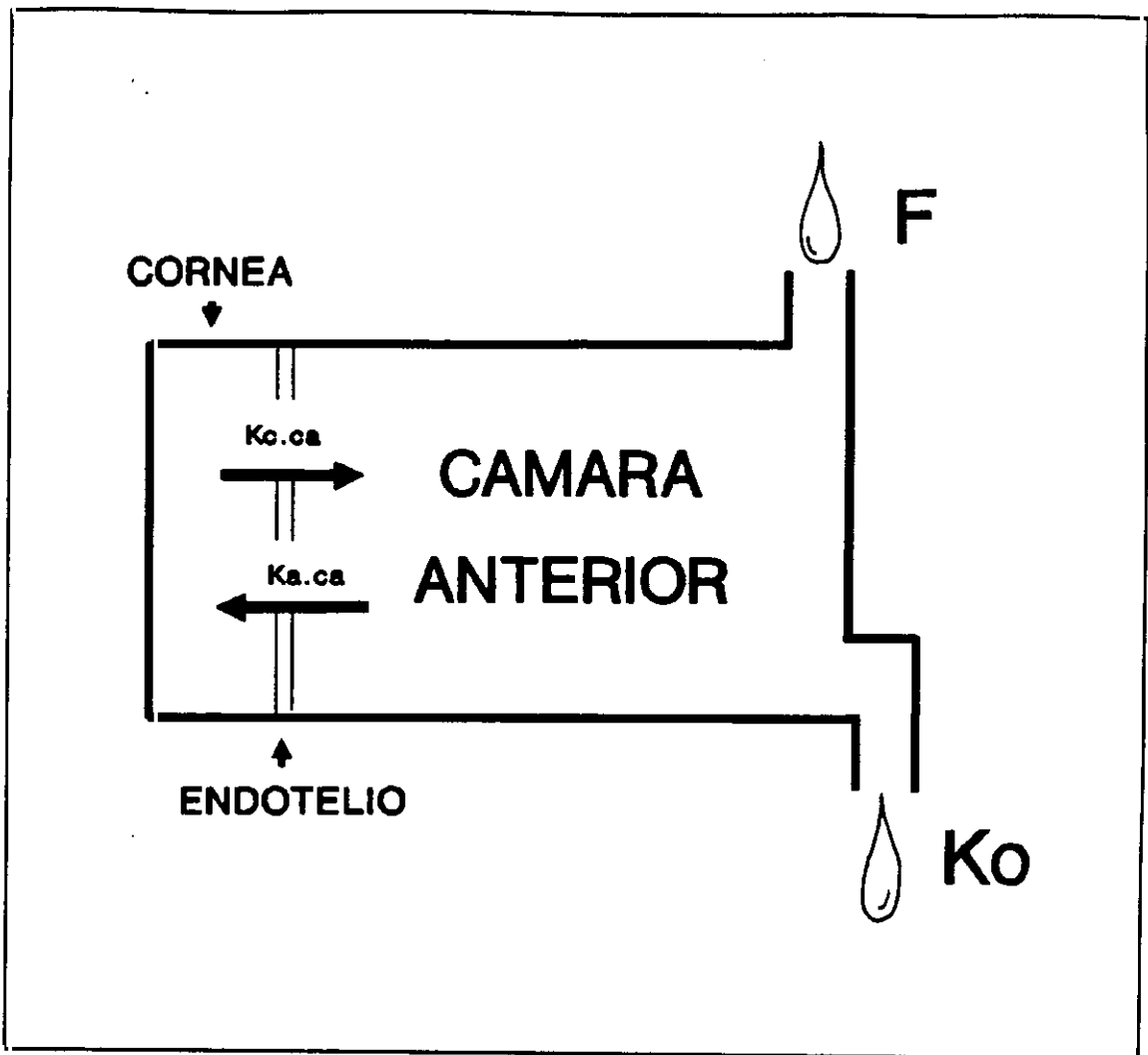


Fig. 28. Modelo bicompartimental del segmento anterior ocular.

La evolución en el tiempo de las concentraciones de fluoresceína en córnea y cámara anterior se expresa en la Fig. 29. Las expresiones cinéticas que regulan este intercambio son:

$$\frac{dC_c}{dt} = K_{c.ca} \times (C_a - C_c) \quad (1)$$

$$\frac{dC_a}{dt} = -K_0 \times C_a + K_{a.ca} \times (C_c - C_a) \quad (2)$$

$$\frac{dm_t}{dt} = -C_a \times v_a \times K_0 \quad (3)$$

Donde:

- t es el tiempo.
- Cc es la concentración de fluoresceína en la córnea.
- Ca es la concentración de fluoresceína en la cámara anterior.
- mt es la masa total de fluoresceína.
- Kc.ca es el coeficiente de transferencia de córnea a cámara anterior.
- Ka.ca es el coeficiente de transferencia de cámara anterior a córnea.
- Ko es el coeficiente de salida de la fluoresceína de cámara anterior.
- Va es el volumen de cámara anterior.
- Vc es el volumen corneal.

La solución de las tres ecuaciones adopta una forma biexponencial (Fig. 29). Los coeficientes de transferencia de los dos compartimentos están relacionados por la fórmula:

$$V_a \times K_{a.ca} = V_c \times K_{c.ca} \quad (4)$$

Las curvas tienen una primera fase de subida exponencial (pendiente B) y otra lenta descendente (pendiente A). Pueden ser expresadas mediante ecuaciones de la forma siguiente:

Para humor acuoso:

$$C_a = C \times (e^{-At} - e^{-Bt}) \quad (5)$$

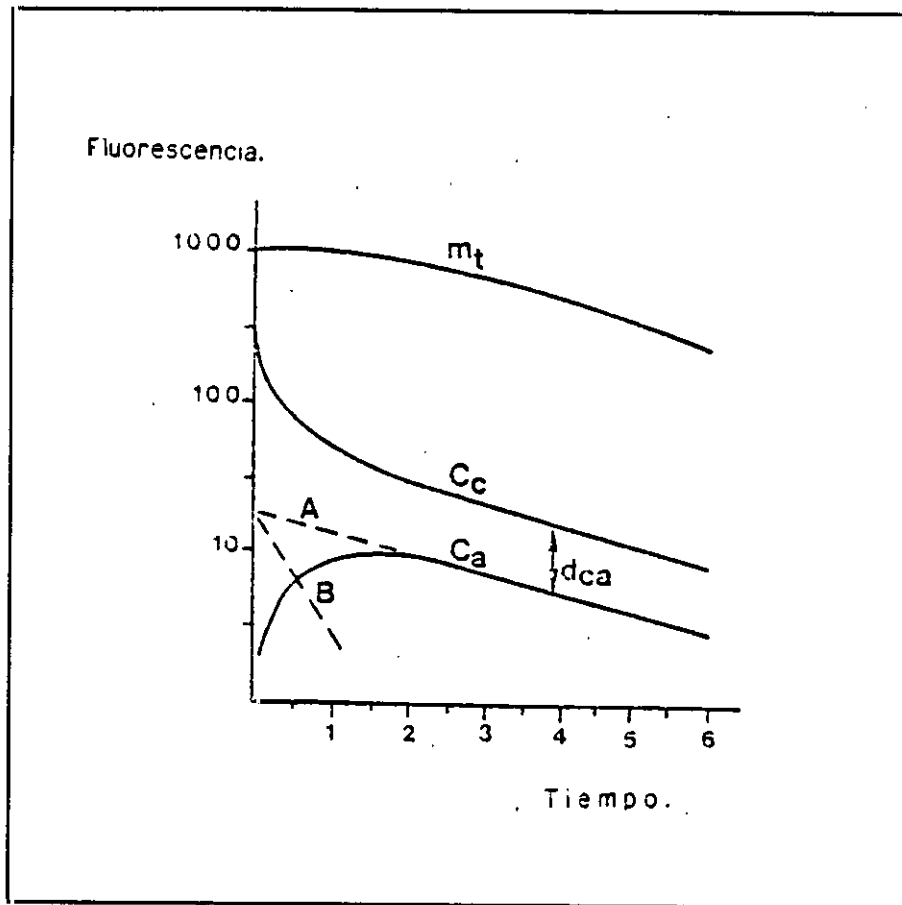


Fig. 29. Curvas de evolución de la masa total de fluoresceína ( $m_t$ ) y de la concentración de fluoresceína en córnea ( $C_c$ ) y cámara anterior ( $C_a$ ). Las pendientes de subida y descenso (A) y (B) adoptan formas exponenciales.

En donde:

$$A + B = K_{c.ca} + K_{a.ca} + K_0 \quad (6)$$

$$A \times B = K_0 \times K_{c.ca} \quad (7)$$

C es una constante corneal.

A y B son las pendientes de las curvas A y B.

Para la córnea:

$$C_c = \frac{C}{K_{a.ca}} \times [(B - K_{c.ca}) \times e^{-At} - (A - K_{c.ca}) \times e^{-Bt}] \quad (8)$$

Para la masa total de fluoresceína:

$$mt = \frac{V_a \times C_a}{K_{c.ca}} \times (B \times e^{-At} - A \times e^{-Bt}) \quad (9)$$

En la fase lenta de caída, la fase exponencial B es nula y  $C_c / C_a$  es constante. Las ecuaciones pueden ahora ser escritas:

$$A = \frac{dC_c}{C_c \times dt} = \frac{dC_a}{C_a \times dt} = \frac{dmt}{mt \times dt} \quad (10)$$

Y además:

$$\frac{dC_c}{C_c \times dt} = (\log C_c)' \quad (11)$$

$$\frac{dC_a}{C_a \times dt} = (\log C_a)' \quad (12)$$

$$\frac{dmt}{mt \times dt} = (\log mt)' \quad (13)$$

Las pendientes de las tres curvas son iguales a A. A su vez:

$$\frac{C_c}{C_a} = \text{constante} = dca \quad (14)$$

Si en la ecuación (3) dividimos los dos términos por  $mt$ , tenemos:

$$\frac{dmt}{mt \times dt} = - \frac{C_a \times V_a \times K_0}{mt} \quad (15)$$

Sustituyendo (15) en (10):

$$A = \frac{-C_a \times V_a \times K_0}{mt} \quad (16)$$

Por otro lado, la masa total de fluoresceína es igual a:

$$mt = V_c \times C_c + V_a \times C_a \quad (17)$$

De (16) y (17) tenemos que :

$$K_0 = -A \times \left[1 + \frac{V_c \times C_c}{V_a \times C_a}\right] \quad (18)$$

Jones y Maurice demostraron que  $F_c$  y  $F_a$ , la fluorescencia en córnea y cámara anterior es proporcional a la concentración de fluoresceína,  $C_c$  y  $C_a$ . La proporción incluye una constante  $r_{ca} = 1.2$ .

$$\frac{C_c}{C_a} = \frac{F_c}{F_a \times 1,2} \quad (19)$$

Y por lo tanto,  $K_0$  se calcula:

$$K_0 = -A \times \left[1 + \frac{V_c \times F_c}{V_a \times F_a \times 1,2}\right] \quad (20)$$

Si dividimos (1) por  $C_c$  se obtiene:

$$\frac{dC_c}{C_c \times dt} = \frac{K_{c.ca} \times (C_a - C_c)}{C_c} \quad (21)$$

De donde:

$$A = K_{c.ca} \times \left[ \frac{C_a}{C_c} - 1 \right] \quad (22)$$

De donde:

$$K_{c.ca} = \frac{A}{C_d/C_c - 1} = \frac{-A}{1 - C_d/C_c} \quad (23)$$

De donde:

$$K_{c.ca} = \frac{-A}{-1/dca} \quad (24)$$

A partir de las ecuaciones (4) y (24) se calcula:

$$K_{c.ca} = \frac{V_c}{V_a} \times \frac{-A}{1 - 1,2 \times F_d/F_c} \quad (25)$$



Y el flujo del humor acuoso es igual a:

$$F = K_0 \times V_a \quad (26)$$

### **Realización de la prueba.**

Utilizamos un colirio compuesto por fluoresceína al 0,2 % mezclada con benoxinato al 0,4 % (fórmula magistral proporcionada por los laboratorios CUSI). Este colirio es instilado en fondo de saco conjuntival a razón de una gota cada dos minutos durante treinta minutos. Cuatro horas después de la instilación, las pendientes de caída de la fluoresceína en córnea y cámara anterior son semejantes (Fig.29). A partir de entonces se comienzan a hacer medidas fluorofotométricas seriadas.

(Antes de la obtención de las curvas, el Fluorotron ha sido preparado para realizar 4 medidas por mm, con una duración de 1,30 sg cada una. Se ha introducido también un factor de calibración para el lote de fluoresceína que está siendo utilizado.)

Se coloca el paciente sobre la mentonera del cabezal y el observador enfoca el segmento anterior desde la ventana accesoria. En ese momento una luz roja sirve al paciente como fijación. Cada medida dura aproximadamente medio minuto se realiza en completa oscuridad.

Una curva de calidad ha de permitir distinguir claramente córnea, cámara anterior y cristalino (Fig. 16). El fracaso se produce normalmente por mala fijación o por parpadeo. En estos casos la prueba ha de ser repetida.

Se realizan cinco medidas, con un intervalo de media hora. Una vez realizadas, las curvas quedan recogidas en discos de ordenador. Se puede proceder a su análisis cuando se desee.

Para aplicar el protocolo de Yablonsky, es necesario conocer el espesor corneal, el volumen corneal y el volumen de la cámara anterior, así como la constante  $r_{ca} = 1,2$ . Utilizamos paquimetría ultrasónica para medir el grosor corneal. El volumen corneal se considera constante, igual a 70  $\mu$ l. (Esta constante es la utilizada en la totalidad de los trabajos fluorofotométricos consultados).

### **El volumen de cámara anterior.**

El flujo estimado del humor acuoso es directamente proporcional al volumen de la cámara anterior (Fórmula 26), por lo que su cálculo adquiere gran importancia. Puede ser estimado de dos maneras:

1.- Mediante fórmulas geométricas, a partir de la profundidad de la cámara anterior y del diámetro corneal.

2.- Por métodos ópticos (Jones y Maurice, Brown, Johnson)<sup>96,99</sup>. Estos últimos son más exactos, pero son técnicamente más difíciles de llevar a cabo y en fluorofotometría no se han utilizado.

En la literatura hemos encontrado tres fórmulas diferentes utilizadas en fluorofotometría para estimar el volumen de cámara anterior:

$$V_a = 8 \pi D^2 - \frac{1}{2} \times \frac{D^3}{3} \quad (1)$$

(Coulangeon, LM, Menerath, JM, Sole, P, 1987).

$$V_a = \pi D^2 \times \left(r - \frac{D}{3}\right) \quad (2)$$

(Gullstrand, 1987).

$$V_a = \frac{1}{6} \pi D \times \left(D^2 + \frac{3}{4} \times d^2\right) \quad (3)$$

(Brubaker, 1982).

(D es la profundidad de la cámara anterior, r es el radio corneal, d es el diámetro corneal).

En la práctica, se suele utilizar una constante, que varía según los autores. (Yablonsky: 174  $\mu$ l, Brubaker: 200  $\mu$ l, Menerath, 210  $\mu$ l).

A fin de comparar los resultados de las tres formulas, hemos calculado el volumen de la cámara anterior con los tres métodos en un total de 50 ojos. Los resultados fueron los siguientes:

$$* V_a = 256,46 \pm 41,6 \mu\text{l} \quad (\text{Coulangeon})$$

$$* V_a = 187,18 \pm 27,4 \mu\text{l} \quad (\text{Gullstrand})$$

$$* V_a = 203,69 \pm 19,1 \mu\text{l} \quad (\text{Brubaker})$$

Hemos elegido el método de Brubaker por ser el que mejor se ajusta a la literatura (volumen de la cámara anterior obtenido por medios ópticos y anatómicos). Su valor se encuentra además entre los otros dos valores y es el que menor desviación típica presenta.

Calculamos asimismo las diferencias que se producen en el flujo del humor acuoso de esos 50 ojos si utilizamos las medidas obtenidas individualmente para la cámara anterior o bien si este valor se sustituye por una constante  $V_a = 203,7 \mu\text{l}$ . Los ojos utilizados muestran diversos estadios evolutivos de GAA y están sometidos a diferentes tratamientos, pero de ellos nos interesa tan

solo el valor comparativo del flujo obtenido de ambas formas. El valor absoluto carece de sentido y no es representativo de ningún tipo de población. Los resultados obtenidos fueron muy semejantes:

\* Flujo aplicando la fórmula de Brubaker:

$$F = 1,5904 \pm 0,65 \mu\text{l} / \text{min.}$$

\* Flujo para  $V_a = 203,7 \mu\text{l}$ :

$$F = 1,5883 \pm 0,60 \mu\text{l} / \text{min.}$$

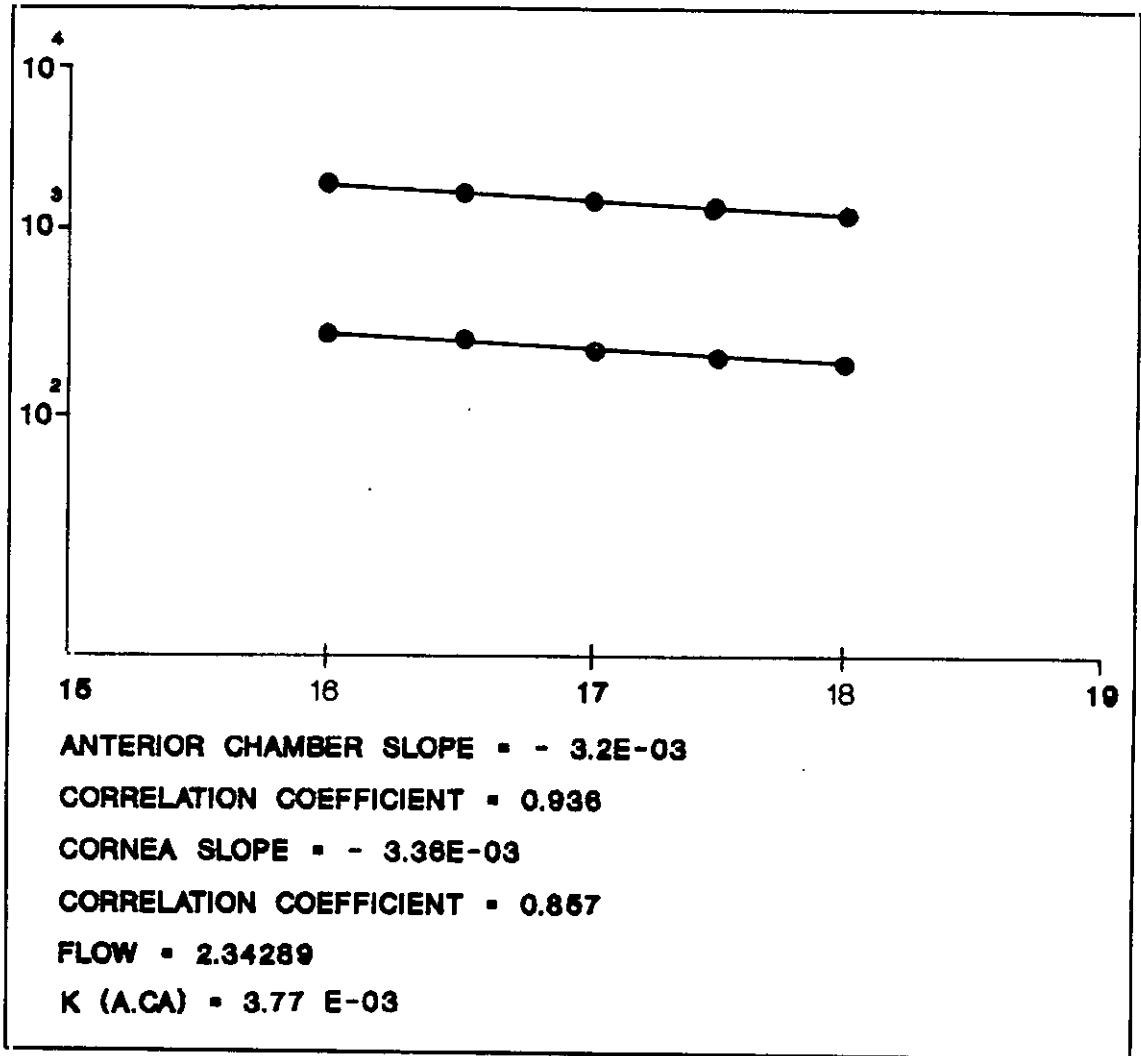
No existe diferencia estadísticamente significativa. De hecho, la diferencia es tan solo de  $0,0021 \mu\text{l}/\text{min}$ . Adoptamos por esta razón para todos nuestros cálculos un valor para  $V_a$  de  $203,7\mu\text{l}$ .

### **Rectas de regresión y obtención del flujo.**

Introducimos de nuevo las curvas en el ordenador, centrando cuidadosamente el pico corneal de cada una de ellas sobre una línea-guía. El programa nos proporciona ahora las rectas de regresión lineal de la fluorescencia en córnea y cámara anterior (Fig. 30).

Para aceptar como válido un protocolo es necesario:

- Que los puntos sean concordantes. Se aceptan las rectas cuyo factor de regresión, hallado por el método de mínimos cuadrados, sea igual o superior a 0,8.



*Fig. 30. Rectas de regresión de las medidas de fluorescencia en córnea y cámara anterior a lo largo del tiempo. Valores fluorofotométricos obtenidos (Slopes: pendientes de las rectas. F: flujo de humor acuoso. Kc.ca: coeficiente de paso de córnea a cámara anterior. Kca.c: coeficiente de paso de cámara anterior a córnea. D: distancia entre ambas rectas).*

- Que las rectas sean paralelas (el valor de la pendiente debe ser semejante). Este valor es siempre negativo (puesto que el valor de la fluorescencia decrece siempre).

El protocolo de Yablonsky nos proporciona los siguientes valores: (Ecuaciones 20, 24, 25, 26) (Fig.30).

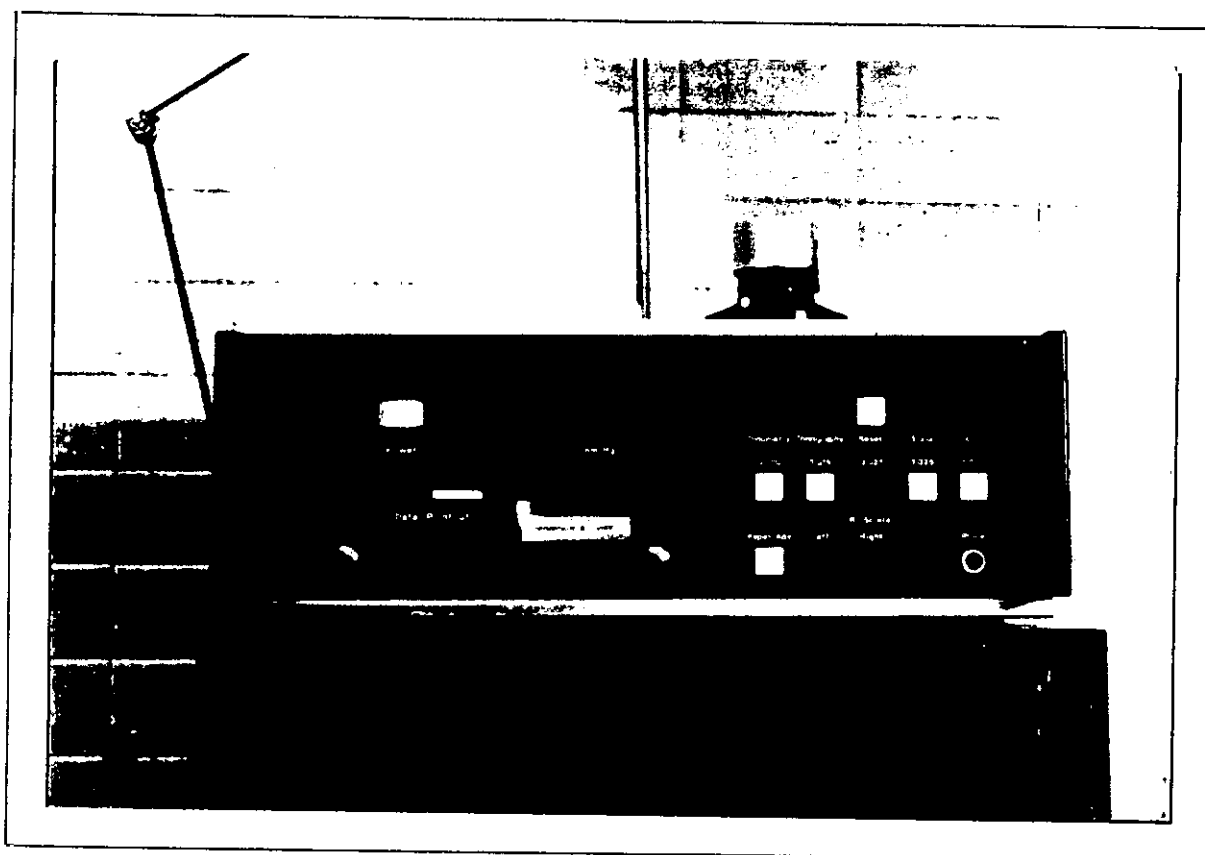
- F: Flujo del humor acuoso.
- Ko: Coeficiente de salida.
- Kc.ca: Coeficiente de permeabilidad entotelial (Paso de fluoresceína desde córnea a cámara anterior).
- Kca.c: Coeficiente de paso de cámara anterior a córnea.

### **c) Tonografía.**

Se efectúa después de la Fluorofotometría. Utilizamos para ello un tonógrafo computarizado GLAUKON, (OPTIKON, Roma) (Fig.32).

Antes de comenzar la prueba, se realiza una calibración automática del aparato. Seguidamente se efectúa una lectura de la PIO mediante indentación con el peso de 5,5 gr y otro con el de 10 gr. La diferencia entre ambas nos da una estimación de la rigidez escleral, en una escala de valores entre 0.010 y 0.030. Una vez introducido este dato, se realiza una medida tonográfica estándar durante 4 minutos. Si el tonómetro está incorrectamente colocado sobre la cúpula

corneal, se dispara una alarma luminosa que se detiene cuando la colocación es de nuevo correcta. Estas lecturas alteradas se cuantifican en un dato numérico (número de errores). Desestimamos las lecturas tonográficas con un número de errores superior a 500.



*Fig. 31. Tonógrafo computarizado GlauKon Optikon.*

A partir de las lecturas de la PIO y mediante la formulación de Grant (82), se obtienen los siguientes índices tonográficos (Fig. 32):

- C : Es el valor estimado de la facilidad de salida.
- R : Resistencia. Es la inversa de C.



- F : Flujo de Humor Acuoso
- Q : Coeficiente de Becker: Po/C.

**GRANT TONOGRAPHY**  
**WEIGHT-10.0 G**  
**PO-23 INDENT**  
**K-0.021**  
**LEFT EYE**  
**\*\*\*\*\***

**F-02,34**  
**Q-0128**  
**R-05.56**  
**C-0.18**  
**ERROR NO-0224**

<b>T-000</b>	<b>R-08.125</b>
<b>T-010</b>	<b>R-08.375</b>
<b>T-020</b>	<b>R-08.375</b>
<b>T-030</b>	<b>R-08.625</b>
<b>T-040</b>	<b>R-08.875</b>
<b>T-050</b>	<b>R-09.125</b>
<b>T-060</b>	<b>R-09.125</b>
<b>T-070</b>	<b>R-09.375</b>
<b>T-080</b>	<b>R-09.625</b>

*Fig. 32. Resultado de una prueba tonográfica.*

## ***4.- Tratamiento estadístico.***

---

Las muestras correspondientes a los distintos grupos de pacientes se sometieron a las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Agostini para comprobar si la distribución de frecuencias se ajusta a una curva normal. Se utiliza para la comparación de medias el método de análisis de la varianza (ANOVA). En el caso de que las muestras sean pequeñas ( $n < 30$ ), se utiliza la *t* de Student.

Para la relación de dos variables cuantitativas se realiza una correlación lineal por el método de mínimos cuadrados. La bondad del ajuste se expresa por el coeficiente de regresión (*r*) y mediante *p*, conseguida por análisis de la varianza de los resultados obtenidos. Se intentan también en todos los casos regresiones no lineales que comprenden las opciones siguientes: exponencial, logarítmica, potencial, hiperbólica, recíproca, racional y polinómica (hasta el grado cuarto).

## ***5.- Hojas de protocolo.***

---

A fin de resumir en el menor espacio posible los resultados de todas las pruebas realizadas utilizamos unas hojas de protocolo, que son las que se muestran a continuación.

Caso .....

OD   
OI

Historia .....

Nombre .....

Domicilio .....

Edad ..... Sexo H  M  Telef .....

### Anamnesis.

Tiempo de Evolucion (en meses) .....

Observaciones .....

.....

Tratamiento previo - SI  NO

Farmaco o combinacion de farmacos:

..... De ..... a .....

..... De ..... a .....

..... De ..... a .....

### Refraccion.

A.V. ..... Correccion .....

### Biomicroscopia.

Vena ..... Diametro pupilar (en mm) .....

Observaciones .....

.....

# Gonioscopia.

Superior .....	Nasal .....
Inferior .....	Temporal .....
Observaciones .....	
.....	

# Biometria.

<u>OPTICA:</u>	Paquimetria .....	mm.
	Profundidad C.A. ....	mm.
<u>ULTRASONICA:</u>	Paquimetria .....	mm.
	Profundidad C.A. ....	mm.
	Longitud axial .....	mm.

# PIO.

PIO media .....	mm Hg.
PIO maxima .....	mm Hg.
PIO minima .....	mm Hg.
PIO durante scan .....	mm Hg.

# Campo Visual.

Sensibilidad media .....	
Numero puntos defectuosos: < 9 .....	
9-21 .....	
> 21 .....	
Estadio de Aulhorn ( I a V ): .....	

## Tonografia.

Fecha .....	
F .....	Q .....
R .....	C .....
Numero de errores .....	

## Fondo de Ojo.

Papila :	E/P .....
Descripcion .....	
.....	
Otras alteraciones F.O. ....	
.....	
.....	

## Tension Arterial.

Tension arterial .....	/ .....
------------------------	---------

## NOTAS.

Caso .....

Hoja .....

## Fluorofotometria.

Fecha de la prueba .....	
Volumen camara anterior .....	(microlitros)
Volumen corneal .....	(microlitros)
PIO .....	mm Hg.
Tension Arterial .....	/ ..... mm Hg.

Numero disco .....	
Numero de scan .....	.....   .....   .....   .....   .....
Anterior Chamber slope .....	
Correlation Coefficient .....	
Cornea Slope .....	
Correlation Coefficient .....	
D (Average) .....	
K (0) .....	
FLOW (microl./min) .....	
K (a.ca) ( $\text{min}^{-1}$ ) .....	
K (c.ca) ( $\text{min}^{-1}$ ) .....	

## **IV. Resultados.**

---



## a) Estudio de la dinámica del humor acuoso.

De los 154 ojos se han efectuado fluorofotometrías válidas en 133, por lo que la rentabilidad de la prueba es del 86%.

La comparación del flujo del humor acuoso (F) entre los dos ojos de un mismo individuo se ha realizado en 55 personas (110 ojos). Existe una correlación estadísticamente significativa entre ojo derecho y ojo izquierdo sea cual sea el estado de sujeto estudiado (normal, afecto de GAA sin tratamiento, GAA tratado en ambos ojos). ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ , sin diferencias significativas entre grupos) (Tabla V).

Grupo.	F ( $\mu\text{l}/\text{min}$ ).	correlacion A.O.
Normales.	OD: 2,16 OI: 2,11	$r = 0,7$ $p < 0,01$
GAA sin tto.	OD: 2,29 OI: 2,18	$r = 0,6$ $P < 0,05$
GAA con y sin tto.	OD: 1,84 OI: 1,75	$r = 0,4$ $p < 0,05$

*Tabla V: Correspondencia entre ambos ojos.*

## Fluorofotometría en la población normal.

Se ha medido el flujo del humor acuoso mediante fluorofotometría en 35 ojos normales. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Flujo del humor acuoso (F) =  $2,142 \pm 0,51 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

(Rango: 1,15 a 3,15)

Se trata de una distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov)  
(Tabla VI).

La distribución por sexos es la siguiente:

Hombres:  $F = 2,172 \pm 0,58 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

Mujeres:  $F = 2,101 \pm 0,42 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .

(Estadísticamente no significativo).

Con relación a la edad, existe una correlación estadísticamente significativa ( $r = -0,46$ ) ( $n = 31$  ojos). La relación es estrictamente lineal y se ajusta a la fórmula:

$$F = 2,705 - 0,011 \times \text{edad}(\text{en años}) \quad (1)$$

( $p < 0,01$ ).

Eso significa que existe una disminución del flujo del humor acuoso de  $0,011 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ año (error estadístico medio  $\pm 0,003$ )

No existe relación estadísticamente significativa entre F y la PIO en sujetos normales.

### Fluorofotometría en el GAA.

Se han analizado 46 ojos afectados de GAA que no habían recibido ningún tratamiento al menos tres semanas antes de la prueba. Los resultados son los siguientes:

$$F = 2,234 \pm 0,72 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

(Mínimo: 0,78. Máximo: 3,91)

Se trata de una distribución normal (Tabla VI).

F ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	Normales.	GAA.
< 1,5	5	8
1,5 - 2	5	8
2 - 2,5	18	13
2,5 - 3	5	11
> 3	2	6

Tabla VI: Distribución del flujo del humor acuoso en población normal y afecta de GAA

Se ha realizado tonografía válida en 33 de los 46 ojos analizados. El resultado es:

$$C = 0,13 \pm 0,05 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}.$$

Existe una correlación múltiple entre F, PIO y la edad de estos sujetos, que responde a la fórmula (n = 25 ojos):

$$F = 5,88 - 0,03 \times \text{Edad}(\text{en años}) - 0,086 \times \text{PIO}(\text{en mm Hg}) \quad (2)$$

(r = 0,57, p < 0,05).

Es, decir, que F disminuye con respecto a la edad en el paciente con GAA 0,03  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  por año (Error estadístico  $\pm 0,01$ ) y en relación a la PIO 0,086  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  por mm Hg (Error estadístico  $\pm 0,04$ ).

C también presenta una correlación múltiple con la edad y la PIO, que sigue la fórmula (n = 23 ojos):

$$C = 0,53 - 0,01 \times \text{PIO} - 0,003 \times \text{Edad} \quad (3)$$

(r = 0,7, p < 0,05)

La relación con respecto a ambos sexos es la siguiente:

$$\text{Hombres: } F = 2,46 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

$$\text{Mujeres: } F = 2,06 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre ambos valores. Sin embargo, las dos poblaciones difieren en edad (58,6 años los varones, 60,3 las mujeres) y en PIO (18,9 mm Hg en varones, 20,3 las mujeres). Si corregimos el flujo obtenido en las mujeres teniendo en cuenta ambos parámetros, según la ecuación (2), tenemos:

$$F = 2,06 + 0,086 \times (20,3 - 18,9) + 0,03 \times (60,3 - 58,6) = 2,31$$

Este valor no muestra diferencias significativas con respecto a  $F = 2,46$ , encontrado en varones.

Comparando los ojos normales con los afectados de GAA, encontramos:

$$F (\text{normales}) = 2,14 \pm 0,51 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}.$$

$$F (\text{GAA}) = 2,23 \pm 0,72 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}.$$

No existen diferencias estadísticamente significativas. (La edad en ambos grupos es semejante).

Si obtenemos el valor del flujo para los GAA y lo comparamos con pacientes afectados de HTO, tenemos:

$$F (\text{HTO}) = 2,300 \pm 0,9 \mu\text{l}/\text{min}^{-1} \quad (14 \text{ ojos})$$

$$F (\text{GAA}) = 2,205 \pm 0,6 \mu\text{l}/\text{min}^{-1} \quad (32 \text{ ojos})$$

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La relación del flujo del humor acuoso con el índice excavación-papila y con el estadio del campo visual, se expresa en las Tablas VII y VIII. En ambos casos, las diferencias entre los grupos presentados no son significativas.

El flujo del humor acuoso no se correlaciona con ninguno de los siguientes parámetros: agudeza visual, corrección esférica, gonioscopia, diámetro pupilar, longitud axial del globo y tensión arterial.

Estadio CV	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^1$ )
0	2,30
I	2,21
II	2,49
III	1,96
IV	-
V	1,82

*Tabla VII: Relación de F con el estadio del campo visual.*

Índice E/P	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^1$ )
< 0,3	2,21
0,3-0,5	2,18
0,5-0,7	2,38
> 0,7	2,06

*Tabla VIII: Relación de F con el índice excavación/papila.*

### **Relación de F, PIO y C.**

Se busca una correlación del valor del flujo del humor acuoso obtenido en pacientes con GAA con la media de las PIO consignadas a lo largo de la historia clínica, la PIO máxima y mínima, la PIO de la revisión anterior a la prueba y la PIO del mismo día de la realización de la prueba.

Solo existe significación estadística de  $F$  con la PIO tomada el día de la prueba. Ambos parámetros están ligados por la siguiente ecuación (para  $n = 25$  ojos):

$$F = 4,25 - (0,095 \times PIO) \quad (4)$$

( $r = - 0,41$ ,  $p < 0,05$ )

Eso supone una disminución en el flujo del humor acuoso con respecto a la PIO de  $0,095 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ . (El error estadístico es de  $\pm 0,04$ ).

La relación entre  $F$ ,  $C$  y PIO está expresada en la fórmula de Goldmann. Con objeto de confirmar la validez de la fórmula, así como la de nuestros sistemas de medida, determinamos los valores de  $C$  (tonografía) y PIO con tonometría de aplanación en un total de  $n = 15$  ojos de pacientes afectados de GAA que no estaban siendo sometidos a tratamiento. De acuerdo a la fórmula propuesta:

$$F = C \times (PIO - 9)$$

(Damos a  $P_u$  un valor constante de  $9 \text{ mm Hg}$ .)



Si se compara ahora el valor de F obtenido mediante la fórmula de Goldmann, con F obtenido mediante fluorofotometría, se observa que ambos valores se correlacionan con una significación estadística de  $r = 0,4$  y  $p < 0,1$ .

## b) Estudio de la dinámica del humor acuoso tras la administración de fármacos.

### Maleato de timolol.

El valor del flujo del humor acuoso (fluorofotometría) y de la facilidad de salida (tonografía) para los grupos de pacientes tratados con los diferentes fármacos se muestran en la Tabla IX.

Grupo	F ( $\mu\text{min}^{-1}$ )	C ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ )
GAA sin tto.	2,23	0,13
Tto. con timolol.	1,56	0,10
Tto. con timolol y pilocarpina.	2,04	0,13
Tto. con timolol y dipivanil-epinefrina	1,61	0,07

Tabla IX: C y F de los diferentes grupos de GAA.

Se han estudiado un total de 30 ojos tratados con maleato de timolol a una concentración del 0,5 %. En ellos se han obtenido el siguiente resultado:

$$F = 1,568 \pm 0,64 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

Existe una diferencia de edad y de PIO entre esta muestra y la de glaucomatosos que no habían recibido tratamiento. Para hacer comparables los datos de ambas muestras utilizamos la ecuación 2. Calculamos el valor de F que sería esperable para una población afectada de GAA de 68 años y con PIO de 21 mm Hg (que son los valores de la muestra tratada con timolol). Así:

$$F = 5,88 - (0,08 \times 21,2) - (0,03 \times 68,3) = 2,13$$

Y la diferencia entre pacientes tratados y no tratados es de:

$$F = 2,15 - 1,56 = 0,59 \mu\text{l}/\text{min}^{-1} \text{ (Un 29 \%)}.$$

Existe una diferencia estadísticamente significativa para  $p < 0,001$ .

La C encontrada mediante tonografía en pacientes tratados con timolol fue de:

$$C = 0,105 \pm 0,05 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}.$$

Si aplicamos la fórmula (3), tenemos:

$$C = 0,53 - (0,01 \times 21,2) - (0,003 \times 68,3) = 0,104$$

No hay diferencias significativas en el valor de C en este caso (0,105 por 0,104). En la Tabla X se resumen las diferencias entre GAA sin tratamiento y tratados con timolol.

	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ )	C ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ /mm Hg)
GAA sin Tto.	2,15	0,105
GAA con timolol.	1,56	0,104
Diferencias.	(p < 0,001)	No

*Tabla X. Diferencias en el flujo del humor acuoso y en la facilidad de salida de pacientes con GAA sin tto y tratados con maleato de timolol (para una población de 68,3 años y PIO de 21,2 mm Hg)*

No existen diferencias estadísticamente significativas entre sexos en pacientes tratados con timolol. Con respecto a la edad, existe una relación que no es lineal en el origen, de tal forma que F aumenta  $0,032 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$ , con una variabilidad de  $\pm 0,01$  ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

No existe relación de F con los siguientes parámetros: PIO (inmediata o PIO media de la historia clínica), estadio del campo visual e índice excavación-papila.

No existe correlación significativa del flujo del humor acuoso con el tiempo de tratamiento con timolol. Además, si comparamos el valor medio de F en los pacientes con tratamiento farmacológico durante un periodo inferior a seis meses y aquellos que han estado en tratamiento durante más de tres años, observamos que:

$$F (t < 6 \text{ meses}) = 1,55 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

$$F (t > 3 \text{ años}) = 1,59 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

Estos valores no difieren estadísticamente.

### Combinaciones de fármacos.

Los resultados se resumen en la Tabla XI:

	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ )	C ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ /mm Hg)
GAA en tto con timolol	1,56	0,105
GAA con timolol y pilocarpina	2,04 (no signif.)	0,131 (no signif.)
GAA con timolol y dipivanilepinefrina	1,61 (no signif.)	0,075 (no signif.)

**Tabla XI:** Flujo del humor acuoso y facilidad de salida en los diversos grupos de pacientes con tratamiento farmacológico.

## **Timolol y pilocarpina.**

Se han examinado 10 ojos tratados con la asociación de maleato de timolol y pilocarpina. Los resultados obtenidos son los siguientes:

$$F = 2,045 \pm 1,02 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

$$C = 0,131 \pm 0,04 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg.}$$

No existen diferencias estadísticamente significativas con pacientes tratados sólo con timolol. (Ambas muestras tienen edades y PIO semejantes). Siguen una distribución normal.

## **Timolol y dipivanilepinefrina.**

Hemos estudiado 12 ojos en tratamiento con timolol y dipivanilepinefrina. Los resultados son los siguientes:

$$F = 1,611 \pm 0,61 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

$$C = 0,075 \pm 0,04 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg.}$$

No existen diferencias estadísticamente significativas con los pacientes tratados solo con maleato de timolol. Ambos parámetros siguen una distribución normal.

### c) Endotelio y GAA.

El coeficiente de permeabilidad endotelial ( $Kc.ca$ ) en los diferentes grupos se expresa en la Tabla XII. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Existe una disminución de  $Kc.ca$  con la edad en personas normales. De tal forma que:

$$Kc.ca \text{ (edad < 40 años)} = 4,02 \pm 0,6 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

$$Kc.ca \text{ (edad > 40 años)} = 4,94 \pm 1,1 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

La diferencia es estadísticamente significativa para  $p < 0,05$

Grupo	$Ka.ca$ ( $\times 10^{-3}$ )
Normales.	4,51
GAA sin tto.	4,92
Tto timolol	4,20
Timolol + pi- locarpina	5,00
Timolol + di- pivalilepinefrina	4,38

*Tabla XII: Coeficiente de permeabilidad endotelial ( $Kc.ca$ ) en los diversos grupos de pacientes. Un  $Kc.ca$  alto indica un mayor grado de deterioro endotelial.*

En personas diagnosticadas de GAA ocurre lo mismo. Así:

$$Kc.ca \text{ (edad < 60 años)} = 4,36 \pm 1,3 \cdot 10^{-1} \text{ min}^{-1}$$

$$Kc.ca \text{ (edad > 60 años)} = 5,29 \pm 1,9 \cdot 10^{-1} \text{ min}^{-1}$$

La diferencia es estadísticamente significativa para  $p < 0,05$ .

Las relaciones de Kc.ca con la edad no se ajustan a ninguna curva de las que se han intentado.

En pacientes diagnosticados de GAA que no han recibido tratamiento farmacológico, el coeficiente de permeabilidad endotelial no se correlaciona con ninguno de los parámetros clínicos del glaucoma.

## **V. Discusión.**

---



# ***1.- El flujo del humor acuoso en población normal.***

---

## **a) Valores y técnicas de medida.**

El valor del flujo del humor acuoso en el grupo de población normal es de  $2,144 \pm 0,51 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . Sigue una distribución normal, en la cual el 51 % de los ojos tienen un flujo entre 2 y  $2,5 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  (Fig. 32).

Los métodos que se han utilizado de forma experimental y clínica para determinar el flujo del humor acuoso han sido los siguientes (Pag. 51):

- Métodos fotométricos.
- Utilización de isótopos radiactivos.
- Perfusión de ojos a PIO constante (método de Smith-Leber-Niersnamoff).
- Tonografía.
- Fluorofotometría.

De ellos, sólo los dos últimos se siguen utilizando actualmente y son los únicos empleados en humanos. Los valores obtenidos varían según las técnicas y autores, pero la mayor parte de los trabajos refieren unos valores comprendidos entre 1 y 4  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  (Tabla XIII).

Autor	Método.	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ )
Friedenwald (1932)	Canulación de ojos.(Método de Smith-Leber-Niesnamoff)	1
Kinsey (1942)	Marcador: agua pesada.	50
Kinsey (1943)	Isótopos radiactivos: Na <sup>*</sup> , Cl <sup>*</sup> , P <sup>*</sup> .	4
Kinsey y Grant (1945)	Marcadores: Na <sup>*</sup> , Cl <sup>*</sup> , tio- cianato, Litio, bromo, urea.	4
Bárány y Kinsey (1949)	PAH, I <sup>*</sup>	2,7
Grant (1950)	Tonografía.	1,6
Prijot (1952)	Tonografía.	1,6
Becker (1958)	Tonografía.	1,7
Kupfer (1971)	Tonografía.	0,9

*Tabla XIII: Valor del flujo del humor acuoso, en  $\mu\text{l}/\text{min}$ , obtenido con diferentes técnicas.*

Todas los métodos descritos tienen errores derivados de su dificultad técnica y de las alteraciones que producen sobre la fisiología ocular. Entre ellas, la perfusión a presión constante y la tonografía tienen el inconveniente de someter al globo a alteraciones mecánicas importantes. La perfusión continua de

globos oculares (técnica de Smith-Leber-Niesnamoff) modifica significativamente tres de los parámetros de la ecuación de Goldmann: la PIO, la resistencia a la salida y la presión venosa episcleral. Además Raviola<sup>148</sup> demostró que la simple paracentesis de la cámara anterior provoca una ruptura significativa de la barrera hematoacuosa, a la cual sigue una modificación del valor del flujo.

Ya hemos apuntado (Pag. 56) las objeciones teóricas a la prueba tonográfica. El valor que se obtiene del flujo del humor acuoso se modifica por un gran número de factores durante la prueba. Entre ellos destacamos:

- a) El aumento de la PIO disminuye el valor de F. Esto se interpreta como un valor falsamente elevado de la facilidad de salida trabecular (pseudofacilidad).
- b) Se desconoce su repercusión sobre la vía uveoescleral.
- c) La presión venosa episcleral aumenta aproximadamente 1,25 mm Hg durante la prueba.
- d) La rigidez escleral tiene amplias diferencias interindividuales y es un parámetro de difícil medida.
- e) El tonómetro produce una expulsión del contenido sanguíneo uveal que puede disminuir la ultrafiltración plasmática.
- f) Un gran número de elementos interfieren en la realización de la prueba (curvatura corneal, movimientos oculares, limpieza y calibración del instrumento, colocación del mismo e interpretación del trazado obtenido).

Los trabajos que utilizan isótopos radiactivos se basan en el mismo supuesto que la fluorofotometría, el descenso de la concentración del marcador en el tiempo. Por este método, Kinsey<sup>109,111,112</sup>, Grant<sup>111</sup> y Bárány<sup>13</sup> realizaron en los años cuarenta determinaciones cada vez más exactas del flujo del humor acuoso en conejos. Pero esta técnica asimismo presenta serios inconvenientes: no discrimina las estructuras oculares (necesidad de paracentesis para obtener medidas en humor acuoso), la cuantificación es menos precisa y el número de medidas es limitado y su realización altera sensiblemente la fisiología normal del humor acuoso.

El método fotométrico de Holmes<sup>91</sup> (Pag. 53) precisa de una técnica compleja, a fin de evaluar visualmente el volumen de una burbuja de humor acuoso de nueva formación. Requiere también de paracentesis previa y muestra grandes variaciones individuales. Desde su descripción, en 1968, no ha vuelto a ser utilizado en la investigación oftalmológica.

## **b) Valores obtenidos con Fluorofotometría. Influencia de la edad.**

Mediante fluorofotometría, se han obtenido los siguientes valores del flujo del humor acuoso para la población normal (Tabla XIV).

La fluorofotometría ofrece frente a otras técnicas las siguientes ventajas: una mínima alteración de la fisiología ocular, derivada de la instilación o de la administración sistémica de fluoresceína, la posibilidad de su utilización en humanos, una cuantificación más precisa del marcador, utilización de métodos ópticos que no suponen contacto con el globo ocular y la posibilidad de realizar tantas medidas como deseemos. Entre sus inconvenientes destacan su larga duración (unas 6 horas para obtener el valor del flujo del humor acuoso), la necesidad de un equipo costoso y complicado y la aplicación de un protocolo matemático complejo. Además existen varias técnicas, que varían según los autores, aunque los valores entre sí son concordantes.

Observamos que el flujo del humor acuoso oscila entre 1,5 y 2,8  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . ( $\sigma = 0,2 - 0,8$ ). Los valores obtenidos con fluoresceína administrada por vía general (oral o intravenosa) son más bajos que aquellos obtenidos mediante instilación o iontoforesis. Brubaker<sup>42</sup> propone dos posibles explicaciones:

- La fluoresceína administrada por vía general se metaboliza con rapidez a glucurónido de fluoresceína. Esta es de menor poder fluorescente y atraviesa difícilmente la barrera hematoacuosa. El coeficiente de salida es menor y lo mismo ocurre con el valor estimado del flujo del humor acuoso.

- El papel de los vasos limbares e iridianos, despreciable en el caso de la administración tópica, puede aumentar su importancia en el caso de administración por vía sistémica.

Con la administración local (instilación o iontoforesis), los valores oscilan entre 2 y 2,9  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  ( $\sigma = 0,2-0,7$ ). Las variaciones aquí son pequeñas y pueden ser debidas al método, al fluorofotómetro empleado (comercial o mediante lámpara de hendidura modificada), al número de pacientes y a la edad media de los mismos.

Autor.	Vía de administración.	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ )
Goldmann (1951)	Intravenosa	2,1
Jones y Maurice (1966)	Iontoforesis	2,4
Nagataki (1975)	Intravenosa	1,9
Bloom y Levene (1976)	Tópica	2,8
Yablonsky (1978)	Tópica	2,5
Brubaker (1982)	Tópica	2,4
Araie (1980)	Oral	1,2
Araie (1983)	Tópica	1,6
Coulangeon (1987)	Tópica	2,9
Actual (1990)	Tópica	2,1

*Tabla XII: Obtención de F mediante la utilización de la fluoresceína como marcador y vía de administración.*

No encontramos diferencia en el valor del flujo del humor acuoso entre sexos ni tampoco se consigna en ninguna serie consultada.

El flujo del humor acuoso tiene en nuestra muestra una correlación lineal negativa con la edad (Fig. 33). El descenso estimado es de  $0,11 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  por cada década de vida, (Error estadístico medio:  $\pm 0,03$ ,  $r = - 0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Eso supone que a los 20 años el flujo medio estimado del humor acuoso es de  $F = 2,48 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . A los 70 años ha disminuido hasta  $F = 1,93 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . A lo largo de todo el ciclo vital, disminuye aproximadamente un 30 %.

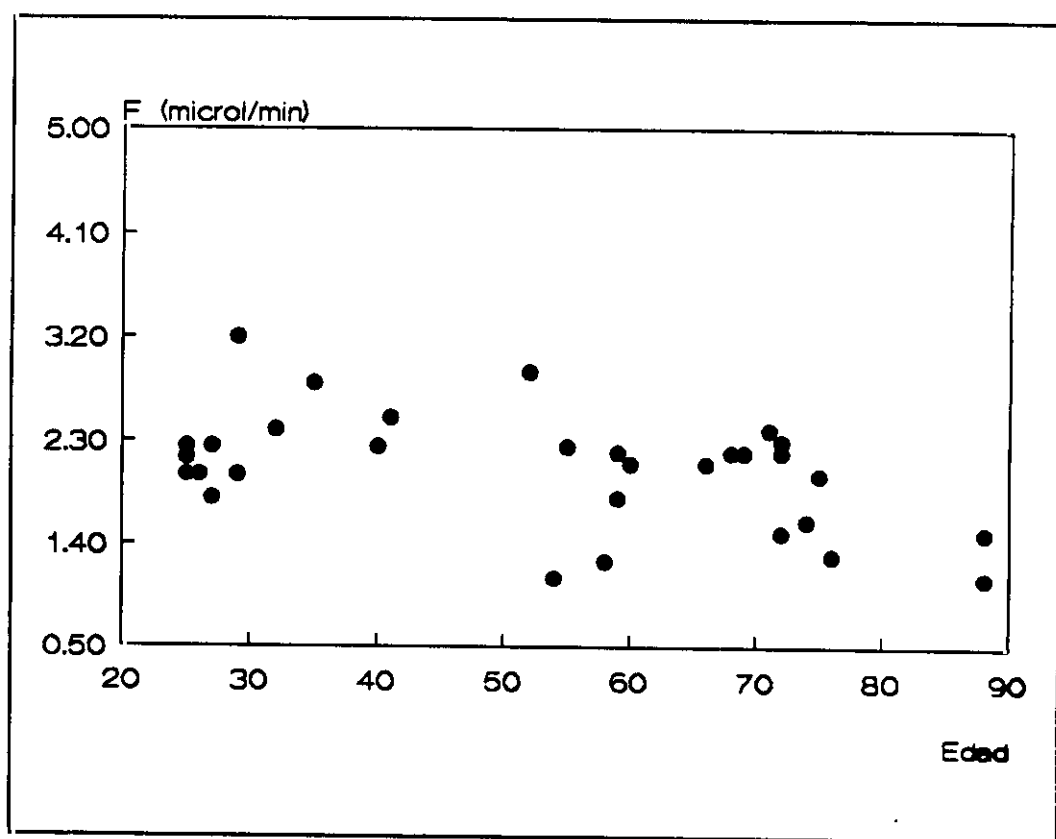


Fig. 33: Distribución de F con la edad en población normal.

Autor.	Método.	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ )
Becker (1951)	Tonografía	< 40 años: 2,0 40-60 : 1,9 > 60 años: 1,2
Kupfer (1971)	Tonografía	19 -23 años: 1,1 50-81 años : 0,8
Gaasterland (1978)	Tonografía	Jóvenes: 1,0 Viejos: 0,8
Goldmann (1951)	Fluoresceína	- 0,003 $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$ (no significativo)
Bloom (1976)	Fluorofotometría	- 0,015 $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$ (no significativo)
Araie (1980)	Fluorofotometría	Jóvenes: 1,4 Viejos: 1,7
Brubaker (1982)	Fluorofotometría	- 0,006 $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$ ( p < 0,01 )
Actual (1990)	Fluorofotometría	- 0,011 $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$ ( p < 0,01 )

*Tabla XIII: F y edad en población normal. Estudios realizados.*

La mayor parte de los trabajos consultados no tienen en cuenta la edad media de la muestra, ni el descenso que en el valor de F se produce con la edad, por lo que los resultados son difícilmente comparables entre sí. En la Tabla XIII se muestran los autores que han investigado la relación entre F y edad.

Todos ellos (con excepción de Araie<sup>6</sup>), observan una hiposecreción de humor acuoso en el ojo añoso. Becker<sup>19</sup> determina mediante análisis tonográfico



que después de los 60 años existe un descenso acusado de F, en torno a un 40%.

Brubaker en 1982<sup>47</sup>, realizó fluorofotometría de segmento anterior a 113 sujetos a los que había instilado diversos fármacos en un ojo, mientras que el otro, utilizado como control, fue tratado con un colirio placebo. El flujo obtenido en este ojo muestra una correlación estadísticamente significativa con la edad ( $p < 0,014$ ). Sin embargo, sabemos que la instilación de un colirio hipotensor en un ojo causa a menudo un efecto hipotensor similar, aunque no tan intenso, en el ojo contralateral. Es el caso del maleato de timolol<sup>16,130,178</sup>. Previsiblemente esto sucede por una disminución del flujo del humor acuoso. Como veremos más adelante, la relación de F con la edad en el paciente tratado con timolol no es la misma que en el ojo sin tratamiento e incluso se invierte (Fig.49) y este hecho resta validez a las conclusiones de Brubaker. En este sentido el descenso del flujo que acontece con la edad ( $0,06 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  por década), es probablemente mayor. La serie que más se aproxima metodológicamente a la nuestra es la de Bloom y Levene<sup>35</sup>. Estos autores encuentran un descenso de F de  $0,15 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  por década, que no es significativo debido al pequeño número de ojos analizados.

El descenso del flujo del humor acuoso con relación a la edad puede deberse a dos mecanismos, que no son excluyentes:

a) Disminución de la ultrafiltración plasmática: La PIO tiende a incrementarse moderadamente con la edad por un aumento en la resistencia de las vías de salida<sup>19</sup>. Esto altera el equilibrio hidrostático y puede disminuir el componente de ultrafiltración plasmática. Sin embargo, el aumento de PIO observado con la edad es inconstante y además la presión sanguínea de los capilares de los procesos ciliares sufre una elevación semejante, que puede equilibrar de nuevo el proceso.

b) Disminución de la secreción activa: Con la edad existe una alteración de los procesos ciliares: los vasos muestran esclerosis hialina y adelgazamiento de la membrana basal, existe una alteración del estroma con degeneración de las fibras de colágeno y se observa un proceso de atrofia del epitelio ciliar. Como en todo el organismo, los sistemas de transporte activo disminuyen.

Podemos, a la luz de estos datos, esbozar un modelo dinámico del humor acuoso en el ojo anciano. Becker<sup>19</sup> encuentra, realizando tonografías en 909 ojos de personas sanas, que la facilidad de salida disminuye de manera significativa con la edad. Esta resistencia trabecular aumentada se compensa parcialmente con un flujo de humor acuoso disminuido. En la ecuación de Goldmann ambos parámetros casi se equilibran, de modo que la PIO sube de forma moderada (la

presión uveoescleral es casi independiente de la edad)<sup>102,161</sup>. El ojo añoso resulta ser un ojo con PIO normal o ligeramente elevada a costa de un humor acuoso que se renueva más lentamente. Las consecuencias que esto puede tener sobre la fisiología ocular y sobre estructuras que dependen metabólicamente del humor acuoso, como el cristalino y el endotelio corneal, son desconocidas.

## ***2.- Expresión clínica y dinámica del GAA.***

---

### **a) Análisis de la dinámica del humor acuoso en el GAA.**

#### **Valores de F obtenidos mediante fluorofotometría.**

Son relativamente raras las investigaciones que utilizan la fluorofotometría para el estudio de la dinámica del humor acuoso en el glaucoma. El número se reduce aún más si nos ceñimos al estudio del GAA (Tabla XIV).

Los estudios realizados sugieren que el glaucoma se asocia con un valor normal de flujo del humor acuoso y ocasionalmente con un flujo reducido. No se ha observado hipersecreción en ningún caso. El estudio de procesos clínicos, oculares y extraoculares, asociados a una PIO elevada ofrece el mismo resultado: el flujo del humor acuoso se mantiene inalterado y las variaciones en la PIO son debido a cambios en la resistencia de las vías de salida.

El valor medio del flujo del humor acuoso en pacientes con diagnóstico de GAA es en nuestro estudio de  $2,23 \pm 0,71 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . No hay diferencias

estadísticamente significativas con el valor medio obtenido en poblaci3n normal.

(No hay diferencias significativas en la edad media de ambos grupos).

Autor y cuadro.	n° ojos	F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ ) y comparaci3n con normales
Bloom y Levene: GAA (1976)	38	2,7 (no significativo)
Brubaker: GAA (1982)	9	2,6 (no significativo)
Pham-Duy: GAA (1989)	15	2,3 (no significativo)
Actual: GAA (1990)	46	2,2 (no significativo)
Anselmi: Glaucoma por esteroides (1968)	5	(no significativo)
Brubaker: Glaucoma pigmentario (1982)	3	3
Johnson: Glaucoma exfoliativo (1982)	10	2 (significativo)
Brubaker: Glaucoma en Sy iridocorneales (1989)	3	1,8
Jonhson: Uveitis con Sy de Fuchs (1983)	10	3,2
Wenworth: Sy de Horner (1981)	21	2,2 (no significativo)
Walker: Distrofia miot3nica (1982)	26	2,5 (no significativo)

*Tabla XIV: Valor de F en distintos cuadros oculares y extraoculares.*

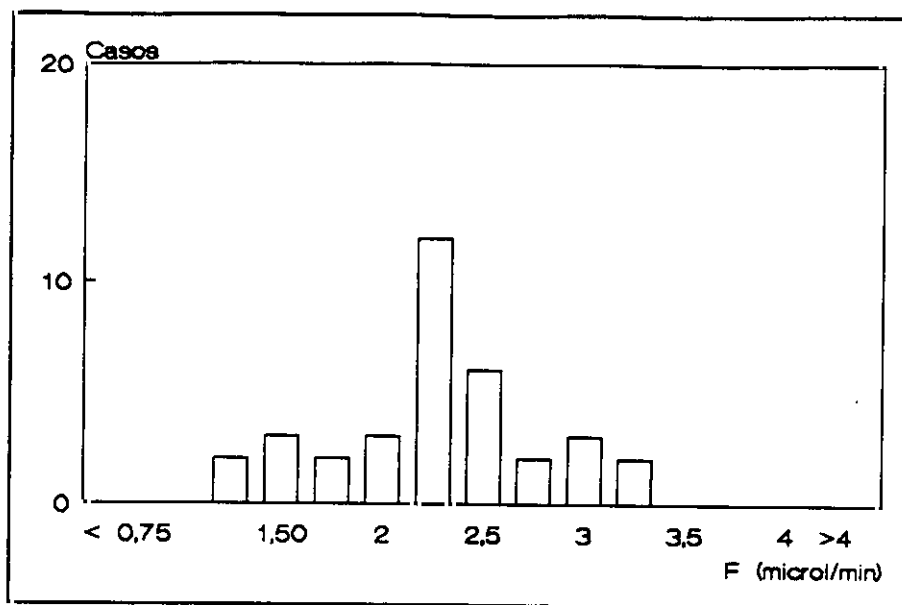


Fig. 34: Distribución de F en población normal (número de casos: 35).

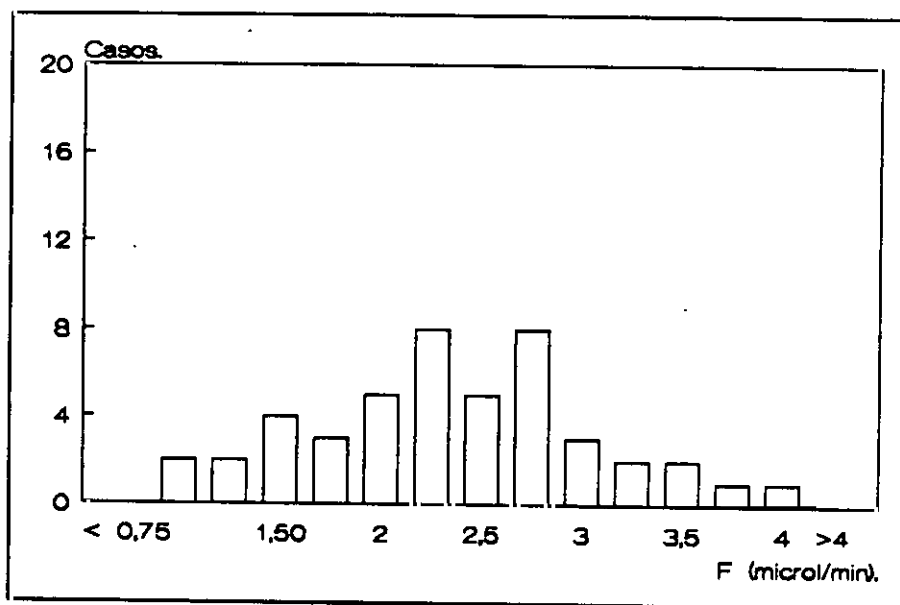


Fig. 35: Distribución de F en el GAA (número de casos: 46).

Sin embargo, la desviación típica es mayor en el grupo de GAA ( $\sigma = 0,71$  por  $\sigma = 0,51$ ). Si observamos la distribución de frecuencias para ambas series vemos que la correspondiente al GAA muestra una curva normal claramente más

aplanada y extendida (Fig.34 y 35). Esto sugiere que la variabilidad y el rango del flujo del humor acuoso en el GAA es mayor que en población normal.

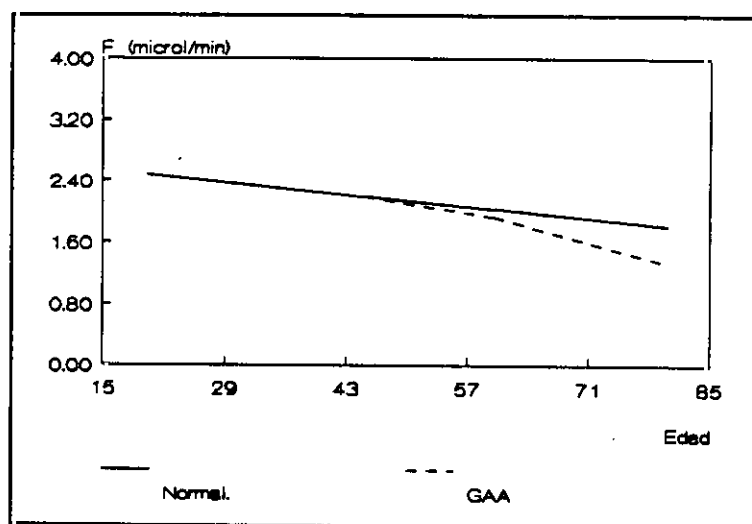
### **F y edad en el GAA.**

No existe una correlación lineal simple entre F y edad en el GAA, como sucede en la población normal. Por otra parte, F es inversamente proporcional a la PIO y este hecho ha de ser tenido también en cuenta. F depende de la edad y de la PIO según una fórmula de correlación múltiple (ecuación 3, pag. 130), de modo que para una PIO dada, el flujo del humor acuoso disminuye en una proporción de  $0,03 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$  (con un error estadístico medio de  $\pm 0,01$ ) ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Esta cifra puede verse además incrementada por el aumento de PIO secundario a la progresión de la enfermedad. Este descenso es casi tres veces mayor que el observado en la población normal.

En realidad se puede afirmar que esto es cierto sólo a partir de una edad de 40-45 años, edad habitual de inicio del GAA. No hay referencias en la literatura sobre el valor de F en casos de glaucoma congénito o juvenil.

Cabe preguntarse por qué no se encuentran diferencias de flujo entre personas normales y glaucomatosas, si en estas últimas este parámetro disminuye de forma más acusada en relación con la edad y con el aumento de PIO. La

respuesta es que este descenso es pequeño en términos absolutos. En la Fig. 36 se indican los cambios estimados de F en una persona normal y en otra que comienza a desarrollar un GAA a los 45 años de edad. Si suponemos que la PIO media es de 25 mm Hg a lo largo de su historia clínica, a los 60 años (la edad media de nuestra muestra), la diferencia con el sujeto normal es de  $0,17 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ . A los 80 años, tras 35 de evolución de la enfermedad, la diferencia aumenta a  $0,49 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ , diferencia en todo caso pequeña y difícil de detectar.



*Fig. 36: Evolución de F en un sujeto normal y en otro afecto de GAA*

Hemos encontrado una diferencia significativa de F entre ambos sexos en pacientes con GAA. Creemos que este hecho se debe a la disparidad de ambas muestras, tanto en edad (58,6 años para varones, 60,3 para mujeres), como en



PIO (18,9 mm Hg en varones, 20,3 en mujeres). Si corregimos el valor de F según la influencia de ambos parámetros, (ecuación 3), tenemos:

$$F = 2,05 + 0,086 \times (20,3 - 18,9) + 0,03 \times (60,3 - 58,6) = 2,31$$

Y entonces tenemos:

- Mujeres: 2,31  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$

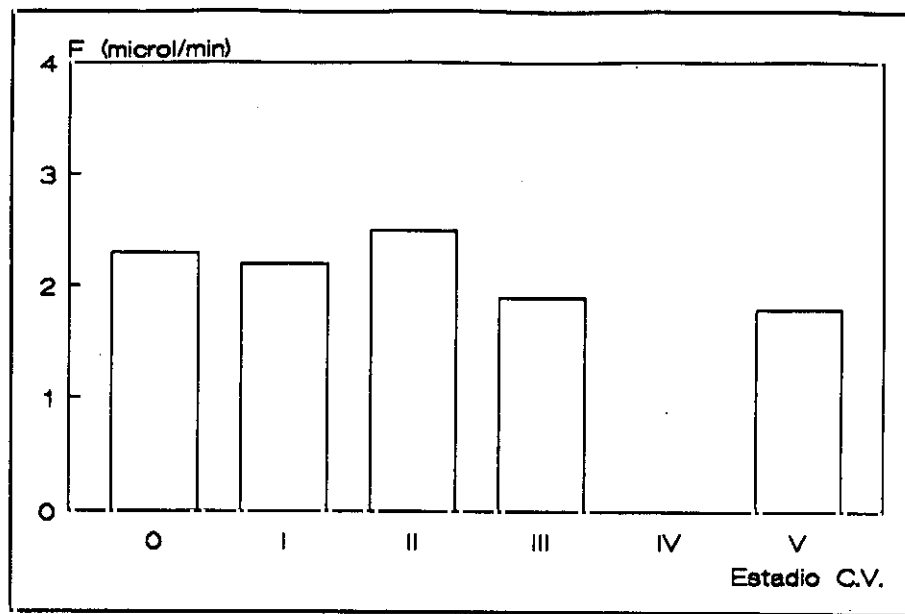
- Varones: 2,46  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$

Estos valores no muestran diferencias estadísticamente significativas.

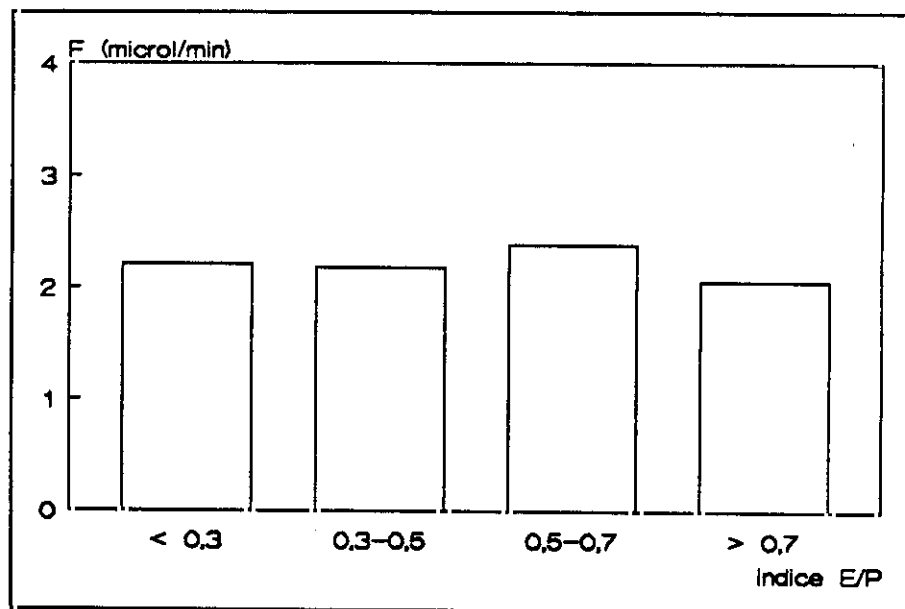
## **b) Correlación clínica.**

Si relacionamos el flujo del humor acuoso con los estadios evolutivos del campo visual (CV), observamos que F disminuye lentamente a medida que progresan las alteraciones del CV (Fig. 36).

Las variaciones no son estadísticamente significativas y pueden ser secundarias a las diferencias de edad o de PIO entre los grupos. Asimismo, el flujo en el grupo de pacientes hipertensos oculares que muestran un CV intacto no difiere estadísticamente del grupo de GAA (2,3 y 2,2  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  respectivamente).



*Fig. 36: Variación de F en relación con las alteraciones campimétricas.*



*Fig. 37: Variación de F en relación con el índice excavación/papila.*

Un hecho similar ocurre al relacionar el flujo con el índice excavación/papila (E/P). El valor de F desciende lentamente con la gravedad del daño papilar

(Fig.37), pero ambos valores muestran una mala correlación estadística. En este caso la dificultad de objetivar la medida exacta de E/P hace menos fiables los cálculos.

Estos resultados parecen indicar que las alteraciones dinámicas que se producen en el segmento anterior (F y PIO) tienen un reflejo sólo aproximado en el daño producido en segmento posterior a nivel de las fibras nerviosas. No obstante existe un problema metodológico importante. A nivel del segmento anterior, la PIO y el flujo del humor acuoso pueden ser calculados con un margen de error que, creemos, no es mayor de un 10-15 %. En cambio, la excavación papilar y los parámetros utilizados en el campo visual son aún más imprecisos como reflejo del daño producido en los axones de las células nerviosas ganglionares. Ambas pueden ser consideradas como pruebas tardías, que solo muestran hallazgos positivos cuando existe ya un grado considerable de deterioro neuronal.

Aún así existen buenas razones para pensar que esta disparidad tiene una base real. En efecto: sabemos que la PIO ejerce un efecto variable sobre la cabeza del nervio óptico en función de un número indeterminado de factores. Y muchos de ellos se encuentran fuera de la influencia de los parámetros de la dinámica del humor acuoso.

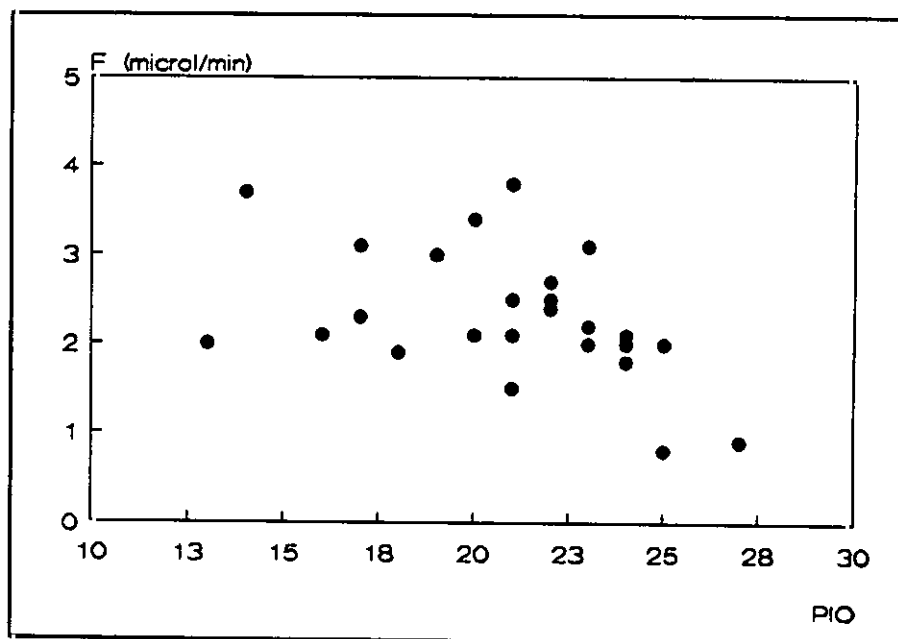
El valor de F no muestra relación estadística con los siguientes parámetros clínicos: agudeza visual, corrección refractiva esférica, diámetro pupilar, longitud axial del globo ocular y tensión arterial.

### ***3.- Relación de F y PIO. La pseudofacilidad.***

---

#### **a) Valores y técnicas de medida.**

Una relación inversa de la PIO y el flujo del humor acuoso fue observada en los primeros trabajos sobre tonografía y recibe el nombre de pseudofacilidad. El nombre se debe a que el aumento de PIO inducido por el tonómetro disminuye el valor de F y esto se objetiva como una falsa elevación de la facilidad de salida.



*Fig 38: Relación de F y PIO en en GAA.*

En nuestra muestra, existe una correlación negativa entre PIO y flujo del humor acuoso en sujetos con GAA, de tal forma que F desciende  $0,095 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  por cada mm Hg (con un error estadístico medio de  $\pm 0,04$ ) ( $r = - 0,41$ ,  $p < 0,05$ ) (Fig.38).

Se han utilizado diferentes técnicas para intentar medir la pseudofacilidad. Kupfer<sup>115</sup>, en 1968, utiliza la copa de succión para estimar el descenso de F secundario al incremento de la PIO (Ver Métodos de estudio del humor acuoso), pero el sistema tiene una utilidad práctica limitada. En 1956, Becker<sup>18</sup> compara los valores de F obtenidos con tonografía con los obtenidos mediante canulación directa del globo ocular. Así estima la pseudofacilidad en un 15-35 % del total de la facilidad de salida (unos  $0,06 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ )<sup>103</sup>. Este tipo de técnicas invasivas permiten también la introducción de marcadores, cuya desaparición en el tiempo bajo PIO diferentes proporcionan una estimación de la pseudofacilidad. Con esta técnica se han encontrado valores de unos  $0,02 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ .<sup>103</sup> La mayor dificultad de las técnicas invasivas es que tanto la anestesia general como la paracentesis, inherentes al método, modifican de forma amplia el parámetro a medir, la pseudofacilidad.

Yablonsky<sup>173</sup>, en 1985, emplea fluorofotometría y tonografía y afirma que la facilidad de salida medida por tonografía es una suma de la C real y la pseu-

dofacilidad. Si la C determinada por fluorofotometría se corresponde con la C real, entonces:

$$Cps = Cton - Cfl$$

Yablonsky utiliza el método en un grupo de pacientes afectos de GAA en tratamiento con timolol y acetazolamida. Encuentra que la pseudofacilidad es de 0,10  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ . En voluntarios sanos la cifra es aproximadamente igual. Pham-Duy<sup>145</sup>, en 1989, utiliza de nuevo este método con resultados contradictorios. La dificultad de este sistema teórico es la equiparación de los datos obtenidos con dos técnicas diferentes y en que cada una está sujeta a sus propias fuentes de error. En la práctica totalidad de las series consultadas, incluyendo nuestra propia muestra, el valor del flujo del humor acuoso hallado con fluorofotometría es mayor que el flujo determinado por tonografía (Tablas XIII y XIV). Eso significa que la C fluorofotométrica es también mayor que la C tonográfica y que por tanto la pseudofacilidad, según la fórmula expuesta, adoptaría valores negativos.

Las cifras de PIO en los pacientes con GAA de nuestra muestra varían desde 12 mm Hg (que corresponde a un caso de glaucoma de baja tensión) hasta

27 mm Hg. El tratamiento estadístico no nos permite inferir las variaciones del flujo del humor acuoso con PIO que estén fuera de ese intervalo.

En nuestra muestra no existe relación entre F y la PIO en población normal. El mismo resultado obtienen Brubaker<sup>40</sup> y Levene y Bloom<sup>35</sup>. Cabe preguntarse por qué esta correspondencia existe en en pacientes afectos de GAA y sin embargo no puede ser detectada cuando la PIO está en límites de normalidad. Una explicación es de índole metodológica. Se acepta que el valor de la PIO tomado mediante tonometría de aplanación puede variar  $\pm 2-3$  mm Hg con respecto a la PIO real. En nuestra muestra, la población normal tiene un rango de PIO comprendido entre 12 y 16 mm Hg. En este caso el error de medida cubre más de la mitad del intervalo de valores y semejante proporción invalida cualquier tratamiento estadístico empleado.

La correlación de F y PIO es peor cuanto más alejada se encuentre la determinación de la PIO del día de la prueba. Así hemos visto que  $r = - 0,5$  si la toma se realiza inmediatamente después de la fluorofotometría. Consignando la PIO de la última revisión efectuada (aproximadamente de dos a cuatro meses antes), esta correlación es de  $r = - 0,2$  y para la media de las PIO consignadas a lo largo de su historia clínica  $r = - 0,016$ . No guarda relación con la PIO máxima y mínima encontradas.



## **b) Secreción y ultrafiltración.**

El mecanismo por el cual un incremento de la PIO disminuye el valor del flujo del humor acuoso es desconocido. Caben dos hipótesis, que no son excluyentes:

- La PIO elevada modifica el gradiente de presiones entre los capilares, el estroma ciliar y la PIO. Esto supone un descenso de la ultrafiltración plasmática.

- La PIO forma parte de un mecanismo de feed-back biológico que es capaz de actuar sobre la bomba Na/K del epitelio ciliar, disminuyendo su actividad y la secreción del humor acuoso.

Según hemos visto en el apartado anterior, la variación media de F para un valor de la PIO comprendido entre 12 y 27 mm Hg (nuestro rango muestral), es de  $1,2 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ . (desde un valor de 3,1 en  $\text{PIO} = 12$  hasta 1,9 en  $\text{PIO} = 27$ ). Eso supone un descenso de un 38 % del total de F, que puede deberse a un descenso de la ultrafiltración, de la secreción o de ambas.

Existen varias razones que apoyan que la pseudofacilidad se realiza a expensas del componente de ultrafiltración plasmática. F y PIO se relacionan de

una forma lineal, lo que sugiere una acción debida a la modificación del gradiente hidrostático, como se refleja en las leyes de Poiseuille y de Goldmann. Los mecanismos biológicos de feed-back suelen tener unos patrones de respuesta que no son lineales. Tampoco se han encontrado receptores de presión en el cuerpo ciliar ni en ninguna otra zona del segmento anterior y la influencia del SNC y de otros factores metabólicos u hormonales no se ha demostrado que sea presión dependiente. Bill<sup>27</sup> y Kaufman<sup>102</sup>, entre otros, apoyan la hipótesis de que el descenso de F se debe al descenso de la ultrafiltración plasmática.

Existe un amplio debate sobre el papel de la ultrafiltración en la producción del humor acuoso, pero las pruebas en muchos casos son solo indirectas. Bill<sup>27</sup> encuentra en ojos de primates que mediante perfusión continua F disminuye muy moderadamente con el aumento de la PIO (unos  $0,02 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg.}$ ) Ya hemos visto que otros trabajos semejantes dan descensos mayores, de alrededor de  $0,06 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg.}$  (aproximadamente un 30 % en nuestro rango de PIO). Bill<sup>30</sup> señala también que la presión oncótica del tejido intersticial de los procesos ciliares es de unos 14 mm Hg. Para que exista un flujo pasivo desde los capilares ciliares hacia cámara posterior, la presión hidrostática de estos debe ser mayor que la PIO en al menos 14 mm Hg. Basándose en estos datos Bill supone que la ultrafiltración no supone más de un 10-20 % del total de F. Esta hipótesis es apoyada por autores como Kaufman<sup>102</sup> o Yablonsky<sup>175</sup>. Otros auto-

res, basados en valores más elevados obtenidos con técnicas invasivas, creen que la ultrafiltración es responsable de hasta el 70 % de la formación del humor acuoso. Es el caso de Weinbaum o Green y Pedersen<sup>83</sup>.

Sin embargo, si suponemos que todo el descenso de F en nuestra muestra es debido a un descenso de la ultrafiltración plasmática, esta debe ser alrededor de un 40 % del total. Una serie de hechos apoyan esta mayor participación de la ultrafiltración plasmática.

Como hemos explicado, la técnica de perfusión continua de globos oculares hace variar enormemente la fisiología ocular y no es un buen instrumento para medir pequeñas modificaciones de F. Lo mismo ocurre con los métodos que utilizan isótopos radiactivos. Pese a ello, el valor hallado para la pseudofacilidad por otros autores también es mayor que el consignado en los trabajos de Bill.

Los fármacos que inhiben la ATPasa Na/K, tales como la ouabaina, disminuyen el gradiente eléctrico plasma/acuoso hasta un valor casi igual a cero, lo que supone la práctica desaparición del mecanismo de secreción activa (Ver Fig. 4). Sin embargo solo disminuyen el valor de F en torno a un 40 %<sup>17</sup>. Inhibidores del AMPc intracelular, como la toxina colérica o el forskolin, lo hacen hasta casi un 50 % y los inhibidores de la anhidrasa carbónica oscilan del 50 al 55 %. En cambio la ligadura de la arteria carótida provoca una disminu-

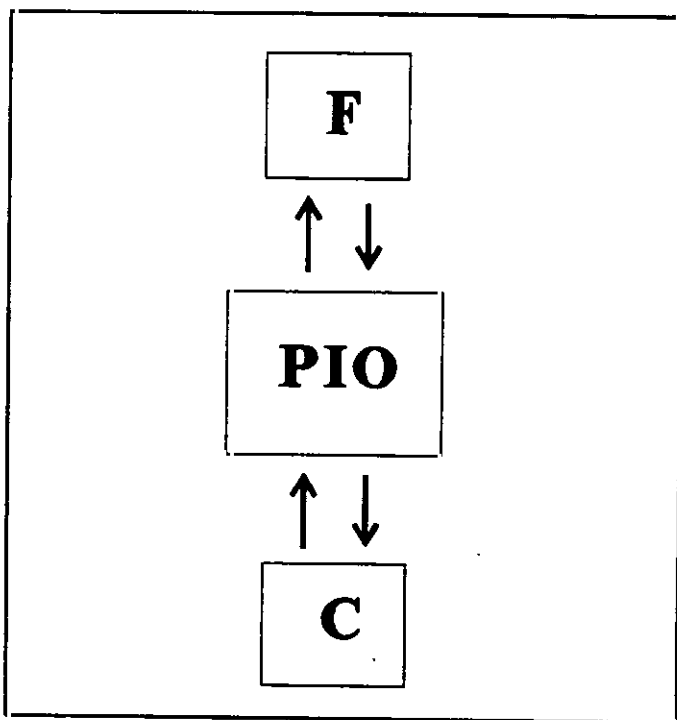
ción de de F alrededor de un 40 % , posiblemente por una supresión del mecanismo de ultrafiltración plasmática<sup>28,161</sup>.

La ultrafiltración es mayor en los casos de inflamación y ruptura de la barrera hematoacuosa, como ocurre en las iridociclitis o agresiones como el láser o la cirugía. En pacientes pseudofacos, el valor de F encontrado por nosotros es más elevado que en población normal (aproximadamente  $0,8 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ )<sup>22</sup>, posiblemente debido al incremento de la ultrafiltración plasmática, secundario a una ruptura de la barrera hematoacuosa tras el acto quirúrgico.

## 4.- Mecanismos de control en la dinámica del humor acuoso.

---

El descenso de F inducido por un aumento de la PIO supone de hecho un mecanismo de regulación tendente a amortiguar los incrementos de PIO producidos por alteraciones en las vías de salida. La dinámica del humor acuoso puede ser considerada de acuerdo con el esquema de la Fig. 40.



*Fig. 40: Relación de F, PIO y C. Las variaciones del flujo y de la facilidad de salida modifican la PIO de acuerdo con la ley de Goldmann. Pero a la vez los cambios de la PIO influyen sobre el flujo de manera inversamente proporcional, lo que recibe el nombre de pseudofacilidad.*

La relación del flujo del humor acuoso y de la facilidad de salida sobre la PIO se expresa en la ley de Goldmann. Es decir:

$$F = C \times (PIO - Pu)$$

La modificación de F o C hace variar inmediatamente la PIO. Además hemos visto en el apartado anterior como la PIO afecta también a F, posiblemente mediante una disminución de la ultrafiltración plasmática. También las alteraciones de la PIO influyen en el valor de C. (Por mero sentido físico, a mayor presión, una misma sección transversal ofrece más resistencia, según se expresa en la ley de Poiseuille).

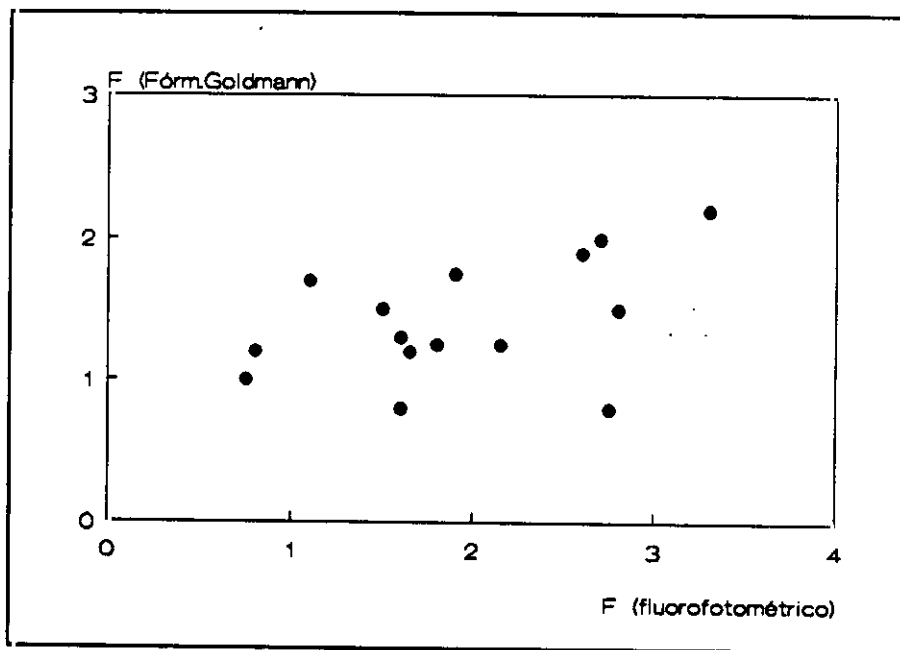
C y F no muestran entre sí correlación estadística. Eso supone que no parece existir una regulación directa que actúe sobre F a partir de las modificaciones de C o viceversa. Ambos parámetros se interrelacionan a través de las modificaciones en la PIO.

La fórmula de Goldmann, obtenida a partir de la ley de Poiseuille, se refiere al comportamiento de un fluido que atraviesa un sistema rígido que ofrece resistencia. Esto no es por completo aplicable al ojo, ya que el trabeculum no puede ser considerado un sistema rígido. Sin embargo, para las cifras habituales de PIO, la fórmula constituye una buena aproximación.

Para comprobar que esto es cierto, así como para verificar los sistemas de medida utilizados, hallamos los valores de F (mediante fluorofotometría), de C (mediante tonografía) y de la PIO (mediante tonometría de aplanación). Las medidas fueron realizadas sucesivamente en cada paciente en un plazo de tres horas. Tenemos así que:

$$F = C \text{ (tonografía)} \times (PIO - 9)$$

(Damos a Pu un valor constante de 9 mm Hg.).



*Fig. 41: Valores de F obtenidos mediante la fórmula de Goldmann y por Fluorofotometría.*

Comparamos F' con el valor de F obtenido mediante fluorofotometría. El resultado se puede observar en la Fig. 41. Observamos que existe una tendencia

lineal, como la señalada por la fórmula, pero de significación estadística discreta ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,1$ ).

Creemos que esta dispersión de los valores es debida a los errores de medida, que se amplifican al utilizar tres técnicas diferentes. En este sentido la prueba tonográfica tiene menor precisión que la fluorofotometría.

El sistema homeostático dependiente de una variación de  $F$  actúa en todas las circunstancias en que  $C$  o la PIO varíen. Si  $C$  disminuye, como ocurre en los diversos tipos de glaucoma, la PIO aumenta y  $F$  disminuye proporcionalmente a este aumento de la PIO. El descenso de  $F$  baja de nuevo la PIO, aunque no llega a compensar por entero la subida anterior. Este sistema solo amortigua parcialmente los efectos del aumento de la resistencia trabecular y según la resistencia va aumentando,  $F$  disminuye su valor de una forma que cada vez compensa peor el aumento y existe un límite más allá del cual no puede disminuir más.

Hagamos una suposición teórica:

Tenemos el caso de un sujeto que tiene una PIO de 16 mm Hg. Su valor de la facilidad de salida es de  $C = 0,3 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  y tiene un flujo de  $F = 2,2$



$\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  (valores típicos de una persona de unos 50 años). Un súbito incremento en la resistencia de sus vías de salida lleva a C a descender de 0,3 a 0,2.

Si aplicamos la fórmula de Goldmann, el nuevo valor estimado de la PIO será de:

$$PIO = \frac{2,2}{0,2} + 9 = 20 \text{ mm Hg}$$

La PIO se ha incrementado  $20 - 16 = 4$  mm Hg. Esto, de acuerdo con la pseudofacilidad producirá una disminución de F. La media de esta disminución nos la proporciona la ecuación (2):

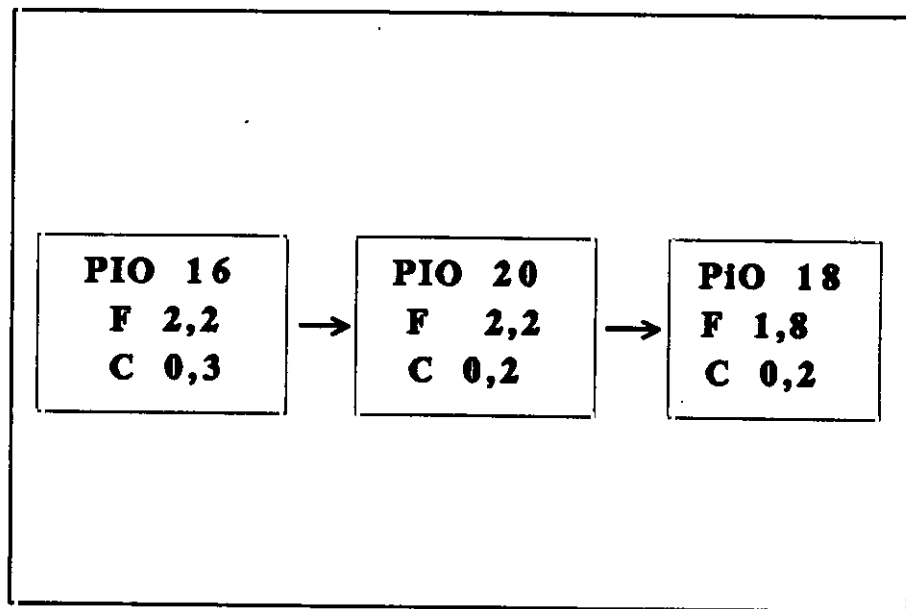
$$F = 2,2 - (4 \times 0,08) = 1,88$$

Y esto, de nuevo por la fórmula de Goldmann, producirá un efecto estimado sobre la PIO:

$$PIO = \frac{1,88}{0,2} + 9 = 18 \text{ mm Hg}$$

Es decir, la PIO, que había subido a 20 mm Hg, bajó a 18 por este mecanismo homeostático. La disminución se realiza a expensas de un descenso del flujo del humor acuoso de 2,2 a 1,88  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  (Fig. 42).

Este ejemplo teórico no implica un cumplimiento estricto de las ecuaciones empleadas. La ley de Goldmann es una aproximación de la ley física de Poiseuille a la dinámica del globo ocular y no sabemos en que medida es exacta. La ecuación (2), que relaciona el flujo en función de la PIO (y no al revés) es una correlación estadística y los valores que se manejan son medias numéricas, por lo que su aplicación a casos particulares está sujeta a error. Sin embargo ambas fórmulas nos proporcionan una estimación numérica de las relaciones de estos parámetros entre sí.



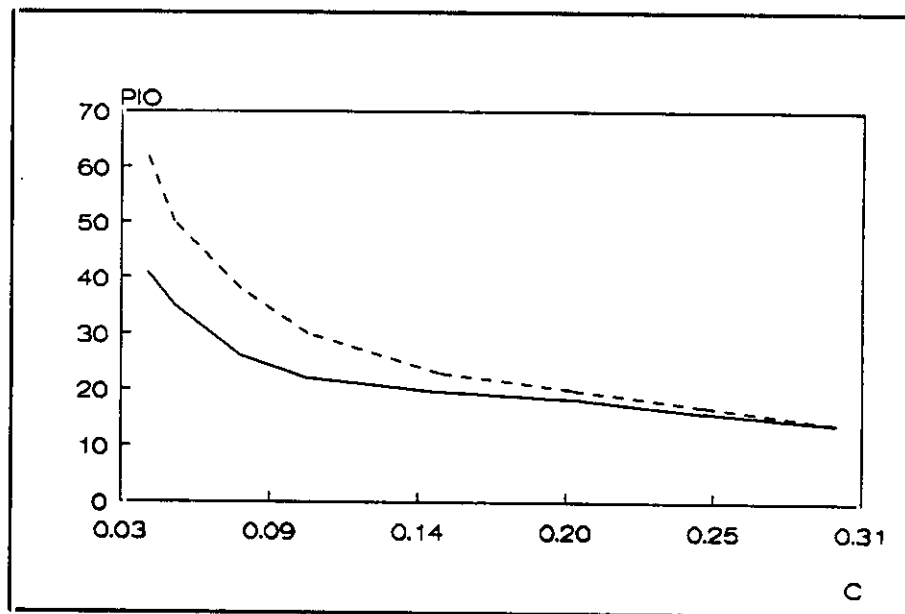
*Fig. 42: Ejemplo de homeostasis dependiente del descenso de F. Cuando C baja, la PIO se eleva y F desciende. Esto hace disminuir en parte el valor de la PIO. Las cifras son valores medios estadísticos y no cantidades absolutas.*

Siguiendo con nuestro ejemplo, podemos calcular ahora que ocurre cuando C va disminuyendo en este sujeto de forma progresiva. La Fig.43, muestra dos curvas diferentes, según la fórmula de Goldmann:

1.- F es constante.

2.- F disminuye en función de la PIO.

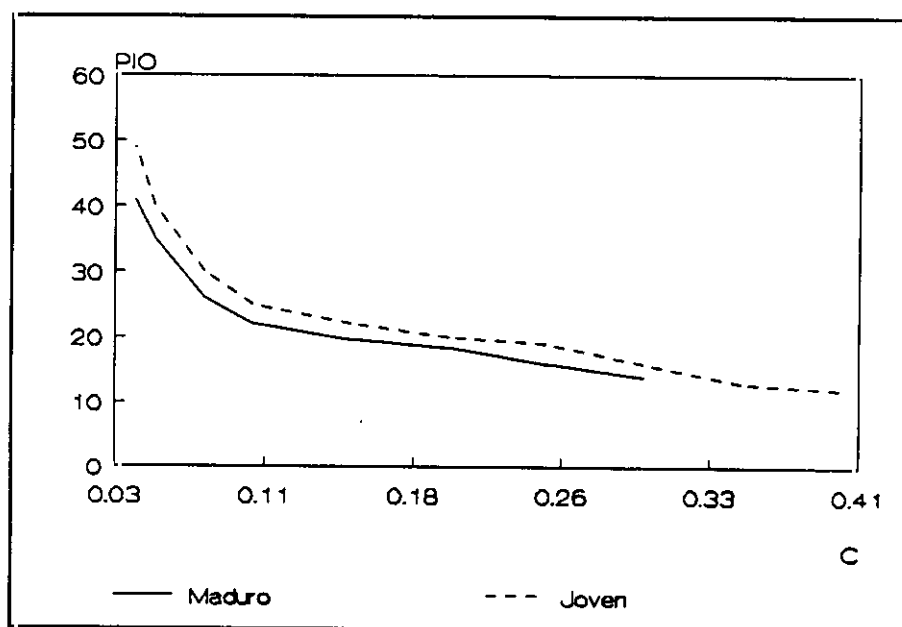
En un paciente afecto de GAA (zona izquierda de la curva, con C bajo), pequeñas modificaciones de C aumentan notablemente la PIO. El flujo es bajo y cuando F no es capaz de disminuir más, pequeños descensos de C producen grandes aumentos de la PIO.



*Fig. 43: Relación de C y PIO.*

Existe una curva diferente para cada grupo de valores iniciales de F, C y PIO. Una persona joven tiene valores de F y de C más elevados y una PIO por lo general menor. Sin embargo, para un mismo valor de C, la PIO será mayor en el joven que en el anciano, debido a un valor de F también mayor. Como ya

señalábamos, la hiposecreción que acontece con la edad es un factor protector para el incremento de la PIO secundario a un aumento de la resistencia de las vías de salida (Fig. 44).



*Fig. 44: Curvas de C y PIO en un sujeto joven y uno maduro. La PIO, en un mismo valor de C, es mayor en el joven, debido a un valor de F mayor. Si C es bajo (como en el GAA), pequeños descensos de C aumentan mucho la PIO.*

## **Factores implicados en el control de la dinámica del humor acuoso.**

La dinámica del humor acuoso no se basa tan solo en un juego de presiones, sino que se ve influido por un número indeterminado de factores. El papel que estos factores ejercen en su regulación es desconocido.

El sistema nervioso autónomo puede modificar el flujo del humor acuoso actuando directamente sobre el componente secretor o indirectamente a través

de la ultrafiltración plasmática, mediante variaciones en el tono vascular. También actúa sobre la facilidad de salida. No existe ninguna prueba de que la acción del SNA sea del tipo presión-dependiente (al menos en los niveles normales de PIO). Es posible que el SNA sea el encargado de mantener un nivel de flujo aceptable y controlar el equilibrio a largo plazo. Parece ser también responsable de las variaciones horarias<sup>102</sup>. Los pacientes con síndrome de Horner unilateral muestran un F y una PIO normales y no tienen mayor incidencia de GAA<sup>172</sup>, lo que parece indicar que no es necesario un sistema adrenérgico intacto para mantener una correcta dinámica del humor acuoso. Posiblemente futuras investigaciones aclaren el papel exacto del SNA en la fisiología del humor acuoso.

Otros mecanismos, de tipo metabólico u hormonal tienen una función aún menos conocida.

Existe una prueba indirecta de un control superior de la dinámica del humor acuoso, que es la correspondencia entre ambos ojos. En nuestra muestra todas las poblaciones (normales, GAA sin tratamiento, GAA con tratamiento farmacológico) muestran una correlación altamente positiva en el valor del flujo del humor acuoso entre ambos ojos (Ver Tabla V). Como en ocasiones las

condiciones oculares eran muy diferentes es preciso un tipo de control no local para explicar esa uniformidad.

## ***5.- Dinámica del humor acuoso y fármacos antiglaucomatosos.***

---

### **a) Maleato de timolol.**

El valor medio obtenido en nuestra muestra en pacientes tratados con timolol es de:

$$F = 1,56 \pm 0,63 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

El valor de C es de:

$$C = 0,105 \pm 0,05 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg.}$$

Ambos parámetros siguen una distribución normal.

Estos valores no son comparables a los encontrados en nuestra muestra de pacientes con GAA que no habían recibido tratamiento, puesto que la diferencia de edades y de PIO de ambas muestras es estadísticamente significativa . Para

hacer comparables ambas muestras, utilizamos las ecuaciones (4) y (5). Obtenemos así los valores de F y C equivalentes a una población glaucomatosa de 68 años y con una PIO de 21 mm Hg (valores medios correspondientes a la muestra de pacientes tratados con timolol). Así:

$$F = 5,88 - (0,08 \times 21,2) - (0,03 \times 68,3) = 2,15 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

Y el descenso de F es:

$$F = 2,15 - 1,56 = 0,59 \mu\text{l}/\text{min}^{-1} \text{ (28 \%)}$$

(Existe una diferencia significativa para  $p < 0,001$ )

Además:

$$C = 0,53 - (0,01027 \times 21,2) - (0,00305 \times 68,3) = 0,104 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$$

No hay diferencias significativas en el valor de C (0,105 por 0,104)

Estas cifras son concordantes con las ofrecidas por otros autores. Los estudios tonográficos<sup>130,178</sup> y fluorofotométricos (Tabla XVII) realizados en humanos indican que el timolol disminuye la PIO al reducir la producción de humor acuoso. La mayor parte de los estudios tonográficos no encuentran varia-



ción en la facilidad de salida, si bien algunos sugieren una leve mejoría, que no es significativa<sup>130</sup>. La cuantía del descenso de F varía según autores. En los estudios fluorofotométricos la disminución oscila entre un 40 - 50 % tras la inmediata administración del colirio<sup>49,60,155,177</sup> (Tabla XVI).

Autor	Descenso F ( $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$ )	%
Yablonsky (1978)	De 2,5 a 1,3	47
Coakes y Brubaker (1979)	De 2,6 a 1,7	34
Dailey (1982)	De 2,5 a 1,4	44
Schenker y Yablonsky (1981)	De 2,1 a 1,1	50
Coulangeon (1987)	De 2,9 a 1,6	43

*Tabla XVI: Disminución inmediata del flujo del humor acuoso tras la administración de timolol según diversos autores.*

Vemos que existe una diferencia porcentual entre el descenso del flujo que se produce de manera inmediata tras una única administración del colirio y el efecto de una aplicación prolongada, como ocurre en nuestra muestra. Existe asimismo evidencia de que el efecto hipotensor inmediato producido por el timolol desaparece en parte durante los primeros días de tratamiento, hasta alcanzar un valor intermedio estable. Boger<sup>37</sup> denomina a este fenómeno desensibilización precoz y posiblemente depende de una subida progresiva del flujo del humor acuoso.

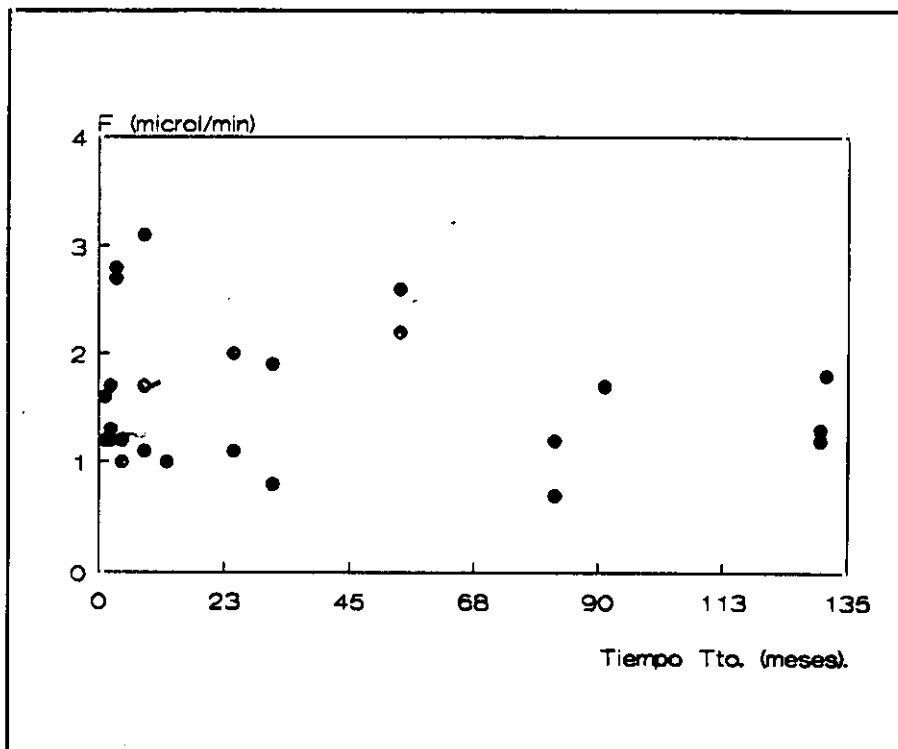
Existen pruebas, tanto clínicas como fluorofotométricas, de la existencia de este hecho. Krupin<sup>114</sup> demostró que la PIO tomada tras la instilación del colirio por primera vez es más alta y muestra una mala correlación con la obtenida 3 ó 4 semanas más tarde. Brubaker<sup>46</sup> demuestra que el flujo del humor acuoso es menor en la primera semana de tratamiento que un año después.

No se conoce el mecanismo íntimo de este fenómeno. Se ha demostrado que el número de receptores beta del epitelio ciliar aumenta durante los primeros días de tratamiento con timolol, pero no existe evidencia de que la acción farmacológica del maleato de timolol sea debida a un antagonismo de los receptores beta.

El tiempo de duración del tratamiento farmacológico no se relaciona en nuestra muestra con el valor del flujo del humor acuoso (Fig. 45). Así no se observan diferencias estadísticamente significativas en el valor de F entre aquellos individuos con más de tres años de tratamiento ( $F = 1,59 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ ) y los que han tenido un tratamiento corto, de menos de seis meses ( $F = 1,55 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ ). Es decir, que el valor de F se mantiene estable en el tiempo.

No hemos encontrado referencias en la literatura que apoyen este hecho. Es bien conocido que si bien el timolol mantiene un cierto efecto hipotensor a lo largo del tiempo, en un número importante de casos la respuesta disminuye con la administración crónica. Boger<sup>37</sup> denomina a este hecho desensibilización

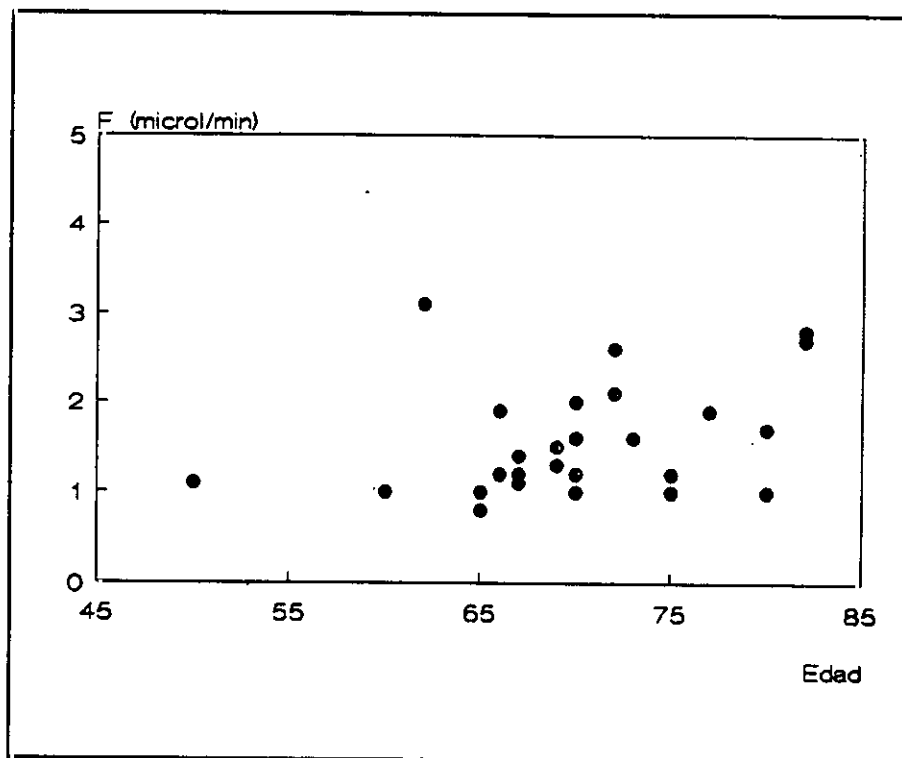
tardía y admite dos posibles explicaciones. Una implica un efecto menor del timolol a largo plazo con un aumento progresivo de F, es decir, un fenómeno de taquifilaxia. La otra se debe a un aumento de la PIO secundario al progreso de la enfermedad. Esta última opción es concordante con nuestros resultados.



*Fig.45: Relación de F y tiempo de tratamiento con timolol. No existe relación significativa.*

Existe una correlación entre F y la edad del individuo tratado con timolol (Fig. 46), de tal forma que F aumenta  $0,0227 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{año}$  ( $\pm 0,01$ ). Si comparamos estos valores con los valores medios de pacientes glaucomatosos sin tratamiento, vemos que el descenso medio del flujo del humor acuoso producido

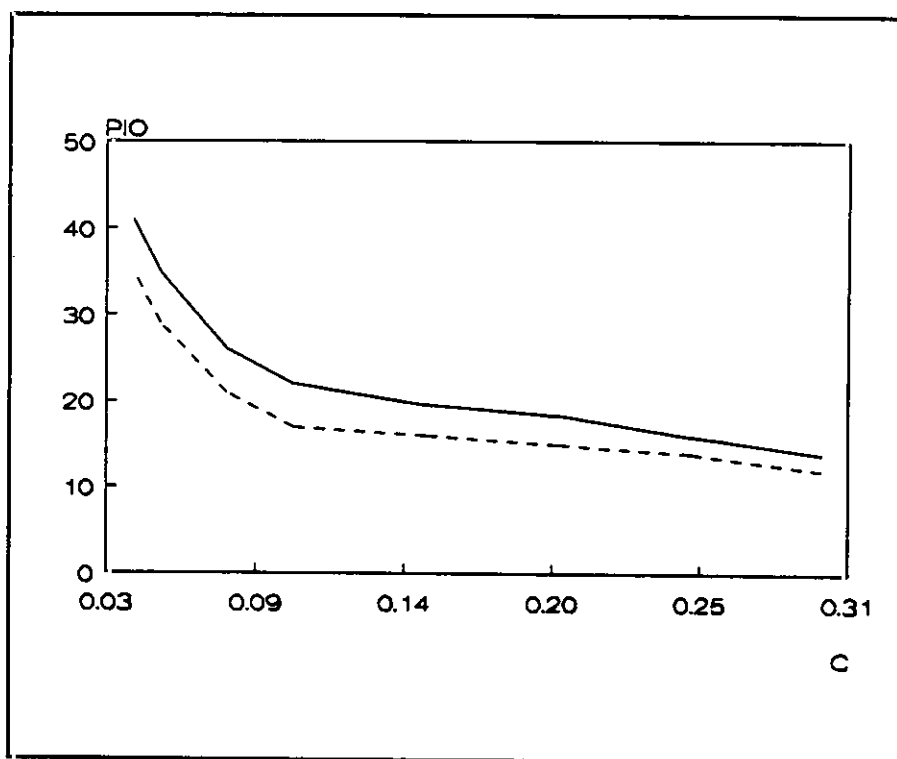
por el timolol es más acusado en los pacientes más jóvenes. Este descenso se reduce progresivamente con la edad.



*Fig. 46: Relación de F y edad en el tratamiento con timolol.*

El alto nivel de F en el paciente joven permite una mayor eficacia hipotensora del timolol, secundaria a una disminución de la secreción del humor acuoso. Desafortunadamente, el paciente joven tiene también un tiempo potencial de evolución considerablemente más largo que el paciente anciano y el grado de progresión de la enfermedad es mayor.

F y PIO no se correlacionan en el paciente tratado con timolol. Esto podría significar la eliminación del mecanismo homeostático que hemos descrito en el apartado anterior. El progreso de la enfermedad y el sucesivo aumento de la PIO no se verá contrarrestado con una nueva disminución de F. En la Fig. 47 se muestran las curvas de evolución de un paciente afecto de GAA sin tratamiento y tratado con timolol.



*Fig. 47: Curvas de evolución del GAA con y sin timolol.*

## **b) Combinaciones de fármacos.**

### **Timolol y pilocarpina.**

La pilocarpina disminuye la PIO aumentando la facilidad de salida del humor acuoso mediante la contracción del músculo ciliar y la tracción que este ejerce sobre el espolón escleral<sup>34,73</sup>. Por este mecanismo reduce también la vía uveoescleral. Es controvertido el posible efecto que ejerce sobre la secreción del humor acuoso. Se han publicado artículos que confirman disminuciones o incrementos en el valor de F con el empleo de pilocarpina<sup>34,73,136</sup>.

Su efecto combinado con el timolol produce una disminución de la PIO mayor que ambas por separado, pero menor que la suma de sus acciones. No hemos encontrado referencias en la literatura que estudien el efecto conjunto de ambos fármacos en la dinámica del humor acuoso.

Los valores de F y C obtenidos en pacientes en tratamiento con timolol y pilocarpina (en un total de 10 ojos) son los siguientes:

$$F = 2,04 \pm 1,02 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

$$C = 0,131 \pm 0,04 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg.}$$

En este caso existen múltiples interacciones teóricas: el flujo del humor acuoso tiende a disminuir por la acción del timolol, pero aumenta de forma refleja por la acción facilitadora de la pilocarpina sobre la facilidad de salida y la consiguiente disminución de la PIO. La facilidad de salida aumenta por la acción de la pilocarpina y se mantiene inalterada con el timolol.

No hay diferencias estadísticamente significativas en la edad, nivel de PIO y tiempo de evolución del proceso glaucomatoso entre los pacientes tratados solo con timolol y aquellos en tratamiento con timolol y pilocarpina, por lo que los resultados son comparables entre sí.

El valor de F en el grupo tratado con timolol y pilocarpina muestra un aumento  $2,04 - 1,56 = 0,48 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$  con respecto a los pacientes tratados solo con timolol. Sin embargo las fluctuaciones son mucho mayores ( $\sigma = 1,02$  por  $\sigma = 0,63$  para timolol). Esto se debe a la acción doble y contrapuesta que sobre el valor de F tienen el timolol y la pilocarpina, esta última por mecanismo reflejo. Debido a esta dispersión y a lo pequeño de la muestra, ambos valores no muestran diferencias estadísticamente significativas.

El valor de C en pacientes tratados solo con timolol es de  $0,10 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$  y de  $0,13 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$  en aquellos con tratamiento con timolol y

pilocarpina. La diferencia no es estadísticamente significativa. En este caso, en el que actúa solamente un fármaco, la dispersión es parecida ( $\sigma=0,04$ ,  $\sigma=0,05$ ).

Pese a la no significación estadística, (debido a una muestra pequeña, de  $n = 10$ ), la tendencia mostrada apoya la concepción clásica: ambos fármacos son sinérgicos y actúan a diferentes niveles.

### **Timolol y dipivanilepinefrina.**

Como ya hemos referido, la epinefrina y su análogo, la dipivanilepinefrina, tienen una acción compleja a diferentes niveles. Su efecto fundamental parece ejercerse a través de un aumento de la facilidad de salida y un descenso moderado de  $F^{130}$ .

Los valores obtenidos (para una muestra de 10 ojos), son los siguientes:

$$F = 1,61 \pm 0,6 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$$

$$C = 0,075 \pm 0,04 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$$

No hay diferencias estadísticamente significativas en el flujo del humor acuoso con los pacientes tratados solo con timolol (1,56 por 1,61). Estos datos son concordantes con los obtenidos por Higgins<sup>45</sup> y Schenker<sup>155</sup>, obtenidos



mediante fluorofotometría (obtienen un descenso de F con la asociación de ambos fármacos semejante al encontrado solo con timolol).

Eso significa que el potencial efecto de inhibición del flujo del humor acuoso que tiene la dipivanilepinefrina no se suma al del timolol. Por otro lado, tampoco tiene un efecto semejante al de la pilocarpina, que incrementa el valor de F por acción refleja.

La facilidad de salida tiene un valor anormalmente bajo, lo cual resulta paradójico en un fármaco que teóricamente actúa mejorando este parámetro. La diferencia, de nuevo, no es estadísticamente significativa, debido al pequeño número de casos.<sup>1</sup>

La tendencia, aún sin corroboración estadística, no parece indicar que la asociación timolol-dipivanilepinefrina mejore los parámetros dinámicos de los pacientes tratados solo con timolol. Existen más razones que justifican esta apreciación:

1.- Farmacológicas: La dipivenanilepinefrina es un agonista adrenérgico de todos los subtipos de receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Su acción fundamental parece ser

---

(1) Existen en la muestra tres valores atípicos de C = 0,001, C = 0,004 y C = 0,004, que son tres de los cuatro valores más bajos obtenidos en el cómputo total de los valores tonográficos. La historia clínica corresponde a dos personas, con PIO de 21, 20 y 18 mm Hg y que no mostraban ningún rasgo diferencial aparente.

mediada por receptores  $\beta$  trabeculares y del epitelio ciliar. La adición de un fármaco beta-bloqueante disminuiría o haría desaparecer dichos efectos.

2.- Clínicas: La combinación de los dos fármacos consigue un efecto hipotensor igual e incluso inferior (1-3 mm Hg) a la que se obtiene solo con el maleato de timolol<sup>106,113</sup>. Además las diferencias individuales son muy grandes y la eficacia a largo plazo es inconstante<sup>75</sup>.

## ***6.- Endotelio y Glaucoma.***

---

El protocolo de Yablonsky nos proporciona, además del flujo del humor acuoso, el coeficiente de permeabilidad endotelial (Kc.ca) (Ecuación 25, Pag. 110). Su valor está en relación directa con la integridad del endotelio corneal; cuanto mayor es Kc.ca, más defectuoso es el endotelio.

El valor de Kc.ca para población normal es de:

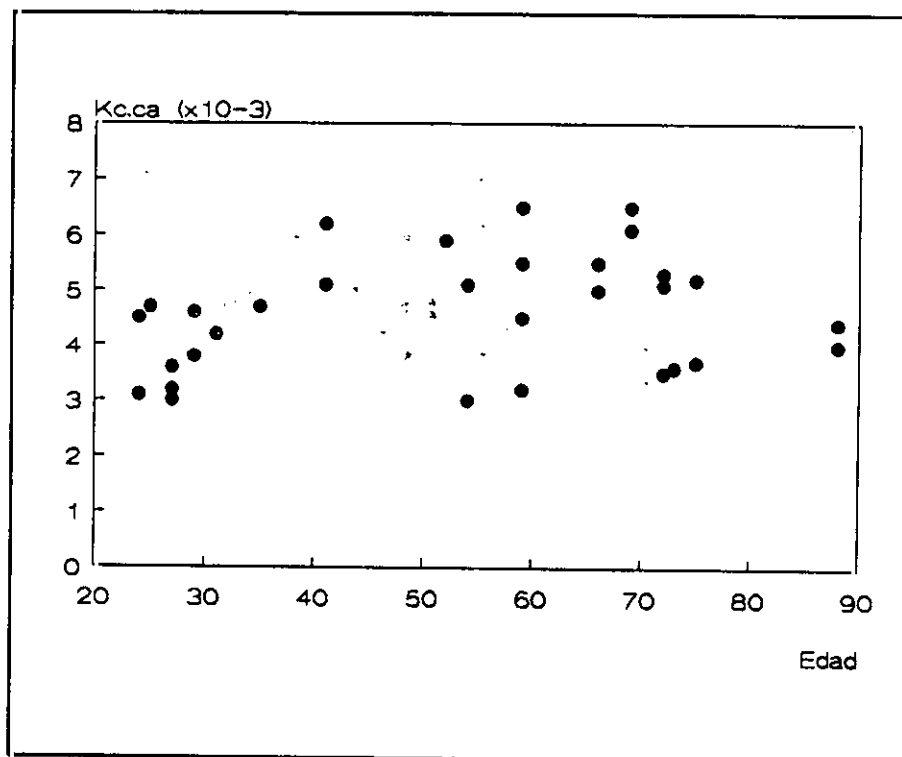
$$Kc.ca = 4,51 \pm 1,2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$$

Existe un aumento de Kc.ca con la edad, pero que no se ajusta a ningún patrón debido a la dispersión de los valores (Fig. 48). Existe una diferencia estadísticamente significativa entre individuos menores de 40 años ( $4,02 \times 10^{-3}$ ) y mayores de 40 años ( $4,94 \times 10^{-3}$ ) ( $p < 0,05$ ).

El valor de Kc.ca para GAA es de :

$$Kc.ca = 4,92 \pm 1,7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$$

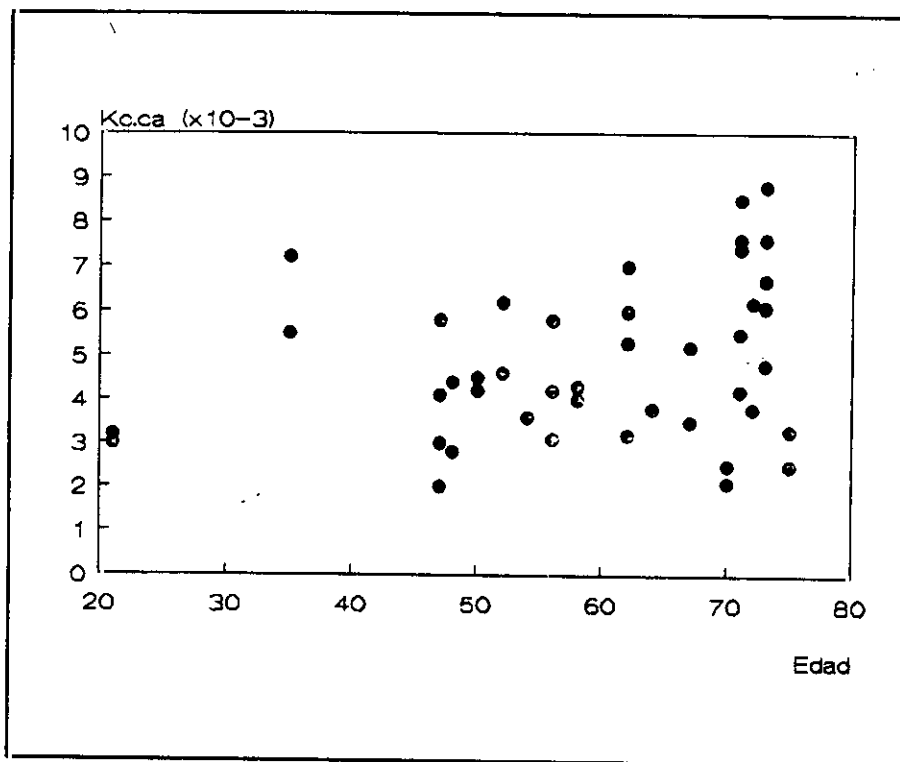
Aunque el valor es mayor, no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a la población normal. Existe también un aumento de  $Kc.ca$  con la edad, que tampoco sigue un modelo lineal. Existe una diferencia significativa entre menores de 60 años ( $0,43 \times 10^{-3}$ ) y mayores de 60 ( $0,52 \times 10^{-3}$ ).



*Fig. 48. Relación del coeficiente de permeabilidad endotelial ( $Kc.ca$ ) y la edad en población normal. Un valor de  $Kc.ca$  más alto implica mayor daño endotelial.*

$Kc.ca$  no se correlaciona con ningún parámetro clínico del GAA. Se han descrito, mediante microsporía especular y contaje endotelial, alteraciones en individuos que mostraban gran excavación papilar<sup>72</sup>, hallazgo que no hemos encontrado con este método. Otras anomalías descritas en el contaje endote-

lial corresponden a pacientes que no se han incluido en nuestro estudio: sujetos que han padecido ataques de glaucoma agudo, glaucomas asociados a síndromes iridocorneales y en aquellos casos que han sido sometidos a cirugía.



*Fig. 49: Relación del coeficiente de permeabilidad endotelial (Kc.ca) en población afectada de GAA.*

## **VI. Conclusiones.**

---

1. El flujo del humor acuoso en población normal se encuentra entre 1,15 y 3,15  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ , con un valor medio de 2,14  $\mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ .
2. El valor del flujo del humor acuoso en población normal disminuye linealmente con la edad.
3. El flujo del humor acuoso en pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto no muestra diferencias estadísticamente significativas con la población normal.
4. El valor del flujo del humor acuoso en pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto decrece con la edad en mayor proporción que en la población normal.
5. El flujo del humor acuoso en pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto disminuye linealmente con el aumento de la PIO (pseudofacilidad).
6. El flujo del humor acuoso en pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto no muestra relación estadística con la evolución del campo visual ni con el índice excavación/papila.

7. El flujo del humor acuoso en pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto que están siendo tratados con maleato de timolol es significativamente menor que el de pacientes con glaucoma de ángulo abierto que no reciben tratamiento. El valor de la facilidad de salida, obtenido por tonografía, es semejante en ambos grupos.
  
8. El flujo del humor acuoso en pacientes con glaucoma de ángulo abierto tratados con maleato de timolol no se relaciona con la duración del tratamiento.
  
9. El flujo del humor acuoso en pacientes con glaucoma de ángulo abierto tratados con maleato de timolol es menor en jóvenes y aumenta con la edad.



## **Bibliografía.**

---

- (1) ADLER, FH: Is the aqueous humor a dialysate? Arch. Ophthalmol. 10;11, 1933.
- (2) ALISEDA PEREZ DE MADRID, D, FERNANDEZ VILA, PC, BENEYTO MARTIN, P, GARCIA SANCHEZ, J: Fluorofotometría de segmento anterior II. Estudio del efecto inmediato de la trabeculoplastia láser. Arch. Soc. Esp. Oft. Invest, 2;123.
- (3) ALVARADO, J, MURPHY, C, JUSTER, R: Trabecular meshwork cellularity in POAG and non-glaucomatous normals. Ophthalmology, 91;564, 1984.
- (4) AMSLER, M. VERREY, F, HUBER, A: L'humeur aqueuse et ses fonctions. Rapport. Soc. Fr. Ophthalmol., 1955.
- (5) ANSEMI, P, BRON, AJ, MAURICE, DM: Action of drugs on the aqueous flow in man measured by fluorophotometry. Exp. Eye Res. 7;487, 1968.
- (6) ARAIE, M, SAWA, M, NAGATAKI, S, MISHIMA, S: Aqueous humor dynamics in man as studied by oral fluorescein. Jpn. J. Ophthalmol. 24;346, 1980.
- (7) ARAIE, M, TAKASE, M: Effects of adrenergic agonists and adrenergic blocking agent on human aqueous humor dynamics. Acta. Soc. Ophthalmol. Jap. 84;1436. 1980.

- (8) ARAIE, M, TAKASE, M: Effects of various drugs on aqueous humor dynamics in man. *Jpn. J. Ophthalmol.* 25;91, 1981.
- (9) ARAIE, M, TAKASE, M: Effects of S 596 carteolol, a new beta-adrenergic blockers, and flubiprofen on the human eye: a fluorophotometric study. *Graeffe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 222;259, 1985.
- (10) ARAIE, M, YAMAMOTO, T, SHIRATO, S, KITAZAWA, Y: Effects of laser trabeculoplasty on the human aqueous humor dynamics: a fluorophotometric study. *Ann. Ophthalmol.* 16; 541, 1984.
- (11) BARANY, EH: A mathematical formulation of dependent of secretion, ultrafiltration, bulk outflow and osmotic reabsorption fluid. *Invest. Ophthalmol.* 2;584, 1963.
- (12) BARANY, EH: The immediate effect on outflow resistance of intravenous pilocarpine in the vervet monkey *Cercopithecus ethiops*. *Invest. Ophthalmol.* 6;373, 1967.
- (13) BARANY, E, KINSEY, VE: The rate of flow of aqueous humor. 1. The rate of disappearance of para-aminohippuric acid, radioactive Rayopake and radioactive Diodrast from the aqueous humor of rabbits. *Am. J. Ophthalmol.* 32;177, 1949.

- (14) BARANY, E, SCOTCHBROOK, S: Influence of testicular hyaluronidase on the resistance to flow through the angle of the anterior chamber. *Acta. Physiol. Scand.* 30;240, 1954.
- (15) BARSAM, PC: Comparison of the effect of pilocarpine and echothiophate on intraocular pressure and outflow facility. *Am. J. Ophthalmol.*, 73;742, 1972.
- (16) BARTELS, SP, NEUFELD, AH: Mechanisms of topical drugs used in the control of open angle glaucoma: clinical pharmacology of the anterior segment. En *International ophthalmology clinics*, Little, Brown, Boston, 1980.
- (17) BARTELS, SP: Aqueous humor formation: fluid production by a sodium pump. En *The Glaucomas*, Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (18) BECKER, B, CONSTANT, MS: The facility of aqueous outflow: A comparison of tonography and perfusion measurements in vivo and in vitro. *Arch. Ophthalmol.* 55;305, 1956.
- (19) BECKER, B: The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am. J. Ophthalmol.* 46, 731, 1958.

- (20) BELMONTE, C, BARTELLS, SP, LIU, JH, NEUFELD, AH: Effects of stimulation of the ocular sympathetic nerves on IOP and aqueous humor flow. *Inves. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28;1649, 1987.
- (21) BENEYTO, P, BENITEZ DEL CASTILLO, JM, FERNANDEZ VILA, PC, GARCIA SANCHEZ, J: Fluorofotometría de polo anterior: medida del flujo del humor acuoso y permeabilidad del endotelio corneal en sujetos sanos. *Arh. Soc. Esp. Ophthalmol. Invest.* 1;117, 1988
- (22) BENEYTO, P, GUTIERREZ, R, FERNANDEZ-VILA, PC: LIOs de PMMA versus Iogel: estudio de la permeabilidad endotelial mediante fluorofotometría. En prensa. 1990.
- (23) BENHAN, GH, DUKE-ELDER, WS, HODGSON TH: The osmotic pressure of the aqueous humor in the normal and glaucomatous eye. *J Physiol* 92;335, 1938.
- (24) BERGGREN, L: Effect of parasympathomimetic and sympathomimetic drugs on secretion in vitro by the ciliary processes of the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol.* 4;91, 1965.
- (25) BERSON, FG, EPSTEIN, DL: Separate and combined effects of timolol maleate and acetazolamide in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 92;788, 1981.

- (26) BILL, A: Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp. Eye Res.* 3;283, 1966.
- (27) BILL, A: Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Invest. Ophthalmol.* 6;364, 1967.
- (28) BILL, A: The effect of changes on arterial blood pressure on the rate of aqueous humor formation in a primate (*Cercopithecus ethiops*). *Ophthalmol. Res.* 1;193, 1970.
- (29) BILL, A: Effects of long-standing stepwise increments in eye pressure on the rate of aqueous humor formation in a primate (*Cercopithecus ethiops*). *Exp. Eye Res.* 12;275, 1971.
- (30) BILL, A: The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation. *Exp. Eye Res.* 16;287, 1973.
- (31) BILL, A: Basic physiology of the drainage of aqueous humor. En: *The ocular and cerebrospinal fluids.* *Exp. Eye Res.* 25;291, 1977.
- (32) BILL, A, HELLSING, K: Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Invest. Ophthalmol.* 4;920, 1965.

- (33) BILL, A, SVEDBERGH B: Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm: An attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol.* 50;295, 1972.
- (34) BILL, A, WALLINDER, PE: The effects of pilocarpine on the dynamics of aqueous humor in a primate (*Macaca irus*). *Invest. Ophthalmol* 5;170, 1966..
- (35) BLOOM, JN, LEVENE, RZ, THOMAS, G, KIMURA, R: Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man I/Instrumentation and normal values. *Arch. Ophthalmol.* 94;435, 1976.
- (36) BOAS, RS, MESSENGER, M, MITTAG, TW, PODOS, SM: The effects of topically applied epinephrine and timolol on intraocular pressure and aqueous humor cyclic-AMP in the rabbit. *Exp. Eye Res.* 32;681, 1981.
- (37) BOGER, WP: Timolol: Short term "escape" and long term "drift". *Ann. Ophthalmol.* 11;1239, 1979.
- (38) BOGER, WP, PULIAFITO, CA, STEINERT, RF, LANGSTON, DP: Long-term experience with timolol ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 85;259, 1978.

- (39) BRUBAKER, RF: The effect of intraocular pressure on conventional outflow resistance in the enucleated human eye. Invest. Ophthalmol. 14;286, 1975.
- (40) BRUBAKER, RF: The flow of aqueous humor in the human eye. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 80;391, 1982.
- (41) BRUBAKER, RF: Clinical evaluation of the circulation of aqueous humor. En Duane TD. Ed: Clinical Ophthalmology, Philadelphia. Harper & Row Inc, 1986.
- (42) BRUBAKER, RF: Measurement of aqueous flow by fluorophotometry. En The Glaucomas, Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (43) BRUBAKER, RF, GAASTERLAND, D: The effect of isoproterenol on aqueous humor formation in humans. Inves. Ophthalmol. Vis. Sci. 25;357, 1984.
- (44) BRUBAKER, RF, KUPFER, C: Determination of pseudofacility in the eye of the rhesus monkey. Arch. Ophthalmol. 75;693, 1966.
- (45) BRUBAKER, RF, McLAREN, JW: Uses of Fluorophotometry in glaucoma research. Ophthalmology 92;884, 1985.



- (46) BRUBAKER, RF, NAGATAKI, S, BOURNE, WM: Effect of chronically administered timolol on aqueous humor flow in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 89;280, 1982.
- (47) BRUBAKER, RF, NAGATAKI, S, TOWNSEND, DJ, BURNS, RR, HIGGINS, RG, WENTWORTH, W: The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology* 88;283, 1981.
- (48) CARLSON, KH, McLAREN, JW, TOPPER, JE, BRUBAKER, RF: Effect of body position on intraocular pressure and aqueous flow. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28;1346, 1987.
- (49) COAKES, RL, BRUBAKER, RF: The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye. *Arch. Ophthalmol.* 96;2045, 1978.
- (50) COAKES, RL, BRUBAKER, RF: Method of measuring aqueous humor flow and corneal endothelial permeability using a fluorophotometry nomogram. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 18: 288, 1979.
- (51) COAKES, RL, SIAH, PB: Effects of adrenergic drugs on aqueous humor dynamics in the normal human eye. I. Salbutamol. *Br. J. Ophthalmol.* 68;393, 1982.

- (52) COLE, DF, TRIPATHI, RC: Theoretical considerations on the mechanism of the aqueous outflow. *Exp. Eye Res.* 12;25, 1971.
- (53) COULANGEON, LM, MENERATH, JM, SOLE, P: Fluorophotométrie par instillation. I/Débit d'humeur aqueuse et permeabilite endothéliale. *J.Fr. Ophthalmol.* 10 (5);365, 1987.
- (54) COULANGEON, LM, MENERATH, JM, SOLE, P, PLANE, C: Fluorophotométrie par instillation. II/Effect d'un collyre bêta-bloquant chez le sujet normal. *J. Fr. Ophthalmol.* 10 (5);375, 1987.
- (55) CRAWFORD, K, KAUFMAN, PL: Pilocarpine antagonizes  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced ocular hypotension in monkeys: evidence for enhancement of uveoscleral outflow by  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . *Arch. Ophthalmol.* 105;1112, 1987.
- (56) CUNHA-VAZ, JG: A brief historical note on ocular fluorophotometry. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 222;168, 1985.
- (57) CUNHA-VAZ, JG, MAURICE, DM: The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. *J. Physiol*, 191;467, 1967.
- (58) CUNHA-VAZ, JG, FARIA DE ABREU, JR, CAMPOS, AJ, FIGO, GM: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br. J. Ophthalmol.* 59;699, 1975

- (59) CHAUDRY, HA: Scanning electron microscopy of trabaculectomy specimens in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 88;78, 1979,
- (60) DAILEY, RA, BRUBAKER, RF, BOURNE, WM: The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 93;232, 1982.
- (61) DAVSON, H: *Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids.* Little, Brown & Co, Boston, 1956.
- (62) DAVSON, H, DUKE-ELDER, WS, MAURICE DM: Changes in ionic distribution following dialysis of aqueous humour against plasma. *J. Physiol.* 109;32, 1949.
- (63) DUKE-ELDER, WS: The ocular circulation: its normal pressure relationships and their physiological significance. *Br. J. Ophthalmol.* 10;503, 1926.
- (64) DUKE-ELDER, WS: The aqueous humor. *System of ophthalmology, Vol 4.* CV Mosby Co. St. Louis, 1968.
- (65) ELMAN, J, CAPRIOLI, J, SEARS, M, MEAD, A, RUBIN, P: Chorionic gonadotropin decreases intraocular pressure and aqueous humor flow in rabbit eyes. *Invest. Ophthlmlol. Vis. Sci.* 28; 197, 1987.

- (66) ELLIOT, MJ, CULLEN, PM, PHILLIPS, CI: Ocular hypotensive effect of atenolol. *Br. J. Ophthalmol.* 59;296, 1975.
- (67) FINK, A, FELIX, MD, FLETCHER, RC: The electron microscopy of Schlemm's canal and adjacent structures in patients with glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 70;82, 1972.
- (68) FREDDO, T: Intercellular junctions of the ciliary epithelium in anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28;320, 1987.
- (69) FRIEDENWALD, JS: The formation of the intraocular fluid. *Am. J. Ophthalmol.* 32;8, 1949.
- (70) FRIEDENWALD, JS, PIERCE HF: Circulation of aqueous. I. Rate of flow. *Arch. Ophthalmol.* 7;538, 1932.
- (71) FRIEDENWALD, JS, PIERCE HF: Circulation of aqueous. II. Mechanism of reabsorption of fluid. *Arch. Ophthalmol.* 8;9, 1932.
- (72) GARCIA SANCHEZ, J: Tratamiento del glaucoma. Ponencia oficial LVI Congreso S.E.O. Santiago de Compostela, Talleres Viuda de Bermejo, Madrid, 1979.

- (73) GAASTERLAND, D, KUPFER, C, ROSS, K: Studies of aqueous humor dynamics in man IV. Effects of pilocarpine upon measurements in young normal volunteers. Invest. Ophthalmol. 14;848, 1975.
- (74) GAASTERLAND, D, KUPFER, C, MILTON, R: Studies of aqueous humor dynamics in man VI. Effect of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eyes. Exp. Eye Res. 26;651, 1978.
- (75) GOLDBERG, I, ASHBURN, FS, PALMBERG, PF, KASS, MA, BECKER, B: Timolol and epinephrine. A clinical study of ocular interactions. Arch. Ophthalmol. 98;484, 1980.
- (76) GOLDMANN, H: Über fluorescein in der menschlichen Vorderkammer. Das Kammerwasser-Minutenvolumen des Menschen. Ophthalmologica. 119;65, 1950.
- (77) GOLDMANN, H: Abflussdruck, Minutenvolumen und Widerstand der Kammerwasserströmung des Menschen. Doc. Ophthalmol. 5;278, 1951.
- (78) GOLDMANN, H: L'origine de l'hypertension oculaire dans le glaucome primitif. Ann. Occul. 184;1086, 1951.
- (79) GOLDMANN, H: On pseudofacility. Bibl. Ophthalmol. 78;1, 1968.

- (80) GONZALEZ DE LA ROSA, M, SERRANO GARCIA, M, CARDONA GUERRA, P, HERNANDEZ, CC: Valoración de la producción lagrimal. Un nuevo método fluorofotométrico. Arch. Soc. Canaria Oftalmología 6;33 (1981)
- (81) GONZALEZ DE LA ROSA, M, PEREZ BARRETO, L, DEL ROSARIO-CEDRES, D: Actions of prostaglandins on the dynamics of the aqueous humor. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 222;182, 1985.
- (82) GRANT, WM: Tonographic method for measuring the facility and rate of outflow in human eyes. Arh. Ophthalmol. 44;204, 1950.
- (83) GREEN, K, PEDERSON, JE: Contribution of secretion and filtration to aqueous humor formation. Am. J. Physiol. 222;1218, 1972.
- (84) GREGORY, DS, BAUSHER, LP, BROMBERG, BB, SEARS, ML: The beta adrenergic receptors and adenyl cyclase of rabbit ciliary processes. En *New directions in Ophthalmic Research*, New Haven/Londres, Yale University Press. 1981
- (85) GRIERSON, I, LEE, WR: Pressure induced changes in the ultrastructure of the endothelial living Schlemm's canal. Am. J. Ophthalmol 80;863, 1975.
- (86) GRIERSON, I, LEE, WR, ABRAHAM, S: Effects of pilocarpine on the morphology on the human outflow apparatus. Br. J. Ophthalmol. 62;302, 1978.

- (87) HAVENER, W: Ocular Pharmacology. Mosby Co. E. St. Louis, 1974.
- (88) HAYASHI, M, YABLONSKY, ME, NOVACK, GD: Trabecular outflow facility determined by fluorophotometry in human subjects. *Exp. Eye Res.* 48;621, 1989.
- (89) HERNANDEZ, MR: Glucocorticoid target cells in human outflow pathway: autopsy and surgical specimens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 24;1612, 1983.
- (90) HODGSON, TH: The chloride content of blood serum and aqueous humor. *J. Physiol.* 94;118, 1938.
- (91) HOLME, O: A photogrammetric method for estimation of pupillary aqueous flow in the living human eye. *Acta Ophthalmol.* 46;254, 1968.
- (92) INOMATA, H, BILL, A, SMELSER GK: Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Am J. Ophthalmol.* 73;760, 1972.
- (93) JAMPEL, HD:  $\beta$ -adrenergic receptors in human trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28;772, 1987.
- (94) JOHNSON, DH, BRUBAKER, RF: Dynamics of aqueous humor in the syndrome of exfoliation with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 93;629, 1982.

- (95) JOHNSON, DH, LIESEGANG, TJ, BRUBAKER, RF: Aqueous humor dynamics in Fuch's uveitis syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 95;783, 1983.
- (96) JOHNSON, SB, PASSMORE, JA, BRUBAKER, RF: The fluorescein distribution volume of the anterior chamber. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 16;633, 1977.
- (97) JOHNSTONE, MA: Pressure dependent changes in configuration of the endothelial tubules of Schlemm's canal. *Am. J. Ophthalmol.* 78;630, 1974.
- (98) JOHNSTONE, MA, TANNER, D, CHAU, B, KOPECKY, K: Concentration dependent morphologic effects of cytochalasin B in the aqueous flow system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 19;835, 1980.
- (99) JONES, RF, MAURICE, DM: New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp. Eye Res.* 5;208, 1966.
- (100) JORDANO, J: Farmacología ocular. Ponencia Oficial LXI Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Servicio de publicaciones de la Universidad de Cádiz. Cadiz, 1985.
- (101) JUMBLATT, JE, NORTH, GT: Potentiation of sympathetic neurosecretion by forskolin and cyclic-AMP in the rabbit iris-ciliary body. *Curr. Eye Res.* 5;495, 1986.



- (102) KAUFMAN, PL: Aqueous humor dynamics. En Duane. Clin. Ophthalmol. Vol. 3 Cap. 25, 1987.
- (103) KAUFMAN, PL: Pressure-dependent outflow. En The Glaucomas, Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (104) KAUFMAN, PL, BARANY, EH: Residual pilocarpine effect on outflow facility after ciliary muscle disinsertion in the cynomolgus monkey. Invest. Ophthalmol. 15;558, 1976.
- (105) KAUFMAN, PL, BARANY, EH: Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey. Invest. Ophthalmol. 15;793, 1976.
- (106) KEATES, EC, STONE, RA: Safety and effectiveness of concomitant administration of dipivefrin and timolol maleate. Am. J. Ophthalmol. 91;243, 1981.
- (107) KERSTETTER, JR, BRUBAKER, RF, WILSON, SE, KULERSTRAND, LJ: Prostaglandin F<sub>2α</sub>-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous flow. Am. J. Ophthalmol. 105;30, 1988.
- (108) KIMURA, R, HONDA, M: Effect of oral administered hydrocortisone on the rate of aqueous flow in man. Acta. Ophthalmol. 80;584, 1982.

- (109) KINSEY, VE: A unified concept of aqueous humor dynamics and the maintenance of intraocular pressure: an elaboration of the secretion-diffusion theory. *Arch. Ophthalmol.* 44;215, 1950.
- (110) KINSEY, VE: Ion movement in the eye. *Circulation* 21; 968, 1960.
- (111) KINSEY, VE, GRANT, WM: The mechanism of aqueous humor formation inferred from chemical studies on blood-aqueous dynamics. *J. Gen Physiol.* 26;131, 1942.
- (112) KINSEY, VE, GRANT, WM, COGAN, DG: Water movement and the eye. *Arch. Ophthalmol.* 27;242, 1942.
- (113) KNUPP, JA, SHIELDS, MB, MANDELL, AI, HURVITZ, I, SPAETH, GI: Combined timolol and epinephrine therapy for open angle glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 28;280, 1983.
- (114) KRUPIN, T, SINGER, PR, PERLMUTTER, J, KOLKER, AE, BECKER, B: One-hour intraocular pressure response to timolol. Lack of correlation with long-term response. *Arch. Ophthalmol.* 99;840, 1981.
- (115) KUPFER, C, SANDERSON, P: Determination of pseudofacility in the eye of man. *Arch. Ophthalmol.* 80;194, 1968.

- (116) KUPFER, C, ROSS, K: Studies of aqueous humor dynamics in man. I. Measurements in young subjects. Invest. Ophthalmol. 10;518, 1971.
- (117) KUPFER, C: Clinical significance on pseudofacility. Am. J. Ophthalmol. 75;193, 1973.
- (118) LATIES, A, JACOBOWITZ, D: A histochemical study of the adrenergic and cholinergic innervation of the anterior segment of the rabbit eye. Invest. Ophthalmol, 3;592, 1964.
- (119) LEE, DA, BRUBAKER, RF: Effect of phenylephrine on aqueous humor flow. Am. J. Ophthalmol. Current Eye Res. 2;89, 1982.
- (120) LEE, DA, BRUBAKER, RF, NAGATAKI,S: Effect of thymoxamine on aqueous humor flow. Current Eye. Res. 2;89, 1982.
- (121) LEE, PY, PODOS, SM, SEVERIN,C: Effect os prostaglandin F2 alpha on aqueous humor dynamics of rabbit, cat and monkey. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25 (9);1087, 1984.
- (122) LEE, DA, TOPPER, JE, BRUBAKER, RF: Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. Exp. Eye Res. 38;239, 1984.

- (123) LEVENE, RZ, BLOOM, JN, KIMURA, R: Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man II. Primary open angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 94;444, 1976.
- (124) LÜTJEN-DRECOLL, E, FUTA, R, ROHEN, JW: Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 21;563, 1981.
- (125) LÜTGEN-DRECOLL, E, ROHEN, JW: Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. En The Glaucomas Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (126) MARTIN, X: Mode d'action des bêta-bloqueurs. Ophthalmologie 4;154, 1990.
- (127) MAURICE, D: Where the rainbow ends: the future of anterior segment fluorometry. En Ocular Fluorophotometry and the future. Ed. Kugler & Ghedini, Amsterdam, 1989.
- (128) MENERATH, J, COULANGEON, M, SOLE, P: Aqueous humor flow in normal subjects receiving different beta-blockers. En Ocular Fluorophotometry and the future. Ed. Kugler & Ghedini, Amsterdam, 1989.
- (129) MIOMI, H, NAGATAKI, S: Effect of pilocarpine hydrochloride on the aqueous humor production in the rabbit. Acta. Soc. Ophthalmol, Jpn. 83;1354, 1979.

- (130) MITTAG, TW: Adrenergic and dopaminergic drugs in glaucoma. En *The Glaucomas*. Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (131) MITTAG, TW, TORMAY, A: Drug responses of adenylate cyclase in iris-ciliary body determined by adenine labelling. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26;396, 1985.
- (132) MORRISON, JC, VAN BUSKIRK, EM: Anterior collateral circulation in the primate eye. *Ophthalmol.* 90;707, 1983.
- (133) MORRISON, JC, VAN BUSKIRK, EM, FREDDO, TE: Anatomy, microcirculation and ultrastructure of the ciliary body. En *The Glaucomas*. Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (134) MOSES, RA: Circunferential flow in the canal of Schlemm: teoretical considerations. *Am J. Ophthalmol.* 88;585, 1979.
- (135) NAGATAKI, S, BRUBAKER, RF: Early effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye. *Ophthalmology* 88;278, 1981.
- (136) NAGATAKI, S, BRUBAKER, RF: Effect of pilocarpine on aqueous humor formation in humans beings. *Arh. Ophthalmol.* 100;818, 1982.

- (137) NAGATAKI, S, MISHIMA,S: Aqueous humor dynamics on glaucomato-cyclitic crisis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 15;365, 1976.
- (138) NESTEROV, AP: Diaphragms of the eye and their role in pathogenesis of primary glaucoma. Kazan Md J. 6;38, 1968.
- (139) NESTEROV, AP: Role of blockade of Schlemm's canal in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 70;691, 1970.
- (140) NEUFELD, AH, ZAWITOWSKY, KA, PAGE, ED, BROMBERG, BB: Influences on the density of beta-adrenergic receptors in the cornea and iris-ciliary body of the rabbit. Invest. Ophthalmol. Vis. SCi. 17;1069, 1978.
- (141) NOMURA, T, SMELSER,GK: The identification of adrenergic and cholinergic nerve endings in the trabecular meshwork. Invest. Ophthalmol. 13;525, 1974.
- (142) PEDERSON, JE, GAASTERLAND, DE, McLELLAN, HM: Accuracy of aqueous humor flow determination by fluorophotometry. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 17;190, 1978.
- (143) PEDERSON, WS, JOCSON, VL, SEARS, ML: Resistance to aqueous outflow in the rhesus monkey eye. Am. J. Ophthalmol. 72;445, 1971.

- (144) PHAM-DUY, T: Cyclocryotherapy in chronic glaucoma. *Fortschr. Ophthalmol.* 86 (3); 214, 1989.
- (145) PHAM-DUY, T, BECKER, HU, WOLLENSAK, J, WIEMER, C: Tonography and fluorophotometry in the clinical study of aqueous humor dynamics. *Fortschr. Ophthalmol.* 86 (3);210, 1989.
- (146) POLANSKY, JR, WEINREB, R, ALVARADO, JA: Studies on human trabecular cells propagated in vivo. *Vision Res.* 21;155, 1981.
- (147) POLANSKY, JR, WOOD, IS, MAGLIO, MT, ALVARADO, JA: Trabecular meshwork cell culture in glaucoma research: evaluation of biological activity and structural properties of human trabecular cells in vitro. *Ophthalmology* 91;580, 1984.
- (148) RAVIOLA, G: Effects of paracentesis on the blood-aqueous barrier: An electron microscope study on macaca mulatta using horseradish peroxidase as a tracer. *Invest. Ophthalmol.* 13;828, 1974.
- (149) RAVIOLA, G: The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp. eye Res.* 25;27, 1977.
- (150) REISS, GR, LEE, DA, TOPPER, JE, BRUBAKER, RF: Aqueous humor flow during sleep. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25;776, 1984.

- (151) RICE, SW, BOURNE, WM, BRUBAKER, RF: Absence of an effect of topical dexamethasone on endothelial permeability and flow of aqueous humor. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 24;1307, 1983.
- (152) RILEY, MV: The sodium-potassium-stimulated adenosine triphosphatase of rabbit ciliary epithelium. Exp. Eye Res. 3;76, 1964.
- (153) ROHEN, JW, LÜTGEN-DRECOLL, E: Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. En Glaucoma, tomo I, 41.CV Mosby, St. Louis, 1989.
- (154) ROHEN, JW, WITMER, R: Electron microscopic studies on the trabecular meshwork in glaucoma simplex. V. Graefe's Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 183;251, 1972.
- (155) SCHENKER, HI, YABLONSKY, ME, PODOS, SM, LINDER, L: Fluorophotometric study of epinephrine and timolol in human subjects. Arch. Ophthalmol. 99;1212, 1981.
- (156) SEARS, M, MEAD, A: A major pathway for the regulation of intraocular pressure. Int. Ophthalmol. 6;201, 1983.
- (157) SERLE, JB, STEIN, AJ, PODOS, SM, SEVERIN, CH: Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. Arh. Ophthalmol. 102;1385, 1984.



- (158) SHABO, AL, MAXWELL, DS: The blood-aqueous barrier to tracer protein: a light and electron microscopic study of the primate ciliary process. *Microvasc. Res.* 4;142, 1972.
- (159) SKOU, JC: Influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 23;394, 1957.
- (160) SOBEL, L, SERLE, JB, PODOS, SM, KRUPIN, T, CHUBAK, GS, YABLONSKY, ME, SEVERIN, C: Topical nyldrin and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. *Arch. Ophthalmol.* 101;1281, 1983.
- (161) STAMPER, RL: Aqueous humor: secretion and dynamics. *En Biomed. Foundations of Ophthalmol. Vol 2. Cap.6*, 1988.
- (162) STAMPER, RL: Intraocular pressure: measurement, regulation and flow relationships. *En Biomed. Foundations of Ophthalmol. Vol 2. Cap. 7*, 1988.
- (163) SPITZNAS, M, GÖBBLES, M, OTTO, G: The effect of laser trabeculoplasty on outflow facility and aqueous flow in primary open angle glaucoma. *En Ocular Fluorophotometry and the future. Ed. Kugler & Ghedini, Amsterdam*, 1989.

- (164) STEIN, A, PINKE, R, KRUPIN, T: The effect of topically administered carbonic anhydrase inhibitors on aqueous humor dynamics in rabbits. *Am. J. Ophthalmol.* 95;222, 1983.
- (165) STONE, RA, KUWAYAMA, Y. The nervous system and intraocular pressure. En *The Glaucomas*. Ed Mosby, St. Louis, 1989.
- (166) TALUSAN, ED, SCHWARTZ, B: Fluorescein angiography. Demonstration of flow pattern of anterior ciliary arteries. *Arh. Ophthalmol.* 99;1074, 1981.
- (167) TOPPER, JE, BRUBAKER, RF: Effects of timolol, epinephrine and acetazolamide on the role of aqueous flow during sleep. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26;103, 1985.
- (168) TOWNSEND, DJ, BRUBAKER, RF: Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 19;256, 1980.
- (169) TRIPATHI, RC: Mechanism of the aqueous outflow across the trabecular wall of Schlemm's canal. *Exp. Eye Res.* 11;116, 1971.

- (170) WALINDER, PE, BILL, A: Influence of the intraocular pressure and some drugs on aqueous flow and entry of cycloleucine into the aqueous humor of vervet monkeys. Invest. Ophthalmol 8;446, 1969.
- (171) WALKER, SD, BRUBAKER, RF, NAGATAKI, S: Hypotony and aqueous humor dynamics in myotonic dystrophy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 22;744, 1982.
- (172) WENTWORTH, WO, BRUBAKER, RF: Aqueous humor dynamics in a series of patients with third neuron Horner's syndrome. Am. J. Ophthalmol. 92;407, 1981.
- (173) YABLONSKY, ME, COOK, DJ, GRAY, J: A fluorophotometric study of the effect of argon laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics. Am. J. Ophthalmol. 99;579, 1985,
- (174) YABLONSKY, ME, HAYASHI, M, COOK, DJ, CHUBAK, G, SIROTA, M: Fluorophotometric study of intravenous carbonic anhydrase inhibitors in rabbits. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28;2076, 1987.
- (175) YABLONSKY, ME, MINDEL, JS: Methods for assessing the effects of pharmacologic agents on aqueous humor dynamics. Biomed. Foundations of Ophthalmol. Vol. 3 Cap 25, 1988.

- (176) YABLONSKY, ME, NOVACK, GD, BURKE, PJ, COOK, DJ, HARMON, G: The effect of levobunolol on aqueous humor dynamics. *Exp. Eye Res.* 44;49, 1987.
- (177) YABLONSKY, ME, ZIMMERMAN, TJ, WALTMAN, SR, BECKER, B: A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp. Eye Res.* 27/2;135, 1978.
- (178) ZIMMERMAN, TJ, KAUFMAN, HE: Timolol. Dose response and duration of action. *Arh. Ophthalmol.* 95;605, 1977.

# **Índice alfabético**

---

## A

acetazolamida 172  
adenilciclasa 29-31, 33-36  
adrenalina 31, 32  
alfa 10, 26, 32, 37-39  
AMPc 29-33, 35-37, 44, 174  
arteriolas de los procesos ciliares 2

## B

barrera hematoacuosa 5, 27, 42, 43, 51, 74, 80, 81, 83, 85, 152, 154, 177  
Fármacos con acción beta 4-11, 16, 17, 19-21, 23-30, 32-39, 41-43, 47, 48, 50-52, 57, 59, 61, 62, 63, 65, 68, 70, 81, 83, 88, 97, 98, 101, 106, 109, 111, 112, 115, 136, 137, 151, 152-154, 157-161, 163, 164, 168, 173, 175-177, 179, 181-186, 189, 191, 196-202  
betaxolol 36  
bicarbonato 9, 14  
bloqueo 24, 32, 37  
bomba Na/K 12, 37, 174  
bromocriptina 35

## C

campo visual 89, 90, 92, 130, 131, 135, 166, 168, 204  
canal  
    de Schlemm 16-20, 23-25, 27, 45-47  
    colapso del 20, 23, 24, 45  
    colectores 16, 21, 24, 45  
capilares de los procesos ciliares 2, 4-6, 56, 65, 81, 159, 174, 175  
carteolol 208  
cicloscopia 49  
clonidina 34  
cloro 6, 7, 9, 151, 199  
córnea 68, 78  
coroides 21, 24, 42, 55, 69  
cuerpo ciliar 1, 7, 8, 11, 16, 17, 21, 41, 43, 55, 83, 175

## D

desprendimiento de retina 42, 44  
diabetes 215  
dipivalilepinefrina 38, 138  
dopamina 35, 39

## E

edad y dinámica del humor acuoso 41, 44, 46, 88, 89, 91, 92, 126, 128-130, 134, 135, 138, 139, 153, 155-160, 162, 164, 165, 166, 185, 192, 193, 196, 200, 201, 204, 205

endotelio 2, 16, 19, 20, 25, 68, 74, 77, 78, 138, 160, 200  
epinefrina 32, 38, 39, 90, 133, 197  
epitelio ciliar 2-5, 8, 11, 12, 14, 26, 29, 33-36, 42, 43, 51, 52, 68, 74, 76, 77, 101, 159, 174, 191, 199  
equilibrio Gibbs-Donnan 7  
error de medida 70, 101, 173  
esclera 16, 21, 23, 45, 55  
esteroides 162  
estroma del cuerpo ciliar 1, 5, 8, 11, 14, 21, 26, 68, 69, 73, 76, 78, 81, 82, 159, 174

## F

facilidad de salida 4, 2, 18, 22, 26, 31-36, 39, 41, 44, 55, 56, 58, 61, 72, 84, 87, 88, 91, 105, 110, 115, 116, 128, 132-138, 152, 159, 170, 171, 178, 179, 181, 184, 186, 188, 190, 195-198, 205  
resistencia a la 22, 59  
fenilefrina 34  
flujo  
del humor acuoso 6-9, 11, 12, 14, 19, 21-24, 26-28, 31, 32, 34, 37, 38, 40, 41, 43, 45-47, 49, 51, 53, 56, 59, 65, 66, 74, 75, 77-80, 82, 83, 85, 88, 102, 109, 110, 112-115, 117, 125-127, 129-137, 150-159, 161, 164, 166-168, 170-175, 178, 179, 181-186, 188, 190-192, 194-198, 200, 204, 205  
lagrimal 74, 75  
Fluoresceína 21, 51, 52-55, 63-85, 88, 95, 96, 99-105, 107, 109, 115, 154, 155, 157  
Fluorotron Master 94, 97

## G

Goldmann, ley de 22, 50, 56, 82, 132, 133, 152, 155, 157, 159, 175, 178-180, 182, 183  
gonioscopia 49, 50, 130

## H

haloperidol 38  
hialuronidasa 24  
hidroxiaminotetralin 35  
Holme, método de 54  
Hipertensión ocular 90, 91, 130  
humor acuoso, dinámica del 1, 2, 1, 4-9, 12-16, 18-23, 26-45, 48-59, 61, 63, 65, 68, 69, 72, 74, 77-83, 85, 87, 88, 94, 101, 104, 109, 110, 112, 114, 115, 117, 125-127, 130-133, 135, 136, 150, 151-154, 156-161, 164, 166, 168, 170-176, 178, 179, 182, 185, 186, 189, 190, 191-193, 195-198, 200, 204, 205, 210

## I

iontoforesis 65, 81, 82, 84, 154, 155  
iridociclitis 81, 177  
iris 15-17, 49, 55, 63, 68, 83  
isoproterenol 28, 31, 33

## K

Kc.ca 138, 139, 200-202

## L

láser 208  
lergotril 35  
levobunolol 36  
limbo 18, 50, 55, 68  
LY-141865 35

## M

mecanismos de control de la dinámica del humor acuoso 26, 178  
metoxamina 34  
miosis 37, 54

## O

octopus 93

## P

p-amino-clonidina 34  
pergolide 35  
permeabilidad del endotelio corneal 77, 78  
permeabilidad del epitelio corneal 76, 77, 101  
pH 14, 15  
pilocarpina 22, 91, 133, 136-138, 195-198  
Presión intraocular 1, 6, 7, 12, 20, 22, 23, 26, 28, 33-43, 45, 46, 50, 53, 55-59, 61, 87, 88, 90-93, 115, 116, 127-129, 131, 132, 134, 135, 137, 150, 152, 159-161, 164-166, 168, 170, 171-175, 178-186, 188, 189, 191, 192, 194-196, 198, 204  
Poiseuille, ley de 45, 56, 175, 179, 183  
potasio 10, 84, 107  
prazosin 37  
procesos ciliares 1, 2, 4, 5, 14, 17, 18, 26, 27, 30, 31, 33, 36, 39, 42, 43, 49, 50, 65, 69, 81, 159, 161, 175  
propranolol 29  
proteínas y humor acuoso 15, 16, 30, 67, 83, 85  
pseudofacilidad 42-44, 59, 152, 170-172, 174, 176, 178, 182, 204  
pupila 16, 54

## Q

queratoplastia 78



## **R**

rauwolescina 37  
receptor, concepto de 29, 30, 33  
retina 21, 42, 44, 55, 69  
rigidez escleral 57, 59, 115, 152  
rigidez escleral 59, 115, 152  
ruido de fondo 70, 72, 101

## **S**

salbutamol 33  
Smith-Leber-Niesnamoff, método de 53, 151, 152

## **T**

terbutalina 33  
timolol 32, 36, 90, 91, 133-138, 158, 172, 188-198, 205  
timoxamina 37  
trabeculoplastia 207  
trabeculum 17, 22-25, 27, 31, 33, 34, 36, 38, 46, 47, 179

## **U**

UK-1430 134  
uveitis 81, 162

## **V**

vacuolas de la pared del canal de Schlemm 20  
vanadato 12  
viás de drenaje 54

## **Y**

Yablonsky, protocolo de 78, 83, 99, 101, 110, 112, 115, 155, 172, 190, 200

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

TITULADA ESTUDIO de la dinamica  
del humor acuoso mediante fluorometria  
en el glaucoma de angulo abierto.  
DE LA QUE ES AUTOR DON

Pedro Beneyto Martin

OBTUVO POR MAYORIA LA CALIFICACION DE Apto con laude  
por unanimidad.

Madrid, 30 de Mayo de 1991

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal Secretario,