

# Editorial

## Tratamiento de la neuropatía óptica: nuevas posibilidades

Thomas R. Hedges<sup>1</sup>

No hace mucho tiempo el pensamiento sobre el tratamiento de las enfermedades del nervio óptico de casi cualquier tipo fue considerado un oxymoron.

Recientemente ha habido un cambio en el pensamiento y práctica con relación al manejo de las neuropatías ópticas debido a las nuevas tecnologías y medicamentos. Los neurooftalmólogos están, por primera vez, experimentando la recompensa y frustración de participar en una investigación clínica controlada para probar estos nuevos tratamientos. Ha llegado el momento de pasar simplemente al diagnóstico de la enfermedad del nervio óptico, para la cual se tenía poco que ofrecer, a realmente proveer una terapia.

Una de los primeros ensayos clínicos que fue organizado y completado por neurooftalmólogos fue, el "Ensayo para el tratamiento de la neuritis óptica" (ONTT por sus siglas en inglés). Mientras muchos estaban escépticos acerca de si esta investigación pudiese enseñar algo nuevo sobre el tratamiento esteroideo de la neuritis óptica, había esperanzas de que se pudiera aprender mucho acerca de la historia natural de esta enfermedad común y su relación con la esclerosis múltiple (EM).

En efecto, pudo verse que el tratamiento de la neuritis óptica con altas dosis de esteroides, si bien era mejor que el tratamiento con dosis bajas de esteroides, era lo mismo que tratar sin medicamento alguno. El ONTT demostró que el riesgo de desarrollar un segundo evento desmielinizante podría ser determinado por hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>1</sup> Los pacientes incluidos en el ONTT aún están siendo seguidos y todavía existe mucho que aprender de este estudio continuado. A pesar de que se encontró que el uso de altas dosis de esteroides brindaba alguna protección contra la EM a corto plazo, el próximo paso lógico no fue dado, el cual pudo haber sido suministrar esteroides en bases regulares para ver si ello podría tener un beneficio continuado.

En cambio se llevó a cabo el ensayo clínico controlado con sujetos de alto riesgo en un estudio de prevención de EM (Controlled trial of high risk subjects in a multiple sclerosis prevention study) (CHAMPS). Este estudio mostró que el interferón *beta* parece tener un efecto protector contra la aparición de la EM en pacientes que tienen su primer evento desmielinizante, particularmente una neuritis óptica.<sup>2</sup> Estudios subsecuentes demuestran que otras formas de interferón *beta* son también protectoras.<sup>3</sup> Recientemente se ha completado un estudio relacionado con el uso de metilprednisolona intravenosa, dado a intervalos regulares. Aunque éste mostró un descenso significativo en la incidencia

de discapacidad por episodios repetidos de desmielinización, no hubo diferencia significativa entre pacientes tratados y no tratados con relación a las características de la RMN o promedios anuales de recaídas. Aún no se tiene un tratamiento específico para la neuritis óptica desmielinizante, y ciertamente aún descubierto la cura de la EM.

Algunos de los hallazgos del ONTT pueden ser aplicados al diagnóstico y tratamiento de otras formas no infecciosas de la neuritis óptica, como la asociada a la neuropatía óptica por sarcoidosis. Esto incluye una definición más clara de la neuritis óptica desmielinizante, lo cual puede ser usada para diferenciar varias formas atípicas de neuropatías ópticas inflamatorias, y la conciencia de la relativa seguridad y efectividad de altas dosis intravenosas de esteroides, lo cual puede ser utilizado en el tratamiento de otros tipos de neuritis óptica.<sup>4</sup>

En el pasado, quizás el único tipo de neuropatía óptica que fue tratable fue la neuritis óptica infecciosa. El virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) está asociado con varias infecciones las cuales pueden afectar al nervio óptico. Esto puede incluir a la tuberculosis, sífilis y la infección por criptococos de las cuales muchos estaban comenzando a ver un aumento de su frecuencia en la práctica.<sup>5</sup> Recientemente ha habido un incremento en la especulación de que hasta la EM podría tener un origen infeccioso definido, quizás herpético, lo cual pudiera llevar a terapia antibiótica en esta enfermedad también.<sup>6</sup>

El tratamiento de la compresión del nervio óptico en la orbitopatía distiroidea ha estado disponible por muchos años. La cirugía descompresiva de la órbita puede revertir el daño al nervio óptico, presumiblemente comprimido por los componentes infraorbitarios que se expanden y que se encuentra restringidos por las paredes de la órbita. Sin embargo, una variedad de otros tratamientos menos invasivos que incluyen tratamiento con esteroides y radiaciones, han sido adicionados a las posibilidades terapéuticas para el manejo de la neuropatía óptica tiroidea.

La comprensión de cuáles pacientes se beneficia con cuales formas de terapias y el tiempo necesario para el manejo de estos individuos está mucho más definido.<sup>7</sup>

El tratamiento de los meningiomas que envuelven al nervio óptico ha estado limitado a la cirugía. Desafortunadamente los nervios ópticos que han estado bajo presión, relativamente no perdonan y muchos pacientes en los que la cirugía ha sido practicada terminan con más pérdida de la visión, aunque el meningioma haya sido removido cuidadosamente. Por lo tanto, por muchos años, la mayoría ha evitado intervenir quirúrgicamente excepto en casos seleccionados. Hubo alguna esperanza en cuanto al tratamiento médico de los meningiomas con el descubrimiento de que algunos de estos tumores tienen receptores de progesterona. Sin embargo, la terapia hormonal con RU46, no ha mostrado mucho beneficio. Otros tratamientos quimioterapéuticos como la hidroxurea, también han sido ineficaces. Recientemente el advenimiento de las radiaciones locales ha permitido el tratamiento de los meningiomas, librando aparentemente al nervio óptico de los efectos tardíos de la radionecrosis. En la institución se han observado respuestas muy satisfactorias a ambas, tanto a radiaciones fraccionadas como también al cuchillete gamma, y hasta ahora no se han observado efectos secundarios significativos. Muchos otros centros de tratamiento han tenido similares resultados y la radiación para

los meningiomas afectando al nervio óptico se ha convertido en una práctica estándar.<sup>8</sup>

El efecto de la deficiencia nutricional sobre el nervio óptico se mantiene como un misterio. La forma más común de esto se ve entre individuos que tienden a consumir cantidades excesivas de alcohol y tabaco. Las investigaciones en este campo se complican por la posible toxicidad del tabaco y el alcohol, los cuales en combinación con la deficiencia nutricional parece afectar la parte más central e importantes fibras del nervio óptico. La epidemia de neuropatía óptica y periférica que afectó a muchos cubanos durante el comienzo de la década del 1990 incrementó la conciencia acerca de esta condición, en especial de su compleja naturaleza.<sup>9,10</sup> La biología molecular ha ayudado a entender cómo algunas toxinas y deficiencias nutricionales pueden afectar el metabolismo energético dentro de la mitocondria, el cual puede llevar a daño de las fibras nerviosas del haz papilomacular.

Verdaderamente el conocimiento de la biología molecular de la neuropatía óptica hereditaria de Leber ha sido uno de los mayores avances en el entendimiento de las enfermedades del nervio óptico en general. Además, puede ser que en esta enfermedad pueda resultar fructífera, otra opción terapéutica emocionante, el uso de agentes neuroprotectores.<sup>11</sup> El problema con el uso de neuroprotectores en el tratamiento de las enfermedades traumáticas del nervio óptico así como de las isquémicas es el factor de tiempo crítico. Estudios experimentales han demostrado que agentes usados para prevenir la apoptosis deben ser dados inmediatamente o antes que el nervio óptico sea dañado para poder mostrar algún efecto beneficioso. En el caso de la neuropatía óptica hereditaria de *Leber*, a pesar de que el primer nervio afectado puede no ser capaz de sobrevivir, aun cuando los neuroprotectores se administren de manera relativamente oportuna, la demora en el compromiso del segundo nervio óptico puede permitir la intervención de los agentes neuroprotectores. Muchos pacientes son diagnosticados con neuropatía óptica hereditaria bastante tiempo antes de que el segundo ojo sea afectado. Si se puede dar un agente neuroprotector durante este intervalo de tiempo, quizás el daño del segundo ojo pueda ser, al menos, minimizado.

Una neuropatía óptica mucho más común, la isquemia óptica neuropática anterior, se mantiene sin un tratamiento adecuado. Se ha abogado la terapia con aspirina y puede dar algún beneficio,<sup>12</sup> especialmente en relación con el segundo ojo dañado, lo cual ocurre en cerca del 25 % de los individuos afectados. En algunos pacientes la apnea de sueño puede jugar un papel y tratando esta puede reducirse la posibilidad de afectarse el segundo ojo.<sup>13</sup> El control de la presión intraocular y su balance con la presión sanguínea sistémica continúa siendo muy difícil de lograr, aunque hay algunas evidencias de que el incremento de la presión ocular combinada con el descenso de la presión sanguínea sistémica, especialmente de noche, puede jugar un papel.<sup>14,15</sup> El uso de agentes neuroprotectores en las neuropatías traumáticas e isquémicas han dado algún aliento para considerar la prevención al daño progresivo de la isquemia óptica neuropática anterior, con la aplicación de neuroprotectores.

También los neuroprotectores pueden prevenir o limitar el daño al ojo contralateral.<sup>16</sup>

El papiledema es aun tratado con cirugía descompresiva de las vainas del nervio óptico, aunque nuevos conocimientos de la causa de la hipertensión endocraneana idiopática puede hacer a la cirugía menos

necesaria para aquellos pacientes los cuales pueden ser mejor manejados con medicamentos. La pérdida de peso se mantiene como la vía más efectiva para el control de la hipertensión endocraneana benigna. Los avances recientes en la cirugía de bypass gástrico han hecho posible que la pérdida de peso se logre con mucha más facilidad. Recientemente, una excelente y meticulosa revisión sobre este tema ha sido publicado por los doctores *Digre y Corbett*.<sup>17</sup>

La neuropatía óptica traumática continua siendo difícil de estudiar. Los agentes neuroprotectores han mostrado ser beneficiosos en estudios experimentales, pero la logística de la administración de la droga en el momento del trauma son los principales puntos de tropiezo en esta área.

Aunque se encuentre distante el tratamiento efectivo de muchas formas de neuropatía óptica, el futuro es más brillante de lo que fue unos pocos años atrás. Ha llegado el momento para que se piense en la neuropatía óptica no simplemente como un reto diagnóstico, sino como un grupo de desórdenes para los cuales se tiene, o pronto se tendrán opciones terapéuticas efectivas.

## Referencias bibliográficas

1. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 1993;329:1764-1969.
2. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon bet-1 a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2000;343: 898-904.
3. Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Effect of early interferon on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet*. 2001;357:1576-82.
4. Zavadinov R, Rudick RA, De Masi R et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001;57:1239-47.
5. McLeish WM, Pulido JS, Holland S et al. The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency type 1-infected host. *Ophthalmology* 1990;97:196-203.
6. Goodman AD, Miller DH. Infections and MS, clinical trials move to center stage. *Neurology*. 2002;58:7-8.
7. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1523-34.
8. Andrews DW, Foroozan R, Yang BP et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery. *Neurosurgery* 2002;51:890-904.
9. Hedges TR, Hirano M, Tucker K et al. Epidemic optic and peripheral neuropathy in Cuba: a unique geopolitical public health problem. *Survey of Ophthalmol*. 1997;41:341-53.
10. Santiesteban-Freixas R, Rodriguez-Hernández M, Hirano M, et al. Neuropatia optica hereditaria de Leber y su posible relación con la reciente epidemia de Cuba. *Rev Neuro* 1999;29:289-96.
11. Miller NR. Optic nerve protection regeneration, and repair in the 21st century; LVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;132:811-8.

12. Mojon DS, Hedges TR, Ehrenberg B et al. Association between sleep apnea and nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:601-5.
13. Kalenak JW, Kosmorsky GS, Rockwood EJ. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:660-1.
14. Landau K, Winteerkorn JMS, Mailloux LU et al 24-hour blood pressure monitoring in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:570-5.
15. Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The effect of aspirin on the visual outcome of non-arteritis ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:450-1.
16. Levin LA, Louhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy.. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:488-91.
17. Digre KB, Corbett JJ. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) a reappraisal. *The Neurologist*. 2001;7:2-67.

Recibido: 18 de agosto de 2005. Aprobado. 21 de octubre de 2005.

<sup>1</sup>**New England Medical Center, Tufts University, Boston, MA USA.**