

## OFTALMOLOGÍA

## NEUROPATIA ÓPTICA

Oscar Camacho Esquivel\*  
Alexander Gómez Quirós\*\*

## SUMMARY

There is a group of optic neuropathies of either genetic or acquired origin characterized by similar clinical manifestations with preferential involvement of the papillomacular bundle. These optic neuropathies share a presumed common pathophysiology of mitochondrial dysfunction. A variety of medications cause optic neuropathy by interfering with mitochondrial function. In many cases, drug toxicity is dose and duration dependent, and discontinuation of the drug can lead to significant visual recovery. Prompt recognition

of this association is critical in preventing irreversible, profound visual loss.

## INTRODUCCIÓN

Existen un grupo de neuropatías ópticas de origen genético o adquirido que se caracterizan por manifestaciones clínicas similares con afectación principal del haz papilo-macular (HPM), el cual es susceptible al daño por ser pequeño, no mielinizado y tener altas demandas de energía. Estas neuropatías ópticas

presentan un proceso fisiopatológico en común que es la disfunción mitocondrial. Una variedad de medicamentos pueden causar neuropatía óptica al interferir con la función mitocondrial. Etambutol, cloranfenicol, linezolid, eritromicina, estreptomycin y drogas antirretrovirales pueden causar esta entidad, en muchos casos la toxicidad depende de la dosis y el tiempo de exposición y al discontinuar el medicamento es posible observar recuperación significativa de la visión.

\* Medicina y Cirugía General, Medicina del Trabajo. Correo: ocamacho@doctor.com

\*\* Medicina y Cirugía General. Correo: alexander.g.q@hotmail.com

## NEUROPATÍA ÓPTICA MITOCONDRIAL (NOM)

Representa espectro de alteraciones neuronales que resultan de diferentes etiologías tanto genéticas como adquiridas. La presentación clínica de NOM se caracteriza por una disminución bilateral, lenta y progresiva de la visión central, discromatopsia, escotomas centrales y pérdida de sensibilidad al contraste<sup>(9)</sup>. Los pacientes describen la pérdida visual como un halo central o nube oscura, el dolor no es característico de NOM. Inicialmente a la oftalmoscopia, se detecta en la etapa presintomática de la enfermedad una microangiopatía peripapilar telangiectásica. Aumentando la hiperemia, el pseudoedema del disco óptico y la arteriola se dilata al final de la etapa.<sup>(2)</sup> En la etapa aguda se disminuye la visión y se observa hiperemia severa, dilatación arteriolar, inflamación del disco, angiopatía telangiectásica y palidez del disco óptico. La agudeza visual disminuye y se puede desarrollar un escotoma central. Los cambios en el fondo de ojo pueden ser mínimos o estar ausentes. No existe defecto pupilar aferente debido en parte a la afectación simétrica del nervio óptico. Las manifestaciones clínicas pueden ser explicadas por la afectación

selectiva del HPM, cuyas fibras son susceptibles debido a que presentan un largo segmento no mielinizado en la retina y tener un pequeño calibre<sup>(10)</sup>. La afectación preferencial del HPM es una manifestación común de un amplio rango de enfermedades adquiridas o genéticas como por ejemplo la Neuropatía Óptica de Leber y la Atrofia Óptica Autosómica Dominante. Otros ejemplos incluyen deficiencias nutricionales de ácido fólico y vit B12, además combinaciones de deficiencias nutricionales y tóxicas como tabaco-alcohol. En todos los casos, NOM inicia con disfunción de la fosforilación oxidativa mitocondrial.<sup>(3)</sup>

### VÍA COMÚN

La mitocondria provee la mayor cantidad de energía celular a través de la fosforilación oxidativa, durante este proceso, electrones se transfieren a través de una cadena compleja. Cuando los electrones no completan el proceso, se generan especies reactivas de oxígeno. La combinación de disminución de la energía disponible y estrés oxidativo resulta en aumento de la permeabilidad mitocondrial ocasionando liberación de citocromo c, activando la apoptosis. Los axones de las células ganglionares de la retina convergen hacia la cabeza

del nervio óptico y pasan a través de la lámina cribosa, la mielinización de los axones se da posterior al pasar por ésta<sup>(8)</sup>. Existen varios factores que determinan la vulnerabilidad de los axones del HPM, uno de ellos es la alta demanda energética asociada con poca producción de energía, una alta proporción área/volumen, y la ausencia de mielina. Como parte de un mecanismo de compensación, las células ganglionares desarrollan abundantes mitocondrias.

La palidez del disco óptico se presenta en etapas más tardías, indicando daño axonal irreversible. Al eliminar los factores desencadenantes, en este caso ciertos medicamentos, se puede observar una disminución del edema de la capa de fibras nerviosas y con esto una mejoría de la visión.

### EVALUACIÓN

Se deben realizar pruebas que evalúen la función del HPM, dentro de las que se incluyen toma de agudeza visual, evaluación de sensibilidad al contraste, campos periféricos, potenciales evocados, entre otros. La pérdida de sensibilidad al color es más característico que la disminución de la agudeza visual. La sensibilidad al contraste es efectiva para detectar neuropatía óptica

tóxica subclínica. Escotomas centrales y paracentrales son los defectos visuales más comunes. La tomografía óptica es útil en etapas subagudas y crónicas para determinar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina principalmente en el cuadrante inferotemporal<sup>(6)</sup>.

## NOM INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Existen medicamentos que ocasionan daño al nervio óptico al interferir con la fosforilación oxidativa mitocondrial, produciendo un cuadro clínico clásico de NOM. Se incluyen el etambutol, cloranfenicol, linezolid, eritromicina y antirretrovirales. Algunos otros pueden causar alteraciones pero de manera menos significativa con disfunción mitocondrial como amiodarona, inflixamib, clioquinol, dapsona, quinina e isoniazida.

## ETAMBUTOL

Alrededor del mundo hay aproximadamente 9.2 millones de casos de tuberculosis TB, cada año, aproximadamente el 55% de estos pacientes utilizan etambutol, como consecuencia este medicamento es la causa más común de neuropatía óptica tóxica. Etambutol es un quelante, un bacteriostático, aunque también

muestra efectos bactericida si las concentraciones son lo suficientemente elevadas, afecta a las bacterias mediante inhibición de la arabinosiltransferasa, una enzima importante en la síntesis de la pared celular. Debido a la similitud entre los ADN mitocondriales de los mamíferos y los ribosomas de las bacterias, el etambutol también interfiere con la fosforilación oxidativa y función mitocondrial lo cual explica sus efectos adversos. El cobre es un cofactor de la citocromo c oxidasa, un componente esencial de la cadena transportadora de electrones. Etambutol reduce los niveles de cobre, alterando así la fosforilación oxidativa. Terapia con reposición de cobre puede mejorar la supervivencia de las células ganglionares con modelos in vivo. Se han reportado casos con deficiencias de cobre por malabsorción debido a cirugía bariátrica, en los cuales se ha presentado disminución de la visión por neuropatía óptica<sup>(1)</sup>. Otros estudio sugieren que el zinc también juega un rol importante en la toxicidad del etambutol, los individuos con niveles bajos de zinc son más susceptibles a tener afectación ocular. Los efectos quelantes del etambutol inhiben la activación de los lisosomas, resultando en acumulación de zinc en los lisosomas, con aumento de su permeabilidad y llevando a muerte celular. La disminución

de la visión se presenta en un 50% de los pacientes que reciben una dosis de 60-10mg/kg/d, 5% con dosis de 25mg/kg/d y menos de 1% con dosis inferiores a 15mg/kg/d. Las alteraciones en la visión se presentan de manera insidiosa y simétrica, ocurriendo alrededor de 2-8 meses después de iniciado el tratamiento. Usualmente se presenta con pérdida de la visión central, se pueden requerir de neuroimágenes ya que estos hallazgos sugieren afectación del quiasma óptico<sup>(5)</sup>. Los principales factores de riesgo para desarrollar neuropatía óptica asociada a medicamentos son la edad, hipertensión arterial y enfermedades renales. El régimen de tratamiento para los nuevos casos diagnosticados con TB incluye una fase inicial de 2 meses de duración, seguido de una fase de 4-6 meses. La fase inicial incluye isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La toxicidad del etambutol es dosis y duración dependiente<sup>(6)</sup>. Los niveles tóxicos de etambutol se presentan cuando la dosis no es ajustada de acuerdo al peso y la función renal del paciente, sin embargo se ha reportado hasta 1% de pacientes con alteraciones aún tomando la dosis recomendada. La Organización Mundial de la Salud recomienda dosis diarias de 20mg/kg (rango 15-25mg/kg), dosis mayores a 30mg/kg se deben considerar solamente

en los casos de TB resistente. La afectación de la visión es rara en tratamientos menores a 2 meses y usualmente reversible al retirar el medicamento, sin embargo, se puede presentar daño irreversible si el medicamento se utiliza por más de 6 meses. Después de retirar el medicamento, la agudeza visual puede continuar disminuyendo por meses, llegando a estabilizarse hasta 6 meses después. El etambutol se elimina por vía renal, por lo que pacientes nefrópatas pueden presentar mayor riesgo de toxicidad. Se debe educar a los pacientes para retirarlo en caso de que se presenten síntomas visuales. El manejo de estos pacientes debe incluir valoración inicial de agudeza visual, visión de color, campimetría y se deben repetir al presentarse síntomas para determinar el grado de afectación. Durante la fase de tratamiento los pacientes asintomáticos deben ser examinados cada 1-3 meses, los monitoreos mensuales pueden ser necesarios para pacientes con riesgo de toxicidad elevado como diabetes, insuficiencia renal crónica, tuberculosis renal, edades extremas y otras enfermedades oculares asociadas.

### CLORANFENICOL

Inhibe la síntesis proteica a nivel de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibe la formación

de puentes peptídicos en la cadena en elongación. Es posible que también inhiba la síntesis proteica de células eucariotas, lo cual explicaría su toxicidad.

La incidencia y severidad de neuropatía óptica es dosis dependiente. El tratamiento con vitamina del complejo B, logra una recuperación importante de la función visual. La microscopía electrónica de pacientes que usan cloranfenicol demuestra mitocondrias con aumento de tamaño y altos niveles de depósitos de hierro. Los hallazgos clínicos con el uso de cloranfenicol incluyen discos ópticos hiperémicos con bordes mal definidos, edema del haz papilo-macular y escotomas centrales<sup>(11)</sup>.

### LINEZOLID

Este medicamento se utiliza para tratar *Staphylococcus aureus* metilicina resistentes y *Enterococcus* vancomicina resistentes. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica de la bacteria al impedir la formación del complejo de iniciación, como los ribosomas mitocondriales son similares a los de las bacterias, la síntesis de proteínas en la mitocondria se ve igualmente afectada.

Linezolid es generalmente bien tolerado cuando se usa por un período de 28 días. Se ha reportado

neuropatía óptica y periférica en pacientes con periodos más largos de consumo. La toxicidad se asocia con terapia extendida por más de 5 meses. Las alteraciones visuales pueden recuperarse por completo al discontinuar el tratamiento, sin embargo la neuropatía periférica parece ser irreversible<sup>(4)</sup>. El edema inicial del disco óptico resuelve tras discontinuar su uso. En modelos con ratas, linezolid ha demostrado inducir una disminución de la actividad de los complejos I y IV mitocondriales, un efecto dosis y tiempo dependientes.

### OTROS ANTIBIÓTICOS

La eritromicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis de proteínas. Induce una disfunción mitocondrial con un efecto dosis dependiente. De manera similar la estreptomicina y los aminoglicósidos, mejor conocidos por sus efectos de toxicidad a nivel del VIII PC y nervios periféricos, pueden causar además neuropatía óptica<sup>(12)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una historia clínica detallada brinda información para orientar el diagnóstico, se debe realizar una lista completa de

medicamentos puede identificar el agente causal. Niveles séricos de vitamina B1, B2, B12, ácido fólico y piruvato pueden ayudar a determinar causas nutricionales. Analizar la orina por metales pesados, historia familiar de enfermedades del nervio óptico, presencia de telangectasias alrededor del disco y afectación simétrica de ambos ojos puede ser sugestiva de Neuropatía Óptica de Leber, por lo que se debe confirmar el diagnóstico con estudios genéticos. Una historia de afectación autosómica dominante y progresión lenta de la NO que inicia en la niñez es sugestivo de Atrofia Óptica Dominante. La neuritis óptica de manera ocasional se puede presentar bilateralmente y producir escotomas centrales y cecocentrales. Sin embargo, una historia de esclerosis múltiple, una resonancia magnética con defectos de sustancia blanca y mejoría de la función visual después de varias semanas apoyan el diagnóstico de Neuritis Óptica. De manera similar, los tumores de la hipófisis y afectaciones a nivel del quiasma óptico, producen pérdida bitemporal del campo visual lo cual puede simular un defecto cecocentral, por lo que es necesario estudios con neuroimágenes. Las asociaciones sistémicas como combinación de parestesias, ataxia y problemas de audición sugieren etiología

multifactorial, principalmente neuropatías nutricionales.

## PREVENCIÓN

En la NOM existe un período de reversibilidad ya que la disfunción mitocondrial puede llevar a alteraciones visuales sin pérdida axonal inmediata. Durante este período se dan modificaciones como transporte axonal más lento y edema, antes de llegar hasta apoptosis. Pero si la injuria se mantiene por determinado tiempo, se puede presentar daño irreversible con atrofia óptica, con muy poca o nula recuperación.

Tomando en consideración este proceso, reconocer la toxicidad inducida por los medicamento de manera temprana y discontinuar su uso es crítico para prevenir la pérdida de visión irreversible.

## RESUMEN

Existen un grupo de neuropatías ópticas de origen genético o adquirido que se caracterizan por manifestaciones clínicas similares con afectación principal del haz papilo-macular (HPM), el cual es susceptible al daño por ser pequeño, no mielinizado y tener altas demandas de energía. Estas neuropatías ópticas presentan un proceso fisiopatológico en común que es la disfunción mitocondrial.

Una variedad de medicamentos pueden causar neuropatía óptica al interferir con la función mitocondrial. Etambutol, cloranfenicol, linezolid, eritromicina, estreptomycin y drogas antirretrovirales pueden causar esta entidad, en muchos casos la toxicidad depende de la dosis y el tiempo de exposición y al discontinuar el medicamento es posible observar recuperación significativa de la visión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Becker D, Balcer L, Galetta S. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *Journal of Obesity*. 2012;60:8534.
2. Carelli V, Ross-Cisneros F, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Progress in Retinal Eye Research*. 2004; 23:53–89
3. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochemistry International*. 2002;40: 573–584
4. Javaheri M, Khurana R, O'Hearn T. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder?. *British Journal Ophthalmology*. 2007;91(1): 111–115.
5. Kho R, Al-Obailan M, Arnold A. Bitemporal visual field defects in ethambutol-induced optic neuropathy. *Journal of Neuroophthalmology*. 2011;31:121–126
6. Kim U, Hwang J. Early stage ethambutol optic neuropathy: retinal

- nerve fiber layer and optical coherence tomography. *European Journal of Ophthalmology* 2009;19:466–469
7. Miller N. Toxic and deficiency optic neuropathies. *Clinical Neuro-ophthalmology*, 2005:448–463.
  8. Pan B, Ross-Cisneros F, Carelli V, Rue K, Mathematically modeling the involvement of axons in Leber's hereditary optic neuropathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2012;53:608–617.
  9. Patrick Y., Philip G., Patrick F. Mitochondrial optic neuropathies – Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011; 30:81–114
  10. Rizzo J. Adenosine triphosphate deficiency: a genre of optic neuropathy. *American Academy of Neurology*. 1995;45:11–16
  11. Wong S, Silva F, Plant G. An old friend revisited: chloramphenicol optic neuropathy. *JRSM Short Rep*. Mar 2013; 4(3): 20.
  12. Yu-Wai-Man P, Griffiths P, Chinnery P. Mitochondrial optic neuropathies—disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:81–114.