

Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de las Neuropatías Ópticas Nutricionales

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

Nutritional Optic Neuropathies: State of the Art and Emerging Evidences

de

Roda M, di Geronimo N, Pellegrini M, Schiavi C

integrantes de

University of Bologna, Bolonia, Italia

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

Nutrients

12(9):1-12, Ago 2020



Las neuropatías ópticas nutricionales son una causa infrecuente de pérdida de la visión bilateral, simétrica y progresiva. Los hallazgos clínicos no son patognomónicos, ya que las neuropatías hereditarias y las neuropatías tóxicas comparten signos y síntomas.

Introducción

La neuropatía óptica nutricional (NON) pertenece al grupo de las neuropatías metabólicas, en el cual también se incluyen las neuropatías tóxicas y las neuropatías hereditarias y degenerativas, todas ellas secundarias a trastornos del metabolismo mitocondrial. En las NON, el daño de las mitocondrias es secundario a la falta de nutrientes cruciales para su función, entre ellos cobre y vitaminas del grupo B, como vitamina B₁₂, vitamina B₁ (cianocobalamina) y vitamina B₉ (ácido fólico). La deficiencia de estos nutrientes compromete el transporte de electrones y, por lo tanto, la síntesis de ATP se reduce. La desmielinización de axones y el estrés oxidativo son otros mecanismos fisiopatogénicos involucrados en las NON. El conocimiento de estas enfermedades surgió principalmente durante períodos de guerra y hambruna. Por ejemplo, la epidemia cubana de neuropatía óptica fue fundamental para la comprensión de la fisiopatogenia del daño del nervio óptico.

La NON habitualmente se presenta con pérdida visual subaguda, bilateral, bastante simétrica e indolora. Los pacientes con NON por lo general tienen discromatopsia, pérdida de la sensibilidad al contraste y escotomas centrales o centrocecales; el campo periférico suele estar preservado. Habitualmente, los pacientes con NON no presentan defectos pupilares relativamente aferentes (*relatively afferent pupillary defect* [RAPD]). Si bien en las etapas iniciales el disco óptico no está afectado, en etapas avanzadas de la enfermedad se observa disco óptico pálido, edematoso o hiperémico, como consecuencia, sobre todo, de la pérdida preferencial de los haces fibrosos papilomaculares. La atrofia óptica sería el estadio más avanzado de la NON, de allí la importancia de la identificación de la enfermedad en estadio precoz, con la finalidad de corregir las deficiencias nutricionales, la única intervención eficaz.

La deficiencia de vitamina B₁₂, ácido fólico, tiamina y cobre es infrecuente en los países desarrollados, pero se observa

cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con antecedente de cirugías bariátricas y en los sujetos veganos. En los países con recursos bajos a intermedios, la ingesta inadecuada es la principal causa de NON. En este estudio se revisan la etiología, los hallazgos clínicos, el diagnóstico y el tratamiento de las NON.

Etiología de las NON

Las vitaminas del grupo B cumplen un papel decisivo como coenzimas en las reacciones enzimáticas en distintos sistemas biológicos. Las vitaminas B₁₂, B₆ y B₁ se consideran vitaminas neurotróficas, debido a que son esenciales para el mantenimiento de la salud del sistema nervioso, incluida la salud del nervio óptico. Las deficiencias de micronutrientes pueden asociarse con el consumo excesivo de alcohol y tabaco.

Vitamina B₁₂ (cobalamina)

La vitamina B₁₂ o cobalamina es una vitamina hidrosoluble esencial que se obtiene de alimentos de origen animal, como carnes y huevos, y de alimentos a base de granos fortificados. En el estómago, la vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco (FI) sintetizado por las células parietales gástricas; el complejo se absorbe en la parte terminal del íleon. En la circulación se une a la transcobalamina II para distribuirse en todos los tejidos; se almacena en el hígado. La vitamina B₁₂ es esencial para el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y las proteínas; para la hematopoyesis y para la conversión de 5-metilтетраhydrofolato a tetrahydrofolato, de homocisteína a metionina, y de ácido metilmalónico a succinil coenzima A. La principal causa de deficiencia de vitamina B₁₂ en países de recursos bajos es la privación nutricional; en los países desarrollados obedece fundamentalmente a trastornos en la biodisponibilidad, o a interferencia con la absorción, el almacenamiento o el transporte, por ejemplo en la anemia perniciosa, una enfermedad autoinmune caracterizada por

la atrofia de las células parietales gástricas. La deficiencia de vitamina B₁₂ aparece de manera insidiosa con alteraciones hematológicas (anemia, palidez, mareos, taquicardia, dificultad para respirar), gastrointestinales (pérdida de peso y diarrea) y neurológicas (parestias, ataxia y neuropatía periférica). La vitamina B₁₂ es esencial para la síntesis de mielina, de modo que su deficiencia se asocia con incorporación de los ácidos grasos anormales en los lípidos de las neuronas, con alteraciones de la conducción nerviosa. La neuropatía óptica obedece a la degeneración de la lámina de mielina de las fibras del nervio óptico y al daño de los axones de las células ganglionares de la retina. La deficiencia de vitamina B₁₂ se asocia con muerte celular por aumento de la síntesis de superóxido. La neuropatía óptica puede ser la primera manifestación clínica de la deficiencia de cobalamina y puede aparecer antes que los trastornos hematológicos.

Ácido fólico (vitamina B₉)

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del grupo B, que se encuentra fundamentalmente como poliglutamato en ciertos alimentos, como legumbres, levaduras, frutas y verduras de hojas verdes. La forma oxidada (monoglutamato) es infrecuente en la naturaleza, pero se encuentra en alimentos fortificados y suplementos. El ácido fólico es hidroxilado en monoglutamato antes de su absorción, por acción de la carboxipeptidasa II (GCP II), localizada principalmente en la parte proximal del intestino delgado. Los derivados de ácido fólico participan en diversas reacciones de metilación y en la síntesis de pirimidina y purina. La deficiencia de ácido fólico es infrecuente en los países en los cuales se implementan programas de fortificación voluntaria u obligada de alimentos; la deficiencia, en cambio, es relativamente frecuente en sujetos con ingesta inadecuada de alimentos, con alcoholismo o trastornos de la absorción, o en presencia de pérdida o mayores demandas.

En sujetos de edad avanzada, el estado de ácido fólico bajo se asocia con disfunción cognitiva y con consecuencias graves sobre el sistema visual, por ejemplo ambliopía nutricional, atrofia del disco y disminución gradual de la visión. La ausencia de folato en suero se correlaciona con NON. La deficiencia ocasiona pérdida progresiva central de la visión, sin compromiso del campo periférico, por mecanismos que todavía no se conocen por completo, pero podrían participar la acumulación de homocisteína, así como los trastornos en la maduración de los oligodendrocitos y del metabolismo mitocondrial, con producción reducida de ATP, como ocurre en la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Tiamina (vitamina B₁)

La tiamina es una vitamina hidrosoluble que se obtiene de los granos enteros, las carnes y los pescados; se absorbe en el tracto gastrointestinal y se almacena como difosfato de tiamina, un metabolito que participa en la producción de energía, como cofactor esencial para la acción de diversas vitaminas en el ciclo de Krebs, la glucólisis y la vía de la pentosa fosfato. La vitamina B₁ también actúa en la síntesis de ácidos nucleicos, neurotransmisores y mielina, y ejerce efectos antioxidantes en las células nerviosas. La deficiencia de tiamina ocasiona muerte selectiva de células neuronales por múltiples mecanismos, entre ellos la energía celular insuficiente, la acidosis láctica focal, la ruptura de la barrera hemoencefálica, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Los principales factores de riesgo para la deficiencia de tiamina son el alcoholismo, las dietas desequilibradas, las cirugías bariátricas, el hipertiroidismo y el embarazo. La encefalopatía de Wernicke-Korsakoff (estado confusional agudo, ataxia

y oftalmoparesia) es la principal manifestación clínica de la deficiencia de tiamina. Los hallazgos oculares más comunes consisten en nistagmo y parálisis de los músculos oculares. Sin embargo, la neuropatía óptica es una complicación infrecuente de la deficiencia de vitamina B₁; por lo general, es bilateral y grave, y se asocia con edema del disco óptico. La disfunción mitocondrial sería el principal mecanismo fisiopatogénico involucrado.

Cobre

El cobre es indispensable para el metabolismo oxidativo del organismo. El contenido total de cobre en el cuerpo es de entre 100 y 150 mg, en tanto que la demanda diaria es de entre 2 y 5 mg. Se absorbe principalmente en el intestino delgado proximal; el pH ácido gástrico es fundamental para la liberación de cobre de los alimentos. Este elemento es un cofactor enzimático que participa en la función de los sistemas hematopoyético, vascular, esquelético y nervioso, por la regulación del transporte de electrones, las defensas antioxidantes y el metabolismo del hierro. La deficiencia nutricional de cobre es infrecuente, y suele observarse en estados de malaabsorción, como en la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y la fibrosis quística. La deficiencia de cobre también se encuentra en la resección gástrica completa o parcial, en las resecciones de intestino delgado y luego de procedimientos bariátricos que se acompañan de malaabsorción.

La deficiencia de cobre provoca trastornos hematológicos y neurológicos, como mielopatía, neuropatía periférica, mieloneuropatía, mononeuropatía, hiposmia, hipogeusia, deterioro cognitivo, neuropatía óptica y pérdida de la visión. Las cirugías bariátricas se vinculan de manera infrecuente con la neuropatía óptica, por lo general entre 1.5 y 3 años después de la intervención; sin embargo, puede aparecer hasta 20 años después y puede ser aguda, subaguda o crónica. Si bien los mecanismos fisiopatogénicos de la neuropatía óptica por deficiencia de cobre se conocen poco, la desmielinización, los trastornos del metabolismo mitocondrial y el estrés oxidativo serían particularmente importantes en este sentido.

Diagnóstico

Las NON se caracterizan por la pérdida visual progresiva, bilateral y simétrica, con pérdida de la agudeza visual central. Clínicamente, las neuropatías nutricionales no se distinguen de otras formas de neuropatías, hereditarias y degenerativas o tóxicas, de modo que los antecedentes clínicos son fundamentales. El examen de fondo de ojo muestra el disco óptico normal o hiperémico en los estadios precoces, con progresión a la palidez después de meses. En la deficiencia de tiamina, el edema del disco óptico está presente desde el inicio de la enfermedad. Las pruebas de visión de colores son útiles para detectar discromatopsia, un síntoma temprano de la enfermedad. Las pruebas de campo visual muestran escotoma simétrico central o cecocentral, mientras que los potenciales visuales provocados revelan latencia normal o casi normal, con amplitud significativamente reducida. La electroretinografía y la tomografía de coherencia óptica son útiles para excluir enfermedad retiniana. El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas peripapilares de la retina comienza en la región papilomacular y se extiende, luego, a todas las regiones. La resonancia magnética de los nervios ópticos, del quiasma y del tracto óptico es útil para descartar lesiones por compresión o desmielinización. El estudio bioquímico permite detectar anemia y macrocitosis, y conocer los niveles séricos de cobalamina, folato, tiamina, niacina, riboflavina,

piridoxina, cobre y ceruloplasmina. La determinación de la concentración de cobalamina, ácido metilmalónico y homocisteína es útil en la deficiencia de B₁₂, aunque no se dispone de un valor preciso de cobalamina en este sentido; el umbral más utilizado es el de 150 pmol/l. En presencia de niveles bajos de cobalamina, el aumento de la concentración de ácido metilmalónico y de homocisteína confirma la deficiencia de B₁₂. La medición de los niveles de factor intrínseco y la búsqueda de anticuerpos contra las células parietales son procedimientos necesarios para establecer el diagnóstico de anemia perniciosa. La deficiencia de folato se estudia por medio de la valoración de los niveles séricos y eritrocitarios de folato que, aunque no detecta cambios agudos, refleja la concentración en el curso de vida de los eritrocitos. Este estudio, sin embargo, no es útil para diferenciar la deficiencia de folato y vitamina B₁₂. La medición sérica de ácido metilmalónico y de homocisteína contribuye a distinguir entre la deficiencia de cobalamina y de folato. Cabe destacar que la etiología de la NON suele ser multifactorial. Siempre deben considerarse las neuropatías ópticas hereditarias y degenerativas, para lo cual es particularmente útil la búsqueda de la mutación vinculada con la neuropatía de Leber y de la atrofia óptica dominante autosómica, ya que la deficiencia de micronutrientes puede desencadenar neuropatía óptica genética, por compromiso del metabolismo mitocondrial.

Tratamiento

El aporte de micronutrientes es el pilar terapéutico de las NON; por lo general, los pacientes presentan múltiples deficiencias que deben ser corregidas. Las pruebas genéticas son útiles para descartar neuropatías hereditarias.

En la deficiencia de vitamina B₁₂, el reemplazo puede realizarse por vía oral o intramuscular; esta última vía es particularmente eficaz para la mejoría rápida, en pacientes con síntomas neurológicos graves. Habitualmente se administra 1 mg por día durante 2 semanas y, luego, 1 mg dos veces por semana hasta la mejoría; la terapia de mantenimiento consiste en la administración de 1 mg cada 1 a 3 meses. La aplicación de cianocobalamina por vía nasal es una nueva opción para la terapia de mantenimiento. En pacientes con antecedente de cirugía bariátrica se recomienda el uso de

1 mg de vitamina B₁₂ por vía oral de manera indefinida. En la deficiencia de folato se debe administrar una dosis de 5 mg por día hasta la recuperación completa. La deficiencia grave de tiamina se asocia con encefalopatía de Wernicke; el tratamiento consiste en la administración intravenosa de tiamina, en dosis de 500 mg 3 veces por día, seguida de 250 mg por vía intravenosa o intramuscular por día durante 3 a 5 días, hasta la mejoría de los signos clínicos. Se considera que este esquema terapéutico también es útil para la corrección de la NON. La deficiencia de cobre suele corregirse con el aporte de sulfato de cobre por vía intravenosa y con gluconato de cobre por vía oral (2.4 mg en infusión de 4 horas durante 5 días y de 2 mg cada 6 horas, respectivamente). El abordaje de los pacientes con NON debe ser multidisciplinario, con seguimiento inicial cada 1 a 2 semanas. El pronóstico depende de la gravedad y del tiempo que transcurre entre los primeros signos y el tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la visión se recupera por completo.

Conclusión

Las NON son una causa infrecuente de pérdida de la visión; sin embargo, la incidencia podría incrementarse en el contexto de las cirugías bariátricas y de dietas estrictas, veganas o vegetarianas. Los estudios más recientes tuvieron especialmente en cuenta los aspectos etiológicos y fisiopatogénicos involucrados en el daño del nervio óptico, en relación con la deficiencia de nutrientes particulares, como también en el papel de la tomografía de coherencia óptica. La deficiencia de micronutrientes, en particular de cobalamina, ácido fólico, tiamina y cobre, siempre debe ser tenida en cuenta en pacientes con pérdida visual bilateral, progresiva y simétrica, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado cambian radicalmente el pronóstico de la enfermedad. A diferencia de las neuropatías isquémicas, inflamatorias y de etiología infecciosa, las formas nutricionales son, por lo general, bilaterales y simétricas. En cambio, las neuropatías tóxicas y hereditarias suelen presentar la misma sintomatología y, en ocasiones, aparecen en simultáneo con las formas nutricionales. Se requieren más estudios para definir con precisión las estrategias preventivas y terapéuticas para las NON.