

Medicina molecular

Non multum sed multa et nos mutamur

Glaucoma: La primera brecha abierta hacia la neuroprotección

Cor. M.C. Ret. Mario **Castañeda**

Ciudad de México

El glaucoma es una neuropatía de tipo degenerativo (aunque diferente de las de Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple) en la que las células ganglionares de la retina y sus axones mueren, individualmente y/o en pequeños grupos, sobre el curso de varios años (glaucoma crónico de ángulo abierto). Dicha pérdida neuronal ocurre, inicial y más importantemente, en la retina periférica. Clínicamente se manifiesta por palidez y excavación de la copa o disco óptico, adelgazamiento del borde neurorretiniano, doblamiento hacia atrás de los vasos sanguíneos sobre el borde de la copa en su progresión hacia el centro del disco (más acentuado en los venosos), desplazamiento nasal de los mismos y pérdida del campo visual con patrón característico.

La presión intraocular es el factor causal principal (no exclusivo) y el factor de riesgo primordial en esta neurodegeneración. Tanto, que en mis tiempos en el HCM aprendimos (equivocadamente) que glaucoma era hipertensión ocular. En función de ese importante papel, y sumado a la ignorancia sobre mecanismos de neurodegeneración, el enfoque farmacológico y quirúrgico para su tratamiento se ha dirigido, simplistamente, a reducir dicha presión. Acerca del mecanismo, el cuerpo neuronal y el axón han aparecido como candidatos paladines en cuanto al sitio primario de la lesión. Conocimientos adquiridos durante la última década permiten ahora elucubraciones razonables con respecto a la fisiopatología: a) obstrucción del flujo axoplásmico a nivel de la lámina cribosa, b) disminución de la microcirculación al mismo nivel, c) excitotoxicidad por el glutamato liberado por las neuronas dañadas, d) privación de factores de sobrevivencia (célula que no prolifera, célula que muere en ausencia de dichos factores), e) daño oxidativo por exceso de radicales libres, y, finalmente, apoptosis (ver Muerte Neuronal en: Castañeda M. Envejecimiento: La Última Aventura. Fondo de Cultura Económica). Toda hipótesis, por valiosa que parezca, pierde valor en ciencia si no puede ser probada (aunque no por ello podrá olvidarse). Pero su existencia permite desarrollar estrategias, en este caso, de neurorescate, neuroprotección y hasta de neuroregeneración. Por ejemplo, la introducción del factor de crecimiento neural (NGF) en el cerebro de monos rhesus viejos ha recuperado la atrofia neuronal que aparece con la edad. Después de 3 meses,

las neuronas previamente pequeñas y enjutas recuperaron su tamaño inicial. La tan discutida pérdida neuronal con la edad (ver la referencia arriba citada) parece, con estos datos, ser quizá sólo parte de la historia del desarrollo a tuestas del conocimiento humano.

La fase I de este tipo de experimentos en humanos (con Alzheimer) está en proceso de aprobación.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y varias interleucinas (IL) son expresadas en neuronas, astrocitos, microglía y células endoteliales. Dicha expresión se encuentra aumentada en Alzheimer y tanto TNF como IL-1 producen neurodegeneración (no per se sino al inhibir el efecto protector del factor de crecimiento semejante a insulina-1). Mas no han sido estudiados en glaucoma. Por otro lado, ahí se ha podido demostrar la existencia de la sintasa inducible de óxido nítrico (NOS-2). El óxido nítrico (NO) juega un papel protector en la patología vascular por hiperlipidemia, pero también es neurotóxico. Su toxicidad se deriva, hasta ahora (ver más adelante), de la formación del radical peroxinitrito (NO₃) que a su vez induce la del radical hidroxilo (ambos poderosos oxidantes).

El grupo de Arthur R. Neufeld (Universidad de Washington, St. Louis, MO) ha encontrado NOS-2 en los astrocitos de la cabeza del nervio óptico en ojos glaucomatosos humanos y en ojos de ratas con hipertensión intraocular crónica pero no en ojos normales. La asociación de NOS-2 con glaucoma e hipertensión ocular murina es sumamente interesante, pero asociación no es sinónimo de causalidad. Por otro lado, se conoce un fármaco, aminoguanidina (AG), que es inhibidor de NOS-2 y que ha sido utilizado en enfermos diabéticos. Dicho grupo de trabajo no desperdició la oportunidad y se preguntó: ¿podría la inhibición de NOS-2 evitar la neurodegeneración glaucomatosa? Para tal efecto utilizó su modelo en rata de hipertensión intraocular (HIO) que consiste en cauterizar, en uno de los ojos de cada animal, tres de los 4-5 troncos venosos mayores en la conjuntiva derivados del limbo corneal. Dicha intervención produce HIO (de 11 a 18 mmHg), la cual fue medida cada mes durante 6 meses. El grupo experimental, tratado con AG, y el control, sin AG, consistieron ambos de 8 animales. Todos los ojos operados, tanto del grupo experimental como del control, desarrolla-

ron HIO durante esos 6 meses (resultado esperado puesto que AG no es hipotensor). Además, los ojos operados e hipertensos del grupo control presentaron: a) excavación del disco óptico, b) pérdida de un 40% de células ganglionares en retina periférica, y c) degeneración axonal en las regiones periféricas del corte transversal del nervio óptico. Datos también esperados por el desarrollo de la neurodegeneración glaucomatosa inducida por la HIO. Sin embargo, ¡ninguno de estos tres últimos cambios se observaron en los ojos hipertensos del grupo experimental! (PNAS 1999; 96: 9944-9948). Es decir, la inhibición farmacológica de NOS-2, en presencia de HIO, tuvo un efecto neuroprotector en las célu-

las ganglionares y sus axones, y en segundo lugar, puso de relieve la importancia del daño oxidativo en la fisiopatología de la neurodegeneración glaucomatosa. Este mecanismo sin embargo, puede no ser el único responsable puesto que datos recientes indican que el óxido nítrico parece estar también involucrado en la regulación de apoptosis. Si bien es cierto que el camino desde el laboratorio experimental hasta la clínica, de la rata al humano, presenta más de un paso intermedio, estos datos representan la primera base firme desde la cual se puede, al fin, lanzar el ofrecimiento de un control efectivo de la neuropatía glaucomatosa; la segunda causa más importante de ceguera irreversible.