

# Protocolos en neuropatías ópticas. Parte 1

**Marta Galdos Iztueta<sup>1</sup>, Susana Noval Martín<sup>2</sup>,  
Nerea Martínez Alday<sup>3</sup>, Sergio Pinar Sueiro<sup>4</sup>,  
Alejandro Fonollosa Callduch<sup>5</sup>**

Autores colaboradores:

**Ricardo Martínez Fernández<sup>6</sup>, Roberto Fernández  
Hermida<sup>7</sup>, José María Losada Domingo<sup>8</sup>, Gema Rebolleda  
Fernández<sup>9</sup>**

(1) Licenciada en medicina y especialista en oftalmología. Hospital de Cruces. Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología (ICQO). Bilbao. Grupo de Oftalmo-Biología Experimental (GOBE). (2) Doctora en medicina y especialista en oftalmología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. (3) Jefe de servicio del Hospital de Cruces (Vizcaya). Licenciado en medicina y especialista en oftalmología. Bilbao. (4) Licenciado en medicina y especialista en oftalmología. Hospital de Cruces. Grupo de Oftalmo-Biología Experimental (GOBE). (5) Doctor en medicina. Licenciado en medicina y especialista en oftalmología. Hospital de Cruces. Bilbao. Grupo de Oftalmo-Biología Experimental (GOBE). (6) Licenciado en medicina y especialista en oftalmología. Hospital de Cruces. Bilbao. Grupo de Oftalmo-Biología Experimental (GOBE). (7) Doctor en medicina y especialista en oftalmología. Hospital de Cruces. Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología (ICQO). Bilbao. (8) Licenciado en medicina y especialista en neurología. Hospital de Cruces. Bilbao. (9) Doctora en medicina y especialista en oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid. IdiPAZ.



*A la vanguardia en nutrición ocular*

**RETILUT<sup>®</sup>**

**NUTROF OMEGA<sup>®</sup>**

**AREC<sup>®</sup>**

*DHA de microalgas*

- ✓ Más limpio
- ✓ Más puro
- ✓ Más seguro



*Hidroxitirosol*

Protector del epitelio pigmentario  
y antiinflamatorio primordial  
en el aceite de oliva



Nuestra web:  
[laboratoriossthea.com](http://laboratoriossthea.com)



1997 • 2012

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN

Revisado Septiembre 2012

## Protocolos en neuropatías ópticas. Parte 1

### Índice

<b>Introducción</b> .....	4
<b>Neuropatías ópticas isquémicas anteriores (NOIA)</b> .....	5
Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) .....	5
Epidemiología .....	5
Fisiopatogenia .....	5
Clínica típica .....	6
Evolución, pronóstico y ventana terapéutica.....	6
Asociaciones sistémicas.....	8
Tratamientos actuales, controversias y novedades recientes.....	8
Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIAA), arteritis de células gigantes, arteritis de la temporal.....	10
Epidemiología .....	10
Fisiopatogenia .....	10
Cuadro clínico típico .....	11
Tratamientos actuales, controversias y novedades recientes.....	11
Diagnóstico diferencial y estudio en las NOIA .....	14
<b>Neuritis óptica en esclerosis múltiple</b> .....	16
Conceptos previos.....	16
Neuritis óptica .....	16
Esclerosis múltiple .....	16
Pruebas complementarias.....	18
Resonancia nuclear magnética (RNM).....	18
Potenciales evocados visuales (PEV).....	19
Tomografía de coherencia óptica.....	19
Evolución.....	21
Niños .....	22
Diagnóstico diferencial.....	22
Neuropatía óptica autoinmune .....	23
Neuromielitis óptica .....	23
Otras causas posibles de pérdida visual en pacientes con EM .....	24
Tratamiento.....	24
Un brote de neuritis óptica.....	24
¿Se puede reducir la tasa de conversión a EM ante un síndrome clínico aislado?.....	25
<b>Referencias</b> .....	26

Edita: Domènec Pujades  
ISSN: 84-1887-4096  
© N.º de registro:  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Diseño y maquetación:  
DOBLEPÁGINA

Impresión: Trajecte  
Depósito legal: B-9565/2007

Septiembre 2012

065

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato pdf:  
<http://www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-informacion>

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en estos y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

## Introducción

La patología más frecuente del nervio óptico llega a las consultas de los oftalmólogos generales, de los glaucomatólogos, retinólogos y oftalmólogos pediátricos, con responsabilidades compartidas entre los servicios de oftalmología, neurología, neuropediatría y medicina interna. Esto implica, por un lado, la responsabilidad de todo este personal en tener una buena formación neurooftalmológica básica, y, por otro, que al menos haya en cada servicio una o varias personas familiarizadas con estas patologías de manera rutinaria y que acumulen experiencia clínica.

La patología del nervio óptico puede estar causada por múltiples etiologías, algunas de ellas potencialmente graves, incluso letales si no las diagnosticamos correctamente. Algunos ejemplos son las atrofas secundarias a compresión tumoral o compresión aneurismática. Por contrapartida, no es infrecuente someter a nuestros pacientes a un sobreexceso de pruebas complementarias e invasivas, lo que puede causar iatrogenia.

Para evitar estos problemas, una correcta orientación del cuadro clínico en el momento agudo (mediante anamnesis y exploración oftalmológica completa) es fundamental, ya que permite optimizar las pruebas complementarias, las interconsultas y la planificación de las próximas visitas.

El objetivo de este trabajo es exponer unos protocolos claros en las neuropatías ópticas más frecuentes en nuestras consultas de oftalmología, desde las urgencias y consultas generales, hasta la consultas específicas de neurooftalmología.

# Neuropatías ópticas isquémicas anteriores (NOIA)

**Marta Galdos.** Hospital de Cruces

## Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)

### Epidemiología

La NOIANA es la manifestación más frecuente de daño isquémico agudo del nervio óptico, siendo la neuropatía óptica más frecuente en pacientes por encima de los 50 años de edad, y representando el 96% de las NOIA. La incidencia estimada anual de NOIANA en los Estados Unidos es de 2,3-10,2 casos por cada 100.000 habitantes<sup>1-2</sup>, lo que representa alrededor de 6.000-8.000 nuevos casos cada año. No existe predisposición por sexo, pero esta enfermedad ocurre con una frecuencia significativamente mayor en la raza blanca respecto a las poblaciones afroamericanas e hispanas<sup>1,3</sup>. La edad promedio de debut está entre 57 y 67 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. De hecho la NOIA no es infrecuente en menores de 50 años, representando un 23% de las NOIA, y compartiendo factores de riesgo<sup>4</sup>.

### Fisiopatogenia

La fisiopatogenia de la NOIANA más ampliamente aceptada es la insuficiencia circulatoria de la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, la localización exacta de la vasculopatía asociada, así como el mecanismo de isquemia, sigue siendo desconocido<sup>5-6</sup>. La cabeza del nervio óptico es vascularizada por un círculo anastomótico arterial (círculo de Zinn-Haller, derivado de las arterias ciliares posteriores cortas) constituido por dos partes diferenciadas, superior e inferior, consistentes con los defectos altitudinales típicos de la NOIANA<sup>5,7</sup>.

### Angiografía fluoresceínica e histopatología en la NOIA

Los estudios con angiografía fluoresceínica aportan la mayor evidencia indirecta de la insuficiencia circulatoria de las ramas paraópticas de las arterias ciliares posteriores cortas<sup>5</sup>. Sin embargo, no se han realizado estudios histopatológicos adecuados de estos vasos, y no se conoce si se asocian cambios ateroscleróticos o trombosis<sup>8</sup>. Se ha descrito una serie de 193 ojos con diagnóstico histopatológico de NOIA<sup>9</sup>, pero como no estaban disponibles los datos clínicos, no pudieron identificarse los casos con presentación típica de NOIA. En dicha serie, no se identificó lipohialinosis, ni oclusión vascular o inflamación; sin embargo, los infartos identificados estaban predominantemente en la porción retrolaminar de la cabeza del nervio óptico, lo que sugiere una menor afectación de la circulación coroidea que irriga las porciones laminar y prelaminar<sup>9</sup>. Levin y Danesh-Meyer recientemente propusieron que la NOIANA podía ser primariamente una enfermedad venosa<sup>10</sup>; sin embargo, esta teoría continúa sin ser demostrada. Los pacientes con una ratio excavación copa/disco pequeño están predispuestos a tener NOIANA.

### Síndrome compartimental

Muchos trabajos afirman que los pacientes afectados de NOIANA presentan un disco óptico pequeño, con poca excavación en un 97% de los casos, y que también pueden tener asociada hipermetropía y drusas de disco óptico. Sin embargo un estudio reciente ha demostrado, por OCT, que los pacientes con NOIANA tienen una menor ratio de excavación copa/disco respecto a la población normal, con un mayor *crowding* axonal, pero no han encontrado diferencias en el tamaño del disco óptico<sup>11</sup>. En estos pacientes, la inflamación del disco provoca un “síndrome compartimental”, creando un círculo vicioso de edema de disco y hemorragia peripapilares<sup>5</sup>. Los axones apiñados (*crowded*) se inflaman en un espacio pequeño y, consecuentemente, se comprimen los capilares y otros pequeños vasos que se encuentran entre las fibras nerviosas, produciéndose un edema citotóxico y vasogénico que finalmente causa el infarto y la pérdida de tejido<sup>12</sup>. La isquemia/hipoxia parece ser consecuencia de la estasis del flujo axoplásmico en el nervio óptico<sup>13</sup>. En algunos casos se instaura un círculo vicioso desencadenado por la isquemia, que induce un edema axonal, que produce una compresión microvascular que aumenta la isquemia y conduce a un daño axonal progresivo.

### Clínica típica

Paciente de 60 años (puede ser a cualquier edad, preferentemente mayor de 40 años), que debuta con pérdida brusca aguda o subaguda (horas o días) e indolora de agudeza visual, defecto campimétrico o ambas. Se observa siempre DPAR, salvo en afectación bilateral. La disminución de agudeza visual suele ser intermedia (0,3-0,6), aunque puede oscilar desde no percepción luminosa (raramente) a visión de unidad. En 2/3 de los casos es mayor de 0,1.

La discromatopsia es proporcional a la pérdida de visión (láminas del test de Ishihara). El defecto campimétrico más frecuente es el escotoma altitudinal o arcuato con afectación predominantemente nasal-inferior. Puede existir cualquier otro déficit campimétrico, como depresión generalizada, grandes escotomas arcuatos o escotoma centrocecal. El edema de disco suele ser hiperémico, y se asocia a hemorragias en llama peripapilares (fig. 1A). El ojo contralateral, en la mayoría de los casos, muestra un disco óptico pequeño, con poca excavación o sin excavación, así como el fenómeno de *crowding* axonal o disco de riesgo (fig. 1B).

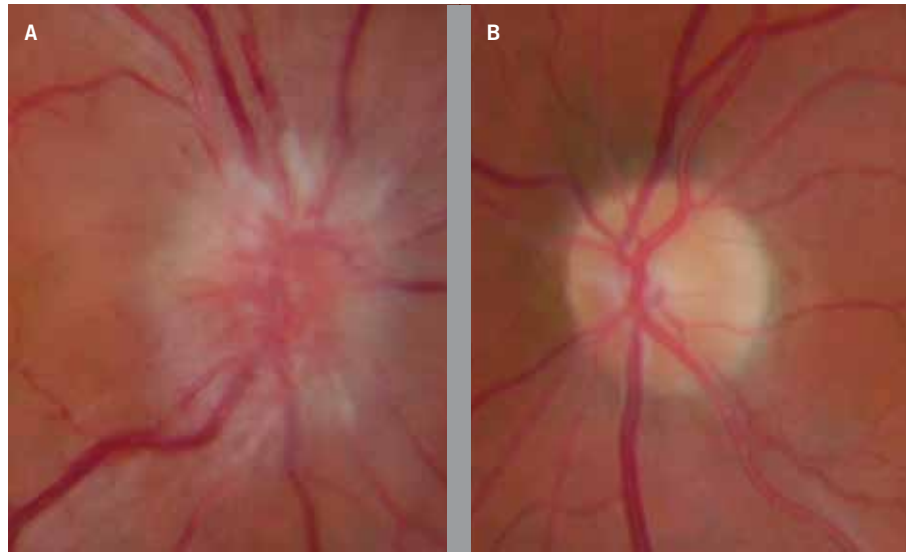
### Evolución, pronóstico y ventana terapéutica

#### Evolución

Algunos trabajos aseguran que en la mayoría de los casos de NOIANA la visión empeora progresivamente durante 2 semanas y después permanece estable. En la literatura se han descrito tres posibilidades de evolución clínica de la NOIANA. La probabilidad de que ocurra, en general, viene a ser de un tercio de posibilidades cada una: en primer lugar, un curso estable; en segundo lugar, una mejoría clínica de 3 líneas de agudeza visual<sup>14-16</sup>, y, por último, un curso progresivo<sup>14,17</sup>. En un periodo de 4 a 6 semanas el disco óptico evoluciona a atrofia, y en ese momento, una vez resuelto el edema, rara vez existe progresión clínica<sup>18</sup>. Ocasionalmente, el edema de disco puede preceder a la pérdida visual.

**Figura 1.**

**A.** NOIA no arterítica en disco óptico derecho de un paciente de 57 años de edad, su AVL es 0,7 y su test de Ishihara es de 12 láminas sobre 17. El fondo de ojo muestra un edema hiperémico de disco con hemorragias asociadas y vasos telangiectásicos.  
**B.** Típico disco de riesgo en el ojo contralateral con poca excavación (*crowding disc*).



#### Agudeza visual final

En relación con la agudeza visual final, parece ser que los pacientes más jóvenes, <50 años, presentaban mejor agudeza visual final. Según el IONDT, que incluía solo pacientes >50 años, el 35% de los ojos afectados tenía agudezas visuales mejores que 20/64, y el 36% peores que 20/200 a 6 meses<sup>3</sup>. Otro estudio sobre pacientes <50 años demostró agudezas visuales mejores que 20/64 en el 73% de los casos, y peor de 20/200 en el 18%<sup>4</sup>.

#### Riesgos de recurrencia

El riesgo de recurrencia en el ojo afecto es muy bajo, menor del 5% de los casos<sup>15</sup>, probablemente porque la atrofia de disco alivia el apiñamiento axonal<sup>19</sup>. El riesgo de NOIANA en el ojo sano es de un 15% a los 5 años<sup>15</sup>; presumiblemente, comparten los mismos hallazgos estructurales del disco (pequeño y con apiñamiento) y los mismos factores de riesgo. La baja agudeza visual en el primer ojo afecto y la diabetes mellitus aumentan el riesgo de afectación en el ojo sano según el IONDT; sin embargo, no hubo relación con la edad, el tabaco, el sexo o el uso de aspirina<sup>15</sup>. Otros estudios afirman que en pacientes más jóvenes el riesgo de afectación del ojo sano es mayor, con un 35% de afectación del segundo ojo a los 7 meses<sup>4</sup>.

#### Ventana terapéutica

La ventana terapéutica es inexacta, dado que la fisiopatogenia de la NOIANA permanece poco clara. Modelos animales sugieren una ventana terapéutica de entre 2 y 3 semanas<sup>20</sup>, de la mano de los datos clínicos que obtienen un empeoramiento clínico en las primeras 2 semanas, y que rara vez progresan más allá de un mes, momento en el que el edema de disco da lugar a atrofia óptica. Sin embargo, parece lógico que una intervención lo más precoz posible podría conllevar menor daño axonal isquémico.

### Asociaciones sistémicas

#### Factores de riesgo demostrados

Respecto a los factores vasculopáticos, son bien conocidos la diabetes, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia como factores de riesgo de pequeño vaso. Repka *et al.* indicaron que la prevalencia de HTA y DM en pacientes afectados de NOIANA sobre la población general estaba aumentada en pacientes entre 45-64 años, pero en mayores de 64 años no había diferencias significativas respecto a la población general<sup>21</sup>. En el Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial (IONDT)<sup>3</sup>, el 60% de los pacientes con NOIANA tenía al menos un factor de riesgo vasculopático, el 47% tenía hipertensión (HTA) y el 24% diabetes (DM). Estos números son similares a otro estudio que mostró que la HTA estaba presente en hasta un 49% y la DM en hasta un 26% de los pacientes con NOIANA<sup>22</sup>. La apnea obstructiva del sueño también está relacionada, y un trabajo reciente apoya que es un factor de riesgo independiente de causar NOIA<sup>23</sup>.

#### Otros presuntos factores de riesgo no demostrados

La arteriosclerosis o lipohialinosis se sospechan en la fisiopatogenia de la NOIANA, pero no hay confirmación histopatológica a día de hoy<sup>5,8</sup>. Cualquier asociación con otros factores de riesgo vasculares ha sido inconsistente<sup>24</sup>. Fumar no parece ser un factor de riesgo independiente<sup>25</sup>. La NOIANA no se ha asociado con estenosis ipsilateral de la arteria carótida y la NOIA embólica es extremadamente rara<sup>26</sup>. La hipoperfusión generalizada, el vasoespasmo, la anemia severa y la hipotensión nocturna parecen factores de riesgo, pero no están demostrados<sup>5,27</sup>.

Fármacos como la amiodarona<sup>28</sup> y fármacos para tratar la disfunción eréctil<sup>29</sup> se han asociado con la NOIA, aunque no se ha establecido claramente relación causal definitiva.

#### Riesgo de eventos vasculares sistémicos

No hay evidencias definitivas de que la NOIANA se asocie a infarto cerebral o de miocardio, pero dado que el 60% de los pacientes con NOIANA tienen al menos un factor de riesgo vascular, el riesgo de eventos vasculares debe ser considerado. El manejo de factores de riesgo vasculares debe manejarse, como en otros pacientes, de acuerdo con las guías basadas en la evidencia<sup>30</sup>.

#### Tratamientos actuales, controversias y novedades recientes

La mayoría de los tratamientos propuestos para la NOIANA son empíricos e incluyen un amplio rango de agentes terapéuticos que presumiblemente actúan sobre la trombosis de los vasos sanguíneos o el propio edema de disco. Otros fármacos parecen tener un efecto neuroprotector<sup>31</sup>. Aunque se han probado múltiples terapias, la mayoría no han sido estudiadas adecuadamente. El único estudio clase I, el reciente estudio multicéntrico Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial (IONDT), ensayo sobre el tratamiento prospectivo en la NOIANA, no encontró beneficio en la intervención quirúrgica<sup>3</sup>. No existen estudios clase I que muestren beneficio por tratamientos médicos o quirúrgicos

en la NOIANA. La mayoría de la literatura sobre tratamiento de la NOIANA consiste en series de casos retrospectivos o prospectivos y casos clínicos anecdóticos.

Los principales tratamientos han ido dirigidos a tratar en primer lugar la trombosis mediante agentes antiplaquetarios, como el AAS, anticoagulantes y trombolíticos. En segundo lugar, se han utilizado agentes vasopresores, como la pentoxifilina, que parece aumentar el flujo sanguíneo distal<sup>32</sup>. En tercer lugar, se ha actuado sobre el edema de disco mediante esteroides sistémicos o agentes anti-VEGF. Recientemente, un estudio controlado no randomizado ha sugerido que los esteroides orales podrían ser beneficiosos en la NOIANA aguda<sup>12</sup>. Otros autores han propuesto inyecciones intravítreas de esteroides o agentes anti-VEGF<sup>33,34</sup>. Por último, se han utilizado agentes para tratar o evitar el daño neuronal-axonal, lo que podemos llamar el ámbito de la neuroprotección. Agentes como la difenilhidantoína, la levodopa, la brimonidina tópica o el oxígeno hiperbárico se han utilizado sin éxito demostrado.

#### Modelos animales

Además, los modelos animales de NOIANA en ratón<sup>35</sup> y en primates<sup>36</sup> han emergido recientemente y han permitido realizar investigaciones sobre terapias, demostrando, por ejemplo, que el tratamiento estrogénico no es útil en preservar la estructura del nervio óptico en el modelo de NOIANA en ratón<sup>37</sup>. Sin embargo, estos modelos han sido criticados porque no reflejan la verdadera fisiopatogenia de la NOIANA, ya que la isquemia es inducida en la circulación arterial retiniana y no en la circulación de las arterias ciliares posteriores<sup>38</sup>.

#### OCT y NOIANA

La OCT es una herramienta que permite monitorizar la capa de fibras nerviosas, y, en el momento agudo, detecta el edema de disco; y progresivamente se puede evaluar la evolución a atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL). Contreras *et al.*, en 2007, describieron la evolución de la NOIANA estudiada por OCT, y demostraron que el edema difuso o sectorial de la capa de fibras nerviosas que aparece en el momento agudo, se normaliza al mes y medio presentando espesor normal, y a los 3 meses se objetivan los cambios anatómicos correspondientes al daño isquémico con la aparición de una disminución en el espesor de RNFL. Dicha pérdida de capa de fibras nerviosas se estabiliza a los 6 meses, momento en el cual existe una correlación con la pérdida de agudeza visual, así como una correlación con el defecto medio del campo visual. Cada 1,6 micras de pérdida en el promedio del grosor de RNFL, equivale a 1 línea de pérdida de agudeza visual de Snellen a los 6 meses. El edema de disco en el momento agudo podría tener un valor pronóstico en algunos pacientes con defecto campimétrico al debut no-difuso, en los que si el edema de disco es difuso por OCT, parecen tener mayor riesgo de evolucionar a un defecto campimétrico difuso, que los que tienen un edema de disco no-difuso al debut por OCT<sup>39</sup>.

### Cirugía de cataratas

No se conoce el mecanismo por el cual la cirugía de cataratas puede precipitar una NOIANA, y algunos autores niegan esta relación causal<sup>40</sup>. Sin embargo, pacientes que desarrollan NOIANA tras cirugía de cataratas tienen un riesgo mayor de desarrollar NOIANA en el ojo sano tras cirugía de cataratas<sup>41</sup>. Este riesgo puede ser de hasta un 50%<sup>42</sup>. Otro estudio sobre el riesgo de NOIANA al intervenir la catarata en el ojo sano obtuvo un aumento del riesgo por 3 veces respecto a no intervenir<sup>41</sup>.

### Prevención secundaria del ojo sano

En relación con el tratamiento con aspirina para prevenir la afectación del ojo sano, 4 estudios retrospectivos muestran una tasa menor de afectación contralateral en pacientes con tratamiento con aspirina, pero no una evidencia suficiente para apoyarla como prevención en la NOIA; además, a 5 años no aporta beneficio. Se considera razonable recomendarla en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular<sup>31</sup>. Se recomienda el óptimo control de la diabetes (principalmente relacionada en la recurrencia en el ojo sano) y también el control de otros factores de riesgo, como SAOS, HTA, hipercolesterolemia, anemia, tabaco o tratamiento con amiodarona.

## Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIAA), arteritis de células gigantes, arteritis de la temporal

### Epidemiología

La incidencia de la NOIA arterítica es significativamente menor que la no arterítica, siendo de 0,36 por cada 100.000 habitantes al año en pacientes por encima de los 50 años<sup>1</sup>. Esto viene a representar que en un 5-10% de los casos de NOIA, esta es una manifestación de la vasculitis de la arteria temporal a arteritis de células gigantes. Los pacientes con NOIA arterítica típicamente son pacientes ancianos, con una edad promedio de aparición de 70 años, aunque hay que descartarla siempre en toda NOIA por encima de los 50 años.

No hay que olvidar que la pérdida de visión en relación con arteritis de células gigantes (ACG) es una de las principales urgencias oftalmológicas<sup>43</sup>, el diagnóstico ágil y una rápida intervención puede marcar la diferencia entre una ceguera profunda, bilateral e irreversible, o lograr mantener una visión útil<sup>44</sup>.

### Fisiopatogenia

La arteritis (temporal) de células gigantes es una vasculitis dependiente de células T que afecta a arterias de tamaño mediano y grande en pacientes ancianos<sup>45</sup>. La causa más frecuente de pérdida de visión en la ACG es la neuropatía óptica isquémica (NOIA). Sin embargo, también se pueden producir oclusiones de otras arterias de la vía visual anterior, como la arteria central de la retina o las arterias oftálmicas, lo que causa, por tanto, isquemia retiniana o isquemias coroideas y retinianas severas.

### Angiografía fluoresceínica e histopatología en la NOIA arterítica

Existe amplia evidencia de que la NOIAA es consecuencia de la vasculitis de las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC), lo que causa un infarto de la cabeza del nervio óptico. Estudios de autopsia en humanos de NOIAA aguda demuestran la infiltración de las ACPC por células inflamatorias crónicas, y el edema de disco óptico asociado a necrosis isquémica de las porciones prelaminar, laminar y retrolaminar del nervio<sup>46</sup>.

Los estudios de angiografía fluoresceínica apoyan la evidencia histopatológica de la afectación de las ACPC en la NOIAA. Es una característica consistente, el retraso del relleno de la coroides y el disco óptico<sup>47</sup>. Se ha descrito un retraso del relleno completo coroides angiográfico, con un promedio de 30-69 segundos en la NOIAA, frente a un promedio de 5-13 segundos en la NOIANA<sup>48,49</sup>.

### Cuadro clínico típico

Paciente anciano de más 70 años de edad\* con severa pérdida de visión (<20/200). La clínica puede ir precedida de oscurecimientos visuales transitorios<sup>54,55</sup>. Frecuentemente hay clínica sistémica asociada: cefalea, claudicación mandibular y dolor o presión en la región de la arteria temporal, otros (fiebre, artralgias, mialgias, debilidad muscular proximal). El disco óptico suele mostrar un edema más pálido que en la NOIANA (fig. 2B), y típicamente se suele asociar con isquemia coroides peridiscal, ya que se observa edema y palidez coroides-retiniana. El disco óptico del ojo sano suele mostrar una excavación fisiológica normal<sup>56</sup>. La atrofia posterior del disco suele ser una palidez excavada, que en algunos casos produce confusión diagnóstica con el glaucoma crónico simple (fig. 2D). En la analítica obtendremos unos valores de velocidad de sedimentación globular VSG>50 y una proteína C reactiva (PCR) elevada, y un recuento plaquetario elevado.

### Tratamientos actuales, controversias y novedades recientes

#### Objetivo terapéutico

El objetivo del tratamiento de la arteritis de la temporal (ACG) es prevenir una mayor pérdida de visión, evitar la afectación del ojo contralateral y frenar, e incluso inducir, una recuperación visual en el ojo afecto en algunos casos en los que las arterias no están ocluidas, sino severamente estenosadas, y para lograr el objetivo terapéutico el tiempo es crítico<sup>57-58</sup>.

#### Tratamiento corticoideo urgente y de presunción

El tratamiento de referencia de la arteritis de la temporal es la terapia corticoidea, que es la primera línea de tratamiento<sup>57-60</sup>. Dado que es una urgencia oftalmológica, hay acuerdo en la literatura en realizar tratamiento de presunción; es decir, ante la duda tratar. Dado que solo la biopsia de la arteria temporal da el diagnóstico histopatológico definitivo (es conveniente realizarla antes de los 28 días del debut), hay que actuar en base a los hallazgos clínicos

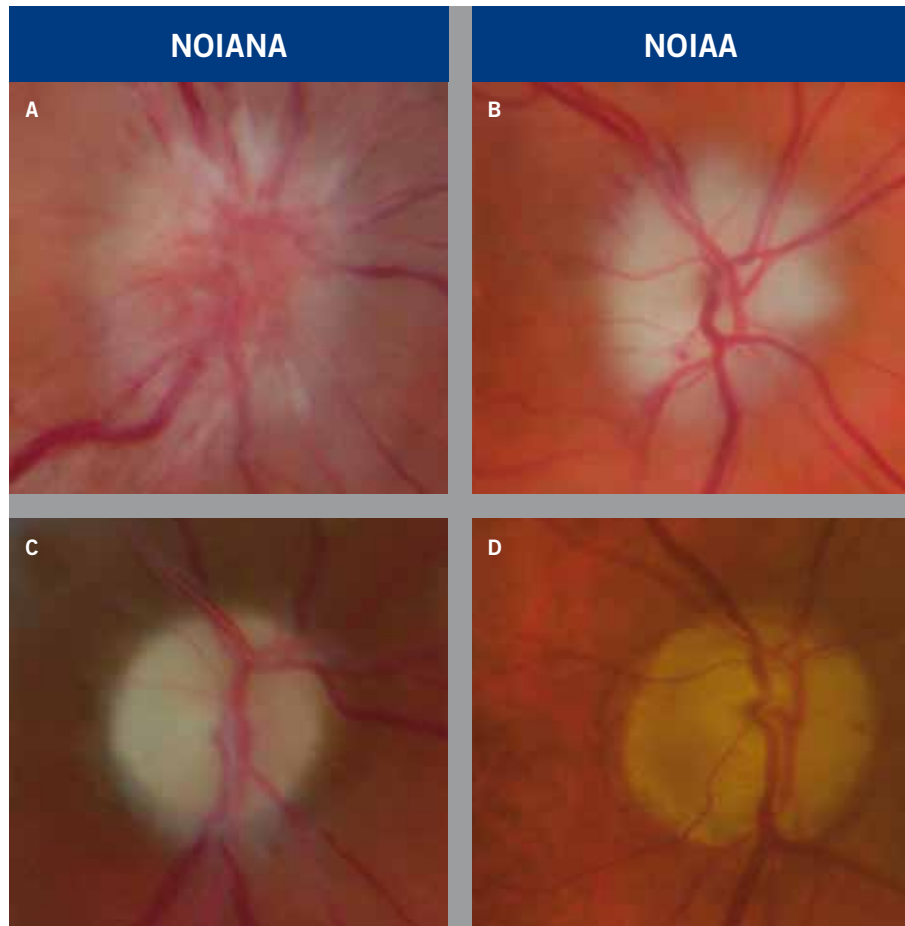
\* Se describe el cuadro típico, pero hay que descartar la ACG en toda NOIA por encima de los 50 años; además, existe la arteritis de la temporal "oculta"; es decir, sin la clínica sistémica asociada.

y analíticos. En primer lugar, existen unos criterios clínicos de ACG (tabla 2), la presencia de 3/5 criterios tiene una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%.

Si la clínica es sospechosa pero la analítica es normal, debemos tratar, ya que en un 15% de los casos la VSG y PCR pueden ser normales. Igualmente, si el paciente presenta disminución de visión sin cefalea, u otros hallazgos clínicos que sugieran ACG, pero los hallazgos analíticos (VSG y PCR) son elevados y sugieren ACG, debemos tratar<sup>43,60</sup>.

**Figura 2.**

**A.** Fase aguda de una NOIA no arterítica (NOIANA) en un paciente de 57 años con AVL 0,7. **B.** Fase aguda de una NOIA arterítica en un paciente de 83 años con AVL de no percepción luminosa; nótese el edema difuso y pálido del disco óptico. **C.** Fase crónica de un paciente con NOIANA. **D.** Fase crónica de una NOIAA: el disco óptico muestra una importante exca- vación pseudoglaucomatosa.



**Tabla 1. Criterios clínicos de arteritis de células gigantes de la Sociedad Americana de Reumatología**

**American College of Rheumatology Criteria for Classification of Giant Cell Arteritis** (3/5 Criterios: sensibilidad 93,5%, especificidad 91,2%)

1. Edad de aparición mayor o igual que 50
2. Aparición de nueva cefalea
3. Anormalidad de la arteria temporal (rígida o pulso reducido)
4. VSG >50
5. Biopsia de la arteria temporal anormal: vasculitis necrotizante con predominio de infiltración de células mononucleares o inflamación granulomatosa

**Tabla 2. Comparación de diferentes regímenes de corticoides iv en el tratamiento de ACG en términos de resultado en agudeza visual<sup>60</sup>**

Distintos regímenes de tratamiento con corticoides iv en ACG	Pronóstico en la av (en términos de estabilidad, mejoría o empeoramiento)
250 mg 2 veces al día	No hay diferencias significativas (P=0,93)
500 mg 2 veces al día	
250 mg 4 veces al día	
500 mg 2 veces al día	
1 gramo al día	

#### Tratamiento intensivo: megadosis de corticoides

El tratamiento del paciente con NOIAA debe ser intensivo por varias razones. En primer lugar, resulta más eficaz en atacar el componente inflamatorio y presenta un efecto antioxidante sobre la microvasculatura (daño peroxidativo lipídico)<sup>57</sup>. En segundo lugar, se ha demostrado, en pacientes con daño medular, que la terapia con megadosis de corticoides, 30 mg/kg durante las primeras 14 horas, seguido de 5,4 mg/kg/hora las siguientes 23 horas, resultó en una mejoría en la función neurológica respecto al grupo control<sup>61</sup>. En tercer lugar, en un estudio en el que se observó mejoría visual tras metilprednisolona iv en OACR secundaria a ACG, se ha demostrado que dosis masivas de corticoides tienen un efecto en la membrana celular, ya que estabiliza las membranas de tejido neuronal dañadas<sup>62</sup>. También a nivel experimental se ha demostrado que si no se usan dosis altas de metilprednisolona el efecto de los corticoides no es suficiente para inhibir completamente la inflamación y persistirán los infiltrados de la pared vascular<sup>63</sup>.

#### Vía de administración: tratamiento agudo, intravenoso (iv) y tratamiento de mantenimiento oral (vo)

Varios trabajos apoyan que es más efectivo el tratamiento iv que el vo para mejorar la agudeza visual. Chan *et al.*, en 2001, demostraron diferencias a favor del tratamiento iv, pero no estadísticamente significativas<sup>58,64</sup>. También hay que tener en cuenta que el tratamiento con altas dosis de metilprednisolona iv permite más dosis con menos efectos adversos respecto a las mismas dosis en pauta vo. Un ensayo clínico randomizado mostró que el tratamiento de inducción con altas dosis de metilprednisolona iv permite mayores dosis en menor tiempo, lo que posibilita poder reducir antes la dosis a vía oral y minimizar efectos adversos<sup>65</sup>.

#### Protocolos más usados en el tratamiento de NOIAA

Chan, en 2001, comparó diferentes pautas de tratamiento con metilprednisolona iv (tabla 3) y no encontró diferencias en la mejoría de AV con las diferentes pautas, siempre que estuviesen por encima de 500 mg/24 h<sup>60</sup>.

**Tabla 3. Exploración neurooftalmológica del paciente con NOIA y diferencias clínicas**

Exploración	NOIANA	NOIAA
AV	Variable	Baja
ISHIHARA	DC proporcional	DC proporcional
Pupilas	DPAR	DPAR
FO agudo	Edema hiperémico, hemo, telangiectasias	Edema pálido, isquemia retina coroides
FO crónico (8 sem)	Atrofia: palidez difusa o sectorial sin excavación	Atrofia: con excavación, pseudoglaucoma (GTN)
DO contralateral	<i>Crowding</i>	Excavación normal
CV	Altitudinal + frec	

DC, discromatopsia; DPAR, defecto pupilar aferente relativo; GTN, glaucoma de tensión normal; *crowding*, disco óptico con poca excavación con apiñamiento axonal

### Ejemplos de protocolos de tratamiento corticoideo en ACG

1. Protocolo Savino y Danesh. Meyer, 2003<sup>66</sup>:  
Inicio Mp iv 250 mg/6 horas durante 3 días, después iniciar tto vo 1 mg/kg/día
2. Protocolo Chan, 2003<sup>57</sup>:  
**Alta sospecha:** amaurosis fugax + ACG, o disminución AV (especialmente si es severa o bilateral): metilprednisolona 500 mg iv durante 3 días.  
\*Si existe gran comorbilidad cardiaca o renal, se debe valorar una dosis menor o tratamiento vo.  
**Bajo índice de sospecha:** clínica a la espera de resultado AP biopsia, o en ACG sin amaurosis fugax ni repercusión visual: tto vo Dacortin 1 mg/kg/día.

### Aspirina en ACG

El tratamiento con aspirina disminuye el riesgo de presentar complicaciones isquémicas como ACV en pacientes con ACG, por lo tanto se recomienda<sup>67</sup>.

### Heparina en la ACG

Existen casos concretos descritos, en los que se produce afectación severa y progresiva a pesar de la terapia corticoidea intensiva durante 5 días, y en los que el tratamiento con heparina iv ha logrado cierta mejoría visual<sup>68</sup>, pero no existe evidencia científica para indicarla.

### Diagnóstico diferencial y estudio en las NOIA

En todos los pacientes con NOIA mayores de 50 años recomendamos, en primer lugar, analítica con VSG y PCR de urgencia para descartar o detectar la arteritis de células gigantes y, por supuesto, detectar en la anamnesis cualquier síntoma de arteritis de la temporal (cefalea, claudicación mandibular, etc.).

La indicación de TAC de urgencia la reservamos para aquellos casos con antecedentes oncológicos o sospecha de patología compresiva o infiltrativa, así como cuando la presentación clínica es atípica. Si a las 8 semanas del debut de una NOIA persiste el edema, es igualmente indicada la imagen cerebral para descartar patología compresiva.

La sífilis y la sarcoidosis, aunque suelen asociarse a otros signos de inflamación intraocular, pueden producir una NOIA aislada, y hay que descartarlos en casos sospechosos. El aspecto infiltrativo puede sugerir también una enfermedad sistémica (lúes o sarcoidosis), o bien una patología tumoral, por lo que el estudio incluye neuroimagen, además de interconsulta a neurología u oncología, que continuará el estudio. Los tumores orbitarios pueden producir una neuropatía óptica compresiva, que generalmente sigue un curso más progresivo, y presenta algunos signos asociados, como exoftalmos, cambios en la hendidura palpebral o defectos en la motilidad ocular, que nos van a obligar a realizar un estudio de imagen de la órbita y, en algunos casos, craneal. Dentro de la patología orbitaria hay que tener en cuenta la enfermedad de Graves-Basedow. En casos de NOIA más larvados y atípicos, hay que tener presente siempre la causa tumoral, así como causas idiopáticas, como la papiloflebitis y la papilopatía diabética. En algunos casos puede existir confusión con una neuritis óptica, aunque hallazgos clínicos como la mayor edad, la ausencia de dolor con los movimientos oculares, la discromatopsia proporcionada a la pérdida visual y las características campimétricas y fundoscópicas en conjunto suelen aclarar el diagnóstico.

**Tabla 4. Protocolo de estudio de la NOIA en el Hospital de Cruces en colaboración de los servicios de oftalmología y neurología**

Todos	Médico de cabecera: HTA, Glucemia, Col, TG, stop tabaco (Hematimetría, UCIG, VSG, PCR)
>50 años	Descartar ACG: - VSG - PCR - Otros: trombocitosis
<50 años	Analítica: - Sífilis: RPR, VDRL, FTA-ABS - Sarcoidosis (ECA) - Ac antitiroideo, T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , TSH
TAC cerebral-orbitario urg.	AP oncológico, aspecto funduscópico infiltrativo, edema contralat (papiledema), atrofia contralateral (Foster-Kennedy), proptosis o exoftalmos asociados, clínica atípica: debut con atrofia en lugar de edema de papila

**Tabla 5. Protocolo de tratamiento de la NOIA en el Hospital de Cruces en colaboración de los servicios de oftalmología, neurología y medicina interna**

Tratamiento	No arterítica	Arterítica
Urgente		- Urbason 500 mg en 500 ml iv a pasar en 3-5 horas + ranitidina 50 mg iv durante 3 días
A casa	-*ADIRO 100 mg	- ADIRO 100 mg - Dacortin 1 mg/kg/día - Protector gástrico: ranitidina Zantac 300 mg/24 h / Omeprazol 20 mg/24 h

Nota: siguiendo el protocolo de Chan y las pautas de medicina interna en pacientes con gran comorbilidad cardiaca o renal, se debe valorar una menor dosis (250 mg iv al día) o un tratamiento vo. \*No hay suficiente evidencia científica del tratamiento con aspirina en pacientes sin riesgos cardiovasculares.

## Neuritis óptica en esclerosis múltiple

**Susana Noval.** Hospital Universitario La Paz. Univ. Autónoma de Madrid. IdiPAZ.

### Conceptos previos

El término neuritis óptica se emplea habitualmente para designar al proceso de inflamación idiopático que el nervio óptico puede sufrir de modo aislado o como manifestación de enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM) o la neuromielitis óptica (NMO)<sup>69,70</sup>.

Entre un 10 y un 15% de los casos de neuritis ópticas ocurren en pacientes ya diagnosticados de EM, mientras que aproximadamente un 20% de los casos de EM comienzan con un brote de neuritis óptica. Con un solo brote no se cumplen los criterios de Poser ni de McDonald para el diagnóstico de la enfermedad, puesto que es necesario demostrar diseminación espacial o temporal. Con el paso del tiempo, hasta el 50% de las formas inicialmente idiopáticas serán diagnosticados de EM<sup>69-73</sup>.

### Neuritis óptica

Las neuritis ópticas típicas se presentan como una pérdida visual brusca monocular acompañada de leve dolor periorbitario que aumenta con los movimientos oculares. La pérdida visual puede progresar durante una o dos semanas y comienza a recuperarse a lo largo del primer mes de evolución<sup>74</sup>. El diagnóstico de la neuritis óptica típica es clínico, de modo que la presencia de alguno de estos síntomas acompañados de discromatopsia, un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) y una imagen fundoscópica normal o con edema de papila son suficientes para establecer el diagnóstico. La exploración del fondo de ojo muestra papilitis hasta en el 35% de los pacientes; este edema suele ser difuso, leve y sin hemorragias acompañantes (fig. 3)<sup>75</sup>. En el campo visual se puede encontrar cualquier tipo de defecto (fig. 4), aunque la disminución difusa de la sensibilidad y el escotoma central son los más comunes. La amplia variedad de escotomas posibles limita el valor de la campimetría para el diagnóstico diferencial con otras neuropatías<sup>76-78</sup>.

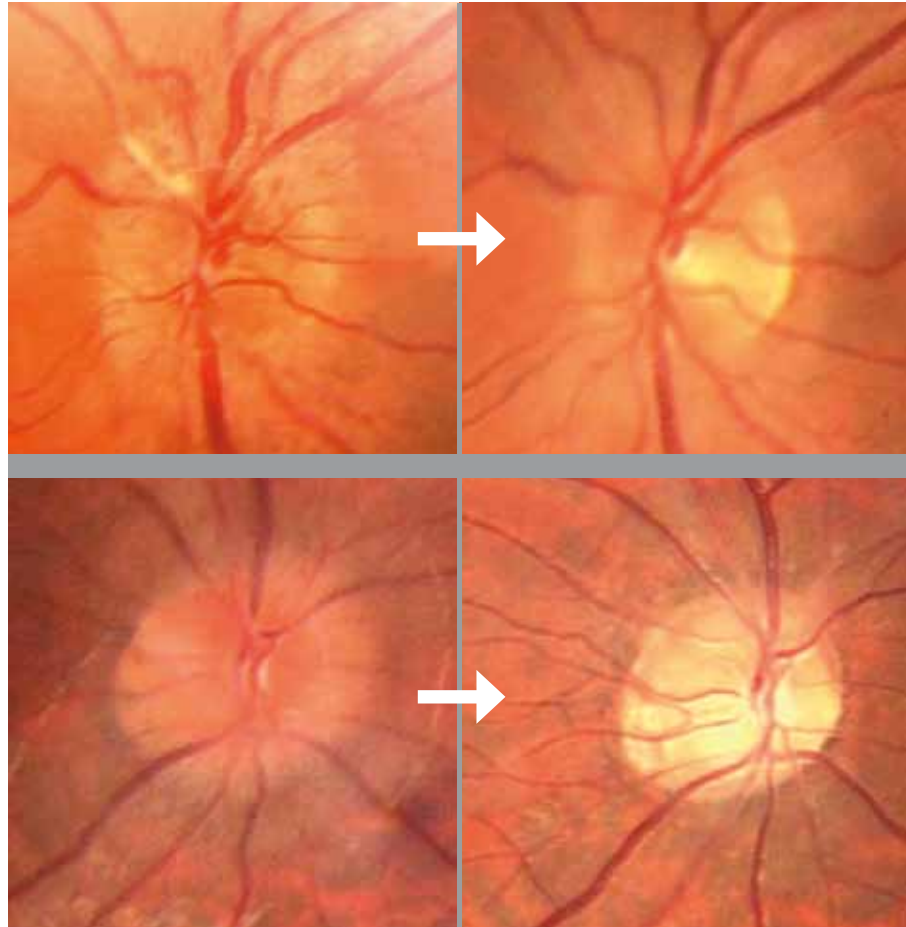
### Esclerosis múltiple

Se trata de una enfermedad del sistema nervioso central crónica, adquirida y de naturaleza inflamatoria<sup>70</sup>. Clásicamente se había definido como una enfermedad inflamatoria desmielinizante, pero actualmente se considera que, desde las fases iniciales, es consecuencia de la alteración funcional y estructural de la unidad axón-oligodendrocito-mielina<sup>79</sup>.

Presenta dos características fundamentales: la diseminación temporal y espacial. La primera indica que la enfermedad se caracteriza por la aparición en el tiempo de múltiples episodios definidos como brotes o recidivas, y la segunda,

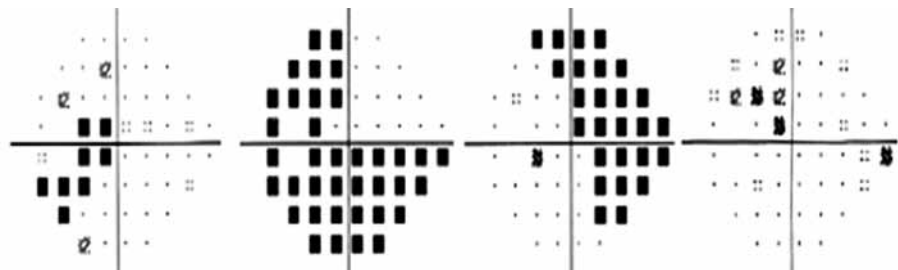
**Figura 3.**

Dos casos de neuritis óptica anterior. A la izquierda podemos observar edema leve difuso en ambos casos, y a la derecha, como el edema ha desaparecido a los dos meses de evolución.



**Figura 4.**

Diversidad de defectos en el campo visual en pacientes que han sufrido un brote de neuritis óptica.



que las lesiones típicamente afectan, a lo largo del tiempo o en un mismo episodio, a diferentes partes del sistema nervioso central.

La esclerosis múltiple típicamente cursa con brotes de disfunción neurológica (forma recurrente-remitente, EMRR) que con el tiempo se transforman en un proceso más regular y lentamente progresivo (secundario progresivo, EMSP); aunque también es posible que la enfermedad tenga un curso continuo desde el principio (forma primaria progresiva, EMPP)<sup>70</sup>. El 85% de los pacientes aproximadamente debutan con una forma remitente-recurrente. En todas ellas, el paciente puede evolucionar a la pérdida permanente de habilidades básicas como la deambulación o la capacidad intelectual, lo que limita su vida personal y profesional.

La neuritis óptica idiopática constituye uno de los síndromes clínicos aislados más frecuentes, al que solo supera en frecuencia la pérdida de fuerza en una o dos extremidades y las parestesias, según las series. Se define como síndrome clínico aislado a un síntoma neurológico que persiste como mínimo 24 horas y que no puede ser atribuido a otra causa.

En el rango de edad entre 20 y 40 años, la EM es la causa más frecuente de neuritis óptica, pero una década antes y después se iguala con los casos que permanecen en el tiempo como idiopáticos. Por encima de los 50 años, existen otras causas más prevalentes, como las vasculares o las infecciosas<sup>73</sup>. Los brotes de neuritis ópticas son menos frecuentes en las EM de comienzo tardío, que son aquellas que debutan por encima de los 50 años<sup>80</sup>.

## Pruebas complementarias

### Resonancia nuclear magnética (RNM)

Se trata de la prueba diagnóstica complementaria más útil en pacientes que han sufrido un brote de neuritis óptica de cara a pronosticar al futuro desarrollo de EM. Entre el 48 y el 70% de los pacientes con neuritis óptica aislada presentan lesiones desmielinizantes subclínicas en la RNM, indistinguibles de las lesiones características de EM. Las lesiones típicas son ovales, mayores de 3 mm y están localizadas a nivel periventricular. El patrón de aparición de placas desmielinizantes es muy similar entre pacientes, independientemente de su expresión clínica, y no existe correlación topográfica con los síntomas.

La presencia de lesiones desmielinizantes en la RNM es el factor predictivo más importante; de modo que el riesgo de desarrollar una EM en los próximos 15 años se estima en un 72% para aquellos pacientes con una o más lesiones desmielinizantes, frente a un 25% si no existen estas lesiones, en base a los resultados del estudio multicéntrico ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial)<sup>81</sup>. En los pacientes sin lesiones basales, el riesgo aún es inferior si el paciente es de sexo masculino o si debutó con edema de papila o con algún signo de atipia.

**Tabla 6. Criterios diagnósticos por RM para apoyo al diagnóstico de formas recurrentes de esclerosis múltiple (McDonald, 2010)**

#### Diseminación en espacios

Presencia de  $\geq 1$  lesiones en secuencias T2 en  $\geq 2$  de las siguientes áreas:

- Yuxtacortical
- Periventricular
- Infratentorial
- Médula espinal

#### Diseminación en tiempo

- Presencia de una nueva lesión en T2 en una RM de seguimiento (en comparación con una RM obtenida en cualquier momento después del inicio de los síntomas)
- Presencia simultánea de lesiones con y sin realce con gadolinio en una RM obtenida en cualquier momento tras el inicio de la sintomatología

### **Potenciales evocados visuales (PEV)**

Los potenciales evocados son potenciales eléctricos generados en el sistema nervioso central tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Se utilizan para definir la afectación de vías sensitivas o motoras en presencia de síntomas dudosos y para detectar lesiones que no hayan producido clínica alguna. En un estudio realizado por Naismith y cols, los PEV resultaron más sensibles que la OCT para detectar un brote de neuritis óptica antiguo o subclínico<sup>82</sup>.

En el caso de los potenciales evocados visuales, los registros se realizan en la zona occipital tras un estímulo luminoso generados por un dispositivo de tablero de ajedrez reversible (*pattern*). Los resultados obtenidos se promedian y aparece como hallazgo principal una onda con un pico de polaridad positiva en torno a los 100 ms, denominada P100.

La anomalía más frecuente en los pacientes con EM es la prolongación de la latencia de la onda P100 con conservación de la amplitud y de la morfología de la onda. Otras anomalías posibles son la disminución de la amplitud acompañado de aumento de la latencia, la abolición completa del potencial y el aumento de diferencia de las latencias interoculares. El 34% de pacientes con neuritis óptica presentan alteraciones de otro potencial evocado diferente del visual, y el 96% de estos pacientes con alteraciones en varios potenciales evocados presentan una RNM típica de EM<sup>83</sup>.

Sin tener en cuenta la sintomatología clínica del paciente, los potenciales evocados más útiles por su mayor sensibilidad son los visuales, seguidos de los somatosensoriales de los miembros inferiores, de modo que en los criterios de McDonald, solo la presencia de un PEV de latencia retrasada y morfología conservada, que es la anomalía más específica de desmielinización, proporciona una evidencia diagnóstica adicional<sup>84</sup>.

La resonancia nuclear magnética es la prueba complementaria más sensible para demostrar diseminación en el espacio, de modo que los PEV son de utilidad fundamentalmente en aquellos pacientes con escasas anomalías o lesiones inespecíficas en la RNM.

### **Tomografía de coherencia óptica**

La tomografía de coherencia óptica es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes de todo el espesor de la retina y cuantificar el grosor de esta y de su capa más interna, la capa de fibras nerviosas (CFN). La CFN está compuesta por los axones de las células ganglionares de la retina, neuroglia y astrocitos. Las células ganglionares y la CFN constituyen del 30% al 35% del grosor retiniano de la mácula, pero son el componente predominante (90%) alrededor de la cabeza del nervio óptico.

### Brote de neuritis óptica

Tras un brote de neuritis óptica, se produce una pérdida aproximada del 20% del grosor de la CFN (fig. 5). Costello y cols. siguieron a 54 pacientes tras un primer brote de neuritis óptica y observaron como en tres de cada cuatro casos se producía un adelgazamiento de la CFN, principalmente en los primeros tres a seis meses. El adelgazamiento fue superior en los ojos que no recuperaron por completo la función visual y estimaron un umbral de 75 micras (Stratus OCT) por debajo del cual aumenta el riesgo de pérdida visual persistente<sup>85</sup>.

### Pacientes con EM

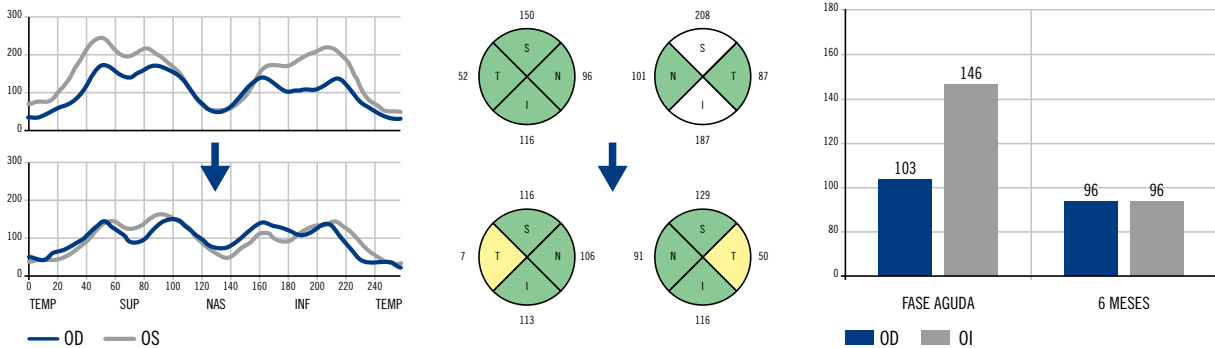
Los pacientes con EM que no han sufrido brotes de neuritis óptica también muestran un adelgazamiento de la CFN sugestivo de pérdida axonal progresiva y subclínica<sup>86-89</sup>. Se ha encontrado una correlación moderada entre el grosor de la CFN y la duración de la enfermedad<sup>87</sup>; con la discapacidad neurológica, cuantificada mediante la escala EDSS, hay autores que han encontrado una correlación significativa<sup>87-90</sup>, mientras que otros no<sup>82,89,92</sup>. El adelgazamiento de la CFN es aún mayor si ha padecido brotes de neuritis óptica.

### Según los tipos de esclerosis múltiple

El adelgazamiento de la CFN tras un brote de neuritis óptica es superior en pacientes con EMSP que en las formas remitente-recurrente o en los síndromes clínicos aislados<sup>88,92</sup>. En los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica, el grosor del cuadrante temporal es más delgado en las EMSP que en las EMPP<sup>91</sup>. Las diferencias entre ambas formas progresivas se podrían explicar por diferencias en las áreas del sistema nervioso central que pudiese afectar cada una, a la duración de la enfermedad o a que los pacientes con EMSP puedan haber sufrido brotes subclínicos de neuritis óptica en la fase remitente-recurrente<sup>91</sup>. El grosor del cuadrante temporal es el más sensible en todos los tipos de EM (fig. 6).

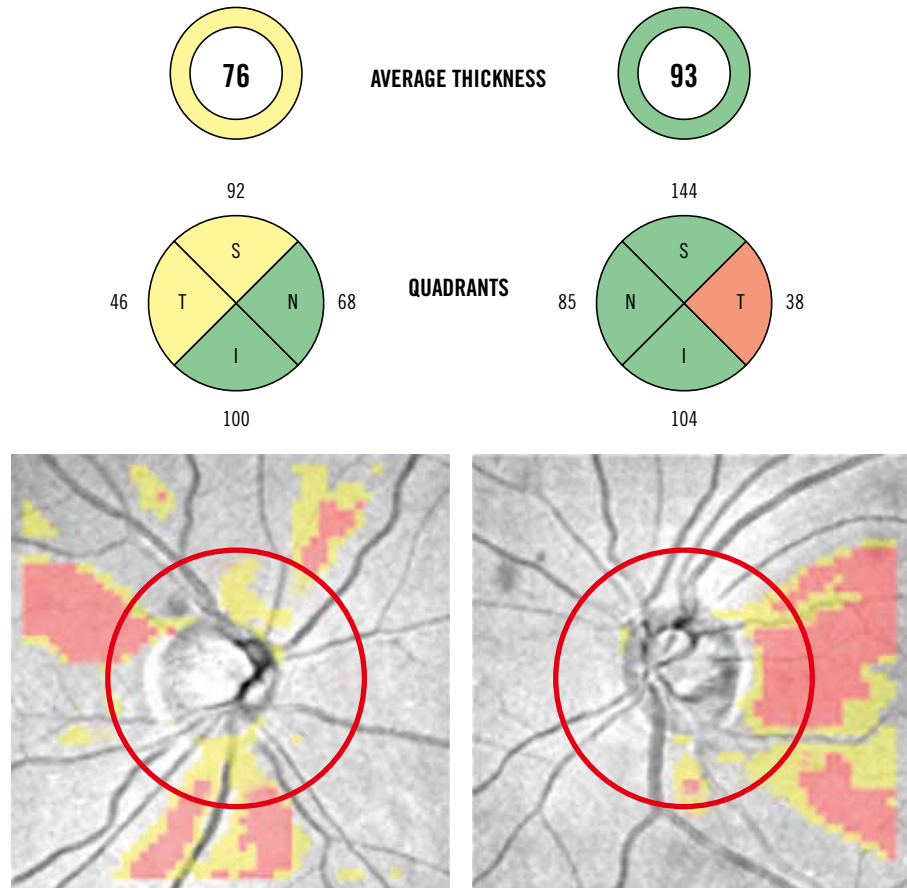
**Figura 5.**  
**Evolución de la CFN de ambos ojos en seis meses.**

Evolución del grosor de la capa de fibras nerviosas en una paciente que sufrió un brote de neuritis óptica bilateral; retrobulbar en el ojo derecho y anterior en el ojo izquierdo.



**Figura 6.**  
**Grosor medio CFN de AO en EMPP.**

Grosor de la capa de fibras nerviosas en un paciente con esclerosis múltiple primaria progresiva. Vemos como predomina el adelgazamiento del cuadrante temporal en ambos ojos.

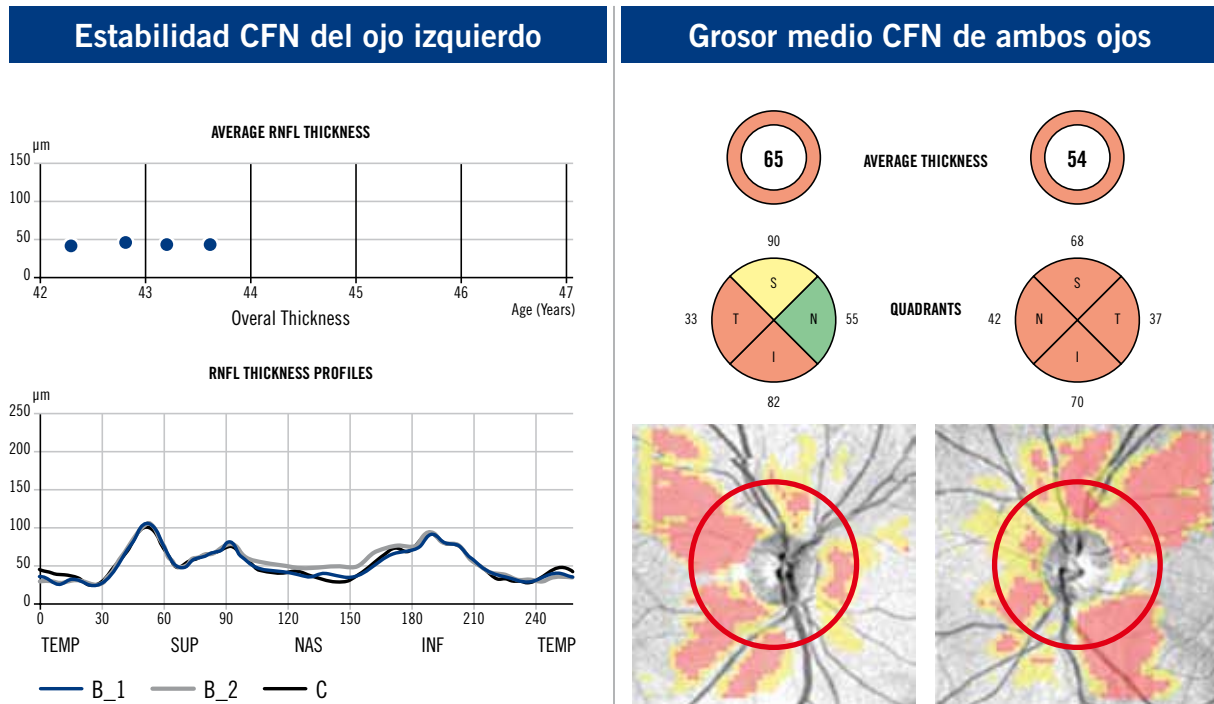


**Evolución**

Quince años después de un brote de neuritis óptica, la probabilidad de conservar una visión de al menos 20/20 es del 72%. Si la visión inicial es de contar dedos o inferior, se reduce la probabilidad de alcanzar una agudeza de 20/20 al 49%, sin embargo, para visiones iniciales entre 20/20 y 20/200, la correlación entre la visión inicial y final es débil.

Si comparamos la repercusión visual de un brote de neuritis óptica idiopático respecto a cuando ocurre en pacientes con EM, la agudeza visual media final es equiparable en ambos grupos, aunque la desviación media del campo visual es ligeramente inferior en los pacientes con EM<sup>93</sup>. En pacientes con EM, la sensibilidad al contraste y el campo visual están más afectados en aquellos casos que han sufrido brotes de neuritis óptica, en paralelo con un menor grosor de la CFN<sup>87,93,94</sup>.

Se ha planteado que en pacientes con un defecto medio en el campo visual superior a -10 dB, este parámetro es más útil que la OCT para el seguimiento oftalmológico, porque en el grosor de la CFN se habrá alcanzado un valor mínimo (de aproximadamente 60 μm) por debajo del cual se observan pocos cambios en el tiempo (fig. 7).



**Figura 7.** Grosor de la capa de fibras nerviosas en una paciente con esclerosis múltiple remitente recurrente con atrofia óptica bilateral. Vemos como en el ojo izquierdo no se acentúa el adelgazamiento en dos años de seguimiento.

Tras un brote de neuritis óptica, el anillo neuroretiniano puede permanecer de coloración normal o aparecer pálido en el cuadrante temporal o de forma difusa. Aunque la palidez es el cambio más típico, también se puede producir un incremento de la excavación papilar de aproximadamente 0,1 a 0,2 respecto al ojo contralateral como consecuencia de la pérdida axonal<sup>95,96</sup>.

### Niños

Las neuritis ópticas en la primera infancia típicamente son bilaterales, anteriores y están precedidas por una infección viral, con menor probabilidad de recuperación visual y con una débil asociación a EM<sup>97</sup>. En niños mayores de diez años, la presentación clínica es más parecida a la de los adultos, aunque con mejor pronóstico visual.

En la edad pediátrica, en muchas ocasiones es difícil realizar el diagnóstico diferencial entre la encefalitis aguda diseminada, que es un proceso en principio monofásico y un primer brote de EM de naturaleza crónica. Aproximadamente, el 30% de las EAD cumplen criterios de esclerosis múltiple con el tiempo<sup>98,99</sup>. El riesgo parece superior en las niñas, de mayor edad, en aquellos con afectación unilateral, con lesiones no localizadas en los nervios ópticos en la RNM y con bandas oligoclonales en la punción lumbar. Entre los síndromes clínicos aislados que pueden sufrir los niños, la neuritis óptica es el que mayor riesgo de recurrencias presenta<sup>100</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Ante un brote de neuritis óptica con las siguientes características:

- Edad de comienzo entre 18 y 45 años
- Dolor con los movimientos oculares
- Edema de papila leve que desaparece antes de los tres meses sin otros hallazgos asociados salvo periflebitis
- Progresión de la pérdida visual durante menos de dos semanas
- Recuperación de al menos dos líneas tras un mes de evolución
- Recuperación no dependiente de corticoides

Lo más importante es establecer el riesgo de EM, pues otras causas son realmente improbables.

Debemos plantear el diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias, como la sarcoidosis, la enfermedad de Beçhet o la perineuritis exudativa, cuando la pérdida visual responda rápidamente a los corticoides. Un cuadro recientemente descrito, que se caracteriza por el alto riesgo de recurrencias tras la retirada de los corticoides, es la neuropatía óptica autoinmune<sup>101</sup>.

### Neuropatía óptica autoinmune

Se caracteriza por ataques recurrentes de neuropatía óptica que con frecuencia requieren dosis altas de corticoides para su control o que recurren al retirarlos. La gran mayoría cursan sin edema de papila. Se han propuesto como criterios diagnósticos la presencia de al menos tres brotes de neuritis óptica con anomalías serológicas (anticuerpos antinucleares [ANA] o anticuerpos anticardiolipina positivos) o hallazgos en la biopsia cutánea sugestivos de un proceso autoinmune en ausencia de un diagnóstico definitivo de una enfermedad del colágeno. La mayoría de los pacientes necesitan tratamiento con inmunosupresores durante al menos un año<sup>101</sup>.

Las neuritis ópticas idiopáticas o en el contexto de una EM tienen un buen pronóstico visual, por lo que si tras dos semanas de evolución el paciente continúa perdiendo visión o no recupera al menos dos líneas, debemos plantearnos otras posibilidades, como la neuropatía óptica isquémica, típica de personas por encima de los 45 años. Otras neuropatías ópticas inflamatorias con mal pronóstico son las que pueden ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o en el contexto de otra enfermedad desmielinizante, la neuromielitis óptica.

### Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante e idiopática de origen autoinmune, en la que se han identificado unos anticuerpos denominados IgG-NMO que se dirigen contra canales aquaporina en el sistema nervioso central. Al igual que la EM, aparece con mayor frecuencia en mujeres en edad fértil. Los pacientes sufren brotes de neuritis óptica, mielitis o ambos. La neuritis óptica es la primera manifestación en el 77% de los casos, habitualmente retrobulbar (87%). Tras el primer brote, solo un 43% se recuperan por completo y un 30%

permanecen amauroticos. En general, dos brotes son suficientes para alcanzar el nivel de amaurosis en casi todos los casos<sup>102</sup>. En esta enfermedad son más frecuentes los defectos campimétricos altitudinales como forma de presentación que en la EM, lo que sugiere un mecanismo isquémico que explicaría el peor pronóstico final<sup>103</sup>. Ratchford y cols. han sugerido que pérdidas superiores a 15 micras en el espesor promedio de la CFN en la OCT tras un episodio de neuritis óptica podrían ser un dato para el diagnóstico diferencial con la EM<sup>101</sup>.

La tabla 7 muestra los criterios diagnósticos para esta enfermedad. El diagnóstico diferencial es importante por las implicaciones terapéuticas. Estos pacientes responden inicialmente mejor a la combinación de corticoides y azatioprina que al interferón<sup>103</sup>.

**Tabla 7. Criterios diagnósticos de neuromielitis óptica (al menos 2 criterios)**

Criterios por imagen	RNM cerebral: Normal RNM espinal: Engrosamiento y cavitación que afecta al menos a tres segmentos vertebrales
Criterios LCR	Disminución de la relación albúmina sérica/LCR Síntesis de IgG normal Ausencia de bandas oligoclonales
Criterios clínicos	Afectación aguda de la médula espinal y los nervios ópticos separados meses o años

### Otras causas posibles de pérdida visual en pacientes con EM

La inflamación del quiasma es una variante de la neuritis óptica, con un curso clínico similar salvo que los pacientes no presentan DPAR, los defectos campimétricos son bitemporales o de la unión, y que el dolor es menos prevalente<sup>104</sup>.

Los pacientes con EM típicamente pueden desarrollar uveítis intermedias con periflebitis, y hay casos aislados descritos de neurorretinitis<sup>105,106</sup>. Otra posibilidad a tener en cuenta en pacientes tratados con interferón beta es el posible desarrollo de una retinopatía como efecto secundario de la medicación<sup>107-109</sup>.

## Tratamiento

### Un brote de neuritis óptica\*\*

A partir de los resultados que se obtuvieron en el ONTT, podemos ofrecer al paciente una terapia con megadosis de esteroides vía endovenosa, advirtiéndole que<sup>76</sup>:

\*\* Noval S, Rebolleda G. *Pérdida de visión monocular con fondo de ojo normal. Neuropatía óptica retrobulbar*. Protocolos en Neuro-Oftalmología. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid, 2010; ISBN 978-84-89085-42-8

- La mayoría de los pacientes recuperan la visión de forma espontánea y que con los esteroides solo lograremos acelerar dicha recuperación.
- No se reduce el riesgo de desarrollo de una EM, solo se protege a corto plazo de la aparición de nuevos brotes.

### Esclerosis múltiple

Los fármacos inmunomoduladores han demostrado ser capaces de reducir la tasa de recaídas, frenar la discapacidad neurológica y disminuir el desarrollo de lesiones en la RNM y de la atrofia cerebral en pacientes con EM. Se recomienda su aplicación precoz para aumentar la eficacia<sup>70</sup>.

Actualmente los inmunomoduladores aprobados para la EM de curso recurrente-remitente son: interferón  $\beta$ -1a (Avonex<sup>®</sup>, Biogen, Cambridge, MA y Rebif<sup>®</sup>, Serono Corp., Génova, Suiza), interferón  $\beta$ -1b (Betaseron<sup>®</sup>, Laboratorios Berlex, Richmond, CA), acetato de glatirámico (Copaxone<sup>®</sup>, TevaMarion Partners, Kansas City, MO) y mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>, Immunex Corp., Seattle, WA). El fingolimod, único fármaco disponible por vía oral ha sido aprobado recientemente por la FDA como fármaco de primera línea y por la EMEA en Europa, aunque como fármaco de segunda línea, en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

### ¿Se puede reducir la tasa de conversión a EM ante un síndrome clínico aislado?

Para abordar esta cuestión dos estudios han evaluado la utilidad del interferón  $\beta$ -1a tras el primer brote desmielinizante con alto riesgo de conversión a EM según la RNM; ambos incluían casos de neuritis óptica. Se denominaron CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), con interferón intramuscular, y ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis), de administración subcutánea. Se observó una reducción en la tasa de segundos ataques, una disminución en la tasa de conversión a EM clínicamente definitiva, un menor incremento en el volumen cerebral lesionado y en el número de lesiones nuevas en la RNM. No obstante, los efectos beneficiosos fueron menores en el subgrupo de pacientes con neuritis óptica<sup>110-112</sup>.

Por lo tanto, además de la terapia esteroidea intravenosa con efecto a medio plazo, a los pacientes con neuritis óptica en los que aparecen lesiones en la RNM se les puede ofrecer la posibilidad de iniciar tratamiento inmunomodulador. En los casos con una sola lesión desmielinizante en la RNM, se puede esperar a un nuevo estudio de neuroimagen que confirme la progresión radiológica para indicar estas terapias dados sus posibles efectos adversos<sup>113</sup>.

## Referencias

1. Johnson LN, Arnold AC. *Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California.* J Neuroophthalmol 1994 Mar; 14: 38-44.
2. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, *et al.* *Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Am J Ophthalmol 1997; 123: 103-7.
3. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group.* JAMA 1995; 273: 625-32.
4. Preechawat P, Beau BB, Newman NJ, Biousse V. *Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years.* Am J Ophthalmol 2007; 144 (6): 653-60.
5. Arnold AC. *Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* J Neuro-Ophthalmol 2003; 23: 157-63.
6. Lasco F. *Les affections vasculaires du nerf optique et leurs manifestations cliniques.* Ophthalmologica 1961; 142: 429-45.
7. Luneau K, Newman NJ, Biousse V. *Ischemic optic neuropathies.* Neurologist 2008; 14: 341-54.
8. Lessell S. *Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: enigma variations.* Arch Ophthalmol 1999; 117: 386-8.
9. Knox DL, Kerrison JB, Green WR. *Histopathologic studies of ischemic optic neuropathy.* Trans AM Ophthalmol Soc 2000; 98: 203-22.
10. Levin LA, Danesh-Meyer HV. *Hypothesis: a venous etiology for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Arch Ophthalmol 2008; 126: 1.582-5.
11. Contreras I, Rebolleda G, Noval S, Muñoz-Negrete J. *Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48: 4.087-92.
12. Hayreh SS, Zimmerman MB. *Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246: 1.029-46.
13. McLeod D, Marshall J, Kohner EM. *Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischaemic disc swelling.* Br J Ophthalmol 1980; 64: 247-61.

- 14.** Arnold AC, Hepler RS. *Natural history of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* J Neurophthalmol 1994; 14: 66-9.
- 15.** Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, et al. *The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study.* Am J Ophthalmol 2002; 134: 317-28.
- 16.** Hayreh SS. *Ischemic optic neuropathy.* Prog Retin Eye Res 2009; 28: 34-62.
- 17.** Arnold y Hepler, 1994; Yee RD, Selky AK, Purvin VA. *Outcomes of optic nerve sheath decompression for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* J Neurophthalmol 1994; 14: 70-6.
- 18.** Hayreh SS, Zimmerman MB. *Optic disc edema in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245: 1.107-21.
- 19.** Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group.* JAMA 1995; 273: 625-32.
- 20.** Preechawat P, Beau BB, Newman NJ, Biousse V. *Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years.* Am J Ophthalmol 2007; 144: 653-60.
- 21.** Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, et al. *The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study.* Am J Ophthalmol 2002; 134: 317-28.
- 22.** Hayreh SS. *Ipsilateral recurrence of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Am J Ophthalmol 2001; 132: 734-42.
- 23.** Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. *Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy.* Am J Ophthalmol 1983; 96: 478-83.
- 24.** Slater BJ, Mehrabian Z, Guo Y, et al. *Rodent anterior ischemic optic neuropathy (RAION) induces regional retinal ganglion cell apoptosis with a unique temporal pattern.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 3.671-6.
- 25.** Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR. *Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Am J Ophthalmol 1994; 118: 766-80.
- 26.** Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. *Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study of potential risk factors.* Arch Ophthalmol 1997; 115: 1.403-7.

- 27.** Hayreh SS, Jonas JB, Zimmerman MB. *Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking.* Ophthalmol 2007; 114: 804-9.
- 28.** Fry CL, Carter JE, Kanter MC, *et al.* *Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis.* Stroke 1993; 24: 539-42.
- 29.** Arnold AC, Levin LA. *Treatment of ischemic optic neuropathy.* Semin Ophthalmol 2002; 17: 39-46.
- 30.** Arnold AC. *Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* J Neuro-Ophthalmol 2003; 23: 157-63.
- 31.** Nguyen DT, Emoto Y, Emoto H, *et al.* *Obstructive sleep apnea is an independent risk factor for non-arteritic ischemic optic neuropathy.* Abstrac ARVO 2010.
- 32.** Murphy MA, Murphy JF. *Amiodarone and optic neuropathy: the heart of the matter.* J Neuro-ophthalmol 2005; 25: 232-6.
- 33.** Lee AG, Newman NJ. *Erectile dysfunction drugs and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Am J Ophthalmol 2005; 140: 707-8.
- 34.** Sacco RL, Adams R, Albers G, *et al.* *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.* Stroke 2006; 37: 577-617.
- 35.** Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, *et al.* *Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.* Survey Ophthalmol 2010; 55: 47-63.
- 36.** Sebag J, Tang M, Brown S, *et al.* *Effects of pentoxifylline on choroidal blood flow in nonproliferative diabetic retinopathy.* Angiology 1994; 45: 429-33.
- 37.** Bennett JL, Thomas S, Olson JL, *et al.* *Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab.* J Neuro-ophthalmol 2007; 27: 238-40.
- 38.** Kelman SE. *Intravitreal triamcinolone or bevacizumab for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Do they merit further study?* J Neuro-ophthalmol 2007; 27: 161-3.
- 39.** Bernstein SL, Guo Y, Kelman SE, *et al.* *Functional and cellular responses in a novel rodent model of anterior ischemic optic neuropathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 4.153-62.

40. Chen CS, Johnson MA, Flower RA, *et al.* *A primate model of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (pNAION)*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 2.985-92.
41. Bernstein SL, Mehrabyan Z, Guo Y, Moianie N. *Estrogen is not neuroprotective in a rodent model of optic nerve stroke*. Mol Vis 2007; 13: 1.920-5.
42. Hayreh SS. *Animal model for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*. J Neuroophthalmol 2008; 28: 79-80.
43. Contreras I, Noval S, Rebolleda G, Muñoz-Negrete J. *Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography*. Ophthalmology 2007; 114: 2.338-44.
44. Nguyen LT, Taravella MJ, Pelak VS. *Determining whether delayed nonarteritic ischemic optic neuropathy associated with cataract extraction is a true entity*. J Cataract Refract Surg 2006; 32: 2.105-9.
45. Lam B, Jabaly-Habib H, Al-Sheikh N, *et al.* *Risk of nonarteritic anterior ischemic neuropathy after cataract extraction in the fellow eye of patients with prior unilateral nonarteritic anterior ischemic neuropathy*. Br J Ophthalmol 2007; 91: 585-7.
46. Carroll FD. *Optic nerve complications of cataract extraction*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1973; 77: 623-9.
47. Jennings GA. *Arteritis in the temporal vessels*. Lancet 1938; 1: 424-8.
48. Danesh-Meyer H. *Giant cell arteritis: managing the ophthalmic medical emergency*. Clinical and Experimental Ophthalmology 2003; 31: 173-5.
49. Hayreh SS. *Anterior ischemic optic neuropathy*. Springer-Verlag, NY, 1975.
50. MacMichael IM, Cullen JF. *Pathology of ischaemic optic neuropathy*. In: Cant JS, ed. *The optic nerve. Proceedings of the Second William MacKenzie Memorial Symposium*. London: Henry Kimpton, 1972: 108-116.
51. Hayreh SS. *Anterior ischemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non arteritic type and its management*. Eye 1990; 4: 25-41.
52. Mack HG, O'Day J, Currie JN. *Delayed choroidal perfusion in giant cell arteritis*. J Clin Neuroophthalmol 1991; 11: 221-7.
53. Siatkowski RM, Gass JDM, Glaser JS, *et al.* *Fluorescein angiography in the diagnosis of giant cell arteritis*. Am J Ophthalmol 1993; 115: 57-63.
54. Hayreh SS. *Anterior ischemic optic neuropathy. V. Optic disk edema an early sign*. Arch Ophthalmol 1981; 99: 1.030-40.

- 55.** Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman P. *Ocular manifestations of giant cell arteritis*. Am J Ophthalmol 1998; 125: 509-20.
- 56.** Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. *Anterior ischemic optic neuropathy. Ix. Cup to disc ratio and its role in pathogenesis*. Ophthalmology 1987; 94: 1.503-8.
- 57.** Chan CC, O'Day J. *Oral and intravenous steroids in giant cell arteritis*. Clin Experiment Ophthalmol 2003; 31: 179-82.
- 58.** Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. *Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature*. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80: 355-67.
- 59.** Cornblath WT, Eggenberger ER. *Progressive visual loss from giant cell arteritis despite high dose intravenous methylprednisolone*. Ophthalmology 1997; 104: 854-8.
- 60.** Chan CC, Paine M, O'Day J. *Steroid management in giant cell arteritis*. Br J Ophthalmol 2001; 85: 1.061-4.
- 61.** Bracken MB. *Methylprednisolone in the management of acute spinal cord injuries*. Med J Aust 1990; 153: 368.
- 62.** Martzkin DC, Slamovitis TL, Sachs R, et al. *Visual recovery in two patients after intravenous methylprednisolone treatment of central artery occlusion secondary to giant cell arteritis*. Ophthalmology 1992; 99: 68-71.
- 63.** Brack A, Rittner JL, Younge BR, et al. *Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis-SCID chimeras*. J Clin Invest 1997; 99: 2.842-50.
- 64.** Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, et al. *Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision*. Ophthalmology 1994; 101: 1.779-85.
- 65.** Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al. *Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial*. Arthritis Rheum 2006; 54: 3.310-8.
- 66.** Savino J, Danesh-Meyer H. *Color atlas and synopsis of clinical Ophthalmology*. Wills Eye Hospital, McGraw-Hill, 2003.
- 67.** Kawasaki A, Purvin V. *Giant cell arteritis: an updated review*. Acta Ophthalmol 2009; 87: 13-32.
- 68.** Buono LM, Foroosan R, de Virgili M, et al. *Heparin therapy in giant cell arteritis*. Br J Ophthalmol 2004.

- 69.** Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, *et al.* *Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis?* *Ann Neurol* 2005 Feb; 57: 210-5.
- 70.** Van Stavern GP. *Management of optic neuritis and multiple sclerosis.* *Curr Opin Ophthalmol* 2001 Dec; 12 (6): 400-7.
- 71.** Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. *Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up.* *J Neurol* 2005 Apr; 252 (4): 396-402.
- 72.** Jacobs DA, Galetta SL. *Multiple sclerosis and the visual system.* *Ophthalmol Clin North Am* 2004 Sep; 17(3): 265-73.
- 73.** Nikoskelainen E, Riekkinen P. *Optic neuritis-a sign of multiple sclerosis or other diseases of the central nervous system.* *Acta Neurol Scand* 1974; 50 (6): 690-718.
- 74.** The clinical profile of optic neuritis. *Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group.* *Arch Ophthalmol* 1991 Dec; 109 (12): 1.673-8.
- 75.** Warner JE, Lessell S, Rizzo JF,3rd, Newman NJ. *Does optic disc appearance distinguish ischemic optic neuropathy from optic neuritis?* *Arch Ophthalmol* 1997 Nov; 115 (11): 1.408-10.
- 76.** Fang JP, Lin RH, Donahue SP. *Recovery of visual field function in the optic neuritis treatment trial.* *Am J Ophthalmol* 1999 Nov; 128 (5): 566-72.
- 77.** Slamovitis TL, Rosen CE, Cheng KP, Striph GG. *Visual recovery in patients with optic neuritis and visual loss to no light perception.* *Am J Ophthalmol* 1991 Feb; 111 (2): 209-14.
- 78.** Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. *Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group.* *Arch Ophthalmol* 1993 Feb; 111 (2): 231-4.
- 79.** Compston A. *Mechanisms of axon-glia injury of the optic nerve.* *Eye (Lond)* 2004 Nov; 18 (11): 1.182-7.
- 80.** Qiu W, Wu JS, Castley A, James I, Joseph J, Christiansen FT, *et al.* *Clinical profile and HLA-DRB1 genotype of late onset multiple sclerosis in Western Australia.* *J Clin Neurosci* 2010 Aug; 17 (8): 1.009-13.
- 81.** Optic Neuritis Study Group. *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up.* *Arch Neurol* 2008 Jun; 65 (6): 727-32.

- 82.** Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, *et al.* *Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis.* Neurology 2009 Jul 7; 73 (1): 46-52.
- 83.** Gronseth GS, Ashman EJ. *Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology 2000 May; 54 (9): 1.720-5.
- 84.** McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.* Ann Neurol 2001 Jul; 50 (1): 121-7.
- 85.** Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, *et al.* *Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography.* Ann Neurol 2006 Jun; 59 (6): 963-9.
- 86.** Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, *et al.* *Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis.* Arch Neurol 2008 Jul; 65 (7): 924-8.
- 87.** Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, *et al.* *Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis.* Ophthalmology 2006 Feb; 113 (2): 324-32.
- 88.** Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. *Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis.* Neurology 2007 Nov; 69 (22): 2.085-92.
- 89.** Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, *et al.* *Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis.* Mult Scler 2008 Jun; 14 (5): 609-14.
- 90.** Siepmann TA, Wefers Bettink-Remeijer M, Hintzen RQ. *Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry.* J Neurol 2010 May.
- 91.** Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, *et al.* *An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography.* Brain 2008 Jan; 131 (Pt 1): 277-87.
- 92.** Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. *Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes.* J Neurol Sci. 2009 Jun; 281 (1-2): 74-9.

- 93.** Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, Diez-Tejedor E. *Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: structural and functional study*. *Neurologia* 2010 Mar; 25 (2): 78-82.
- 94.** Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. *Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients*. *Mult Scler* 2010 Apr; 16 (4): 412-26.
- 95.** Rath EZ, Rehany U, Linn S, Rumelt S. *Correlation between optic disc atrophy and aetiology: anterior ischaemic optic neuropathy vs optic neuritis*. *Eye (Lond)* 2003 Nov; 17 (9): 1.019-24.
- 96.** Rebolleda G, Noval S, Contreras I, Arnalich-Montiel F, García-Pérez JL, Muñoz-Negrete FJ. *Optic disc cupping after optic neuritis evaluated with optical coherence tomography*. *Eye (Lond)* 2009 Apr; 23 (4): 890-4.
- 97.** Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. *Optic neuritis in children*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000 Sep-Oct; 37 (5): 254-9.
- 98.** Riikonen R, Ketonen L, Sipponen J. *Magnetic resonance imaging, evoked responses and cerebrospinal fluid findings in a follow-up study of children with optic neuritis*. *Acta Neurol Scand* 1988 Jan; 77 (1): 44-9.
- 99.** Cakmakli G, Kurne A, Guven A, Serdaroglu A, Topaloglu H, Teber S, *et al*. *Childhood optic neuritis: the pediatric neurologist's perspective*. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009 Sep; 13 (5): 452-7.
- 100.** Dale RC, Brilot F, Banwell B. *Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol* 2009 Jun; 22 (3): 233-40.
- 101.** Frohman L, Dellatorre K, Turbin R, Bielory L. *Clinical characteristics, diagnostic criteria and therapeutic outcomes in autoimmune optic neuropathy*. *Br J Ophthalmol* 2009 Dec; 93 (12): 1.660-6.
- 102.** Merle H, Olindo S, Bonnan M, Donnio A, Richer R, Smadja D, *et al*. *Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica*. *Ophthalmology* 2007 Apr; 114 (4): 810-5.
- 103.** Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Sugasawa J, Hanafusa T, *et al*. *Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis*. *BMC Neurol* 2010 Jun; 10: 45.
- 104.** Pula JH, Reder AT. *Multiple sclerosis. Part I: neuro-ophthalmic manifestations*. *Curr Opin Ophthalmol* 2009 Nov; 20 (6): 467-75.

- 105.** Chen L, Gordon LK. *Ocular manifestations of multiple sclerosis*. *Curr Opin Ophthalmol* 2005 Oct; 16 (5): 315-20.
- 106.** Williams KE, Johnson LN. *Neuroretinitis in patients with multiple sclerosis*. *Ophthalmology* 2004 Feb; 111 (2): 335-40; discussion 340-1.
- 107.** Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, Storch-Hagenlocher B, Wildemann B, Barisani-Asenbauer T, *et al.* *Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis*. *Br J Ophthalmol* 2005 Oct; 89 (10): 1.254-7.
- 108.** Ohira M, Ito D, Shimizu T, Shibata M, Ohde H, Suzuki N. *Retinopathy: an overlooked adverse effect of interferon-beta treatment of multiple sclerosis*. *Keio J Med* 2009 Mar; 58 (1): 54-6.
- 109.** Post JW, Colleaux K. *Interferon beta retinopathy in a patient with multiple sclerosis*. *Can J Ophthalmol* 2009 Oct; 44 (5): e37.
- 110.** Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, *et al.* *Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses*. *Ann Neurol* 2002 Apr; 51 (4): 481-90.
- 111.** Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, *et al.* *Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study*. *Lancet* 2001 May; 357 (9268): 1.576-82.
- 112.** Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, *et al.* *IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event*. *Neurology* 2006 Mar; 66 (5): 678-84.
- 113.** Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. *Acute demyelinating optic neuritis*. *Curr Opin Ophthalmol* 2002 Dec; 13 (6): 375-80.

# ZADITEN®

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zaditen 0,25 mg/ml colirio en solución en envases unidosis.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

0,4 ml contiene 0,138 mg de fumarato de ketotifeno, correspondiente a 0,1 mg de ketotifeno. Cada gota contiene 9,5 microgramos de fumarato de ketotifeno. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución, en envases unidosis. Solución transparente, incolora y ligeramente amarilla.

## 4. DATOS CLÍNICOS

**4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional. **4.2 Posología y forma de administración.** Adultos, ancianos y niños (a partir de 3 años de edad): una gota de Zaditen en el saco conjuntival, dos veces al día. El contenido de un envase unidosis es suficiente para una administración en ambos ojos. El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al ketotifeno o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Ninguna. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Si se está administrando concomitantemente Zaditen con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones. El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con Zaditen colirio, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

### 4.6 Embarazo y lactancia

**Embarazo.** No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

**Lactancia.** Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. Zaditen colirio puede usarse durante la lactancia.

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). A la dosis recomendada se han descrito las siguientes reacciones adversas: **Trastornos oculares** Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal. Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival. **Trastornos del sistema nervioso.** Poco frecuentes: Cefalea. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Poco frecuentes: Somnolencia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Sequedad de boca. **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuentes: Hipersensibilidad. También se han observado los siguientes acontecimientos post-comercialización: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de

contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema. **4.9 Sobredosis.** No se conocen casos de sobredosis. La ingestión oral del contenido de una unidad unidosis sería equivalente a 0,1 mg de ketotifeno, que supone el 5% de una dosis diaria recomendada por vía oral en un niño de 3 años. Los resultados clínicos no han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos código ATC: S01GX08. El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales *in vivo* y los estudios *in vitro* sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** En un estudio farmacocinético realizado en 18 voluntarios sanos con Zaditen colirio, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml). La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral, con una vida media inicial de 3 a 5 horas y una vida media final de 21 horas. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración, y el 60 al 70% como metabolitos. El principal metabolito es el ketotifeno-N-glucuronido, prácticamente inactivo. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de Zaditen colirio en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

## 6.1 DATOS FARMACÉUTICOS

**6.1 Lista de excipientes.** Glicerol (E422) Hidróxido de sodio (E524) Agua para inyectables.

**6.2 Incompatibilidades.** Ninguna. **6.3 Periodo de validez.** En el blíster sin abrir: 2 años. Blíster abierto: 28 días. El envase unidosis conservado sin blíster en el envase externo: 3 meses. Utilizar inmediatamente después de abrir el envase unidosis. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El recipiente es un envase unidosis de PEBD transparente. Cada bloque de 5 envases unidosis está acondicionado en un blíster compuesto por una base de PVC, aluminio y poliamida y sellado con una cubierta de hoja de aluminio y una capa de papel. Estuches de cartón de 5, 20, 30, 50 y 60 envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Los envases unidosis se deben desechar después de su uso.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires THEA  
12, rue Louis Blériot  
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 / Francia

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.616

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2001

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2010

## 11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

## 12. PRESENTACIÓN Y PRECIO

Caja con 20 unidosis. PVP IVA 11,63 €.





Financiado  
por el  
S.N.S.

# ZADITEN<sup>®</sup>

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

## DEFENSA SIN CONSERVANTES CONTRA LA ALERGIA OCULAR



LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN