

# Protocolos en neuropatías ópticas. Parte 2

**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>**

(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). Licenciada 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.

# RETILOT

A la vanguardia en nutrición ocular



## DHA de microalgas

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



## Hidroxitirosol

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

Información nutricional	En 1 cápsula	% CDR*	En 2 cápsulas
<b>Aceite fuente de poliinsaturados</b>	570 mg		1.140 mg
<b>Ácidos grasos omega-3</b>			
Docosahexaenoico (22:6ω3)	200 mg	—	400 mg
<b>Vitaminas</b>			
Vitamina C (ácido ascórbico)	80 mg	100	160 mg
Vitamina E (d-α-tocoferol)	12 mg α-TE	100	24 mg α-TE
<b>Otros componentes</b>			
Luteína	5 mg	—	10 mg
Zeaxantina	1,3 mg	—	2,6 mg
Hidroxitirosol	1,5 mg	—	3 mg
<b>Oligoelementos</b>			
Zinc (Zn)	10 mg	100	20 mg
Cobre (Cu)	1 mg	100	2 mg

\*CDR: cantidad diaria recomendada

60 cápsulas



1997 • 2013

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

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN

## Protocolos en neuropatías ópticas. Parte 2

### Índice

<b>Neuropatía óptica hereditaria de LEBER (LHON)</b> .....	4
Introducción .....	4
Signos y síntomas.....	4
Fase presintomática.....	5
Fase aguda.....	5
Fase crónica.....	6
Otras manifestaciones oculares.....	7
Test diagnóstico .....	7
Pronóstico visual .....	7
Asociaciones sistémicas de la enfermedad .....	8
Histopatología de LHON .....	8
Patofisiología de LHON.....	8
Genética molecular en LHON .....	9
Tratamiento.....	10
Investigación.....	11
Diagnóstico diferencial .....	12
Conclusión.....	12
<b>Neuropatía óptica traumática</b> .....	14
Introducción .....	14
Diagnóstico.....	14
Tratamiento.....	15
<b>Neuropatía óptica compresiva</b> .....	18
Síndrome compartimental orbitario.....	18
Introducción .....	18
Diagnóstico.....	18
Tratamiento .....	19
Síndrome del ápex orbitario en la enfermedad de Graves.....	22
Introducción .....	22
Diagnóstico.....	22
Tratamiento .....	23
<b>Neurorretinitis</b> .....	27
Introducción .....	27
Evaluación de un paciente con neurorretinitis .....	27
Tratamiento y pronóstico .....	28
<b>Referencias</b> .....	30

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.

# Neuropatía óptica hereditaria de LEBER (LHON)

**Nerea Martínez Alday.** Hospital de Cruces

## Introducción

La neuropatía óptica hereditaria de LEBER (LHON) es una neuropatía no dolorosa, bilateral, aguda o subaguda, heredada vía materna, que se produce por mutaciones del ADN mitocondrial. La incidencia mundial exacta de la enfermedad no es conocida, pero es mucho menos prevalente que otras enfermedades de nervio óptico, tales como las neuritis ópticas y la neuropatía óptica isquémica. Los hombres se afectan de dos a tres veces más que las mujeres. Se presenta con una pérdida subaguda de visión central.

Descrita por Theodore Leber, no se debe confundir con la amaurosis congénita de Leber ni con los aneurismas miliares de Leber, que son entidades diferentes. Tiene una prevalencia inusualmente alta en Quebec, Canadá.

## Signos y síntomas

La pérdida visual normalmente ocurre durante la segunda y tercera década de la vida, con una media de 27 años, aunque existe un rango reportado de 1 a 70 años. La pérdida de agudeza visual es unilateral y se desarrolla con una desaturación del color durante semanas y a menudo decrece la visión hasta 20/200, contar dedos o incluso a no percepción de luz durante 6 semanas. Los ojos se pueden afectar simultáneamente o secuencialmente, con una media de intervalo entre los dos ojos afectados de aproximadamente 2 meses, aunque el rango puede ser de 6 a 22 semanas y es más raro que sea más de 8 años. La afectación monocular o subclínica es menos frecuente.

**Tabla 8. Exploración oftalmológica en el paciente con neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL)**

Exploración	NO LEBER (LHON)
AV	Variable (CD-0,2)
ISHIHARA	Discromatopsia
Pupilas	Normales
FO agudo	Telangiectasias, pseudoedema (AGF no fuga)
FO crónico (8 sem)	Atrofia haz papilo-macular
FO contralateral	Bilateralización días, semanas
CV	Escotomas centrales bilaterales
OCT	Edema de CFN temporal puede predecir: luego atrofia

Ambos ojos se afectan secuencialmente en el 80 % de los casos y simultáneamente en el 22 %. Una pérdida repentina de visión puede ocurrir aproximadamente en 4 meses y puede empeorar en 2 años. La agudeza visual final puede variar de 20/50 a no percepción de luz, dependiendo del tipo de mutación. La forma más severa de mutación es la 11778, en la cual los pacientes pueden no tener percepción de luz; otra, como la 3460, que pueden tener percepción de luz, y la siguiente más severa es la 15257, con movimientos de manos, y también la 14484, en la que los pacientes pueden contar dedos. Cuando la pérdida de visión progresa, se producen defectos en el eje rojo-verde. Los reflejos pupilares a la luz se pueden mantener. A nivel del campo visual se pueden encontrar defectos centrales o centros cecales que pueden ser relativos, pero que con el tiempo aumentan de tamaño y se convierten en absolutos.

### **Fase presintomática**

Se pueden ver cambios anormales en el fondo del ojo en pacientes presintomáticos y en madres portadoras asintomáticas que presentan la mutación mitocondrial. Se ha encontrado un edema en la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar, con incremento de la tortuosidad de los capilares, las arterias y las vénulas medias, así como la presencia de *shunts* arteriovenosos en pacientes presintomáticos y en portadores asintomáticos. Los pacientes presintomáticos están en riesgo de desarrollar defectos del color e incluso anomalías en los potenciales evocados visuales. Los pacientes con la enfermedad subclínica tienen una afectación preferente por el haz papilomacular. En el estudio de OCT (Tomografía de Coherencia Óptica) se observa que los pacientes no afectados pero portadores de la mutación 11778 pueden presentar un aumento del espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas a nivel temporal.

### **Fase aguda**

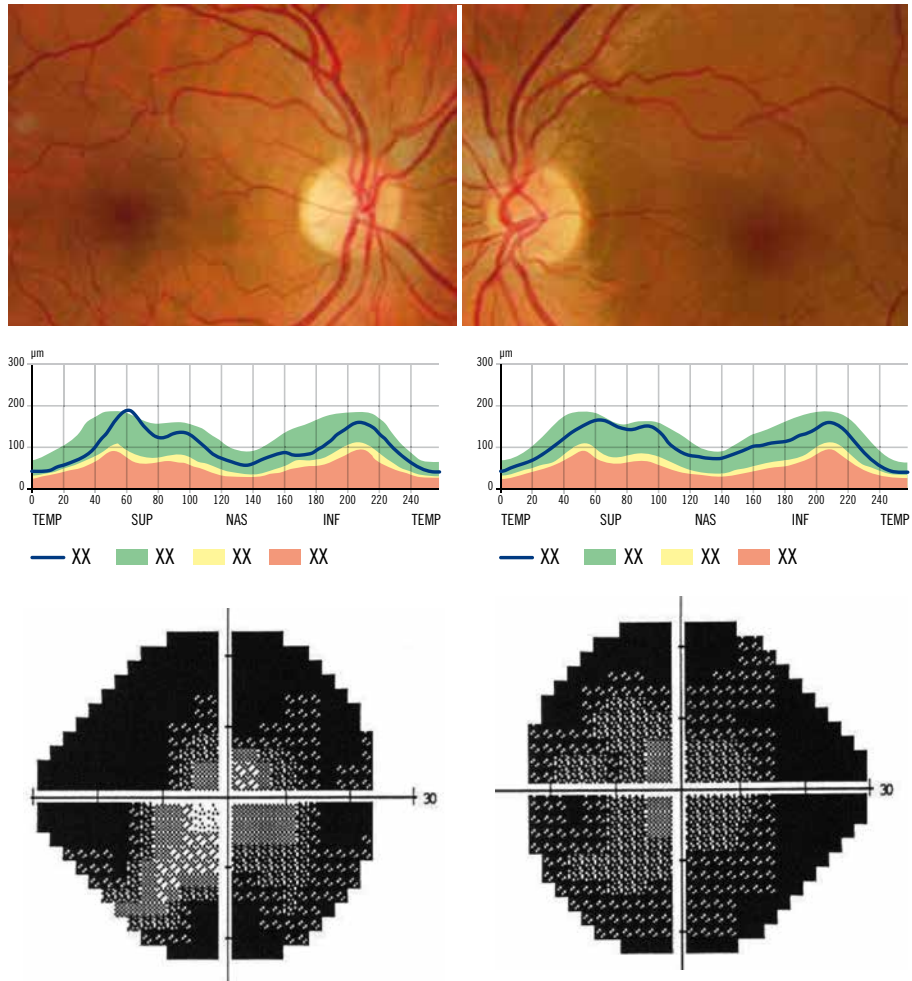
Durante las fases agudas, el nervio óptico está hiperémico, los capilares y las arterias de medio tamaño y las vénulas se hacen más tortuosas, con formación de *shunts* arterio-venosos en la vascularización peripapilar. La clásica tríada de la forma aguda de la LHON incluye:

1. Telangiectasias circumpapilares en el 30 a 60 % de los ojos
2. Edema en la capa de fibras del nervio óptico alrededor del mismo pseudoedema
3. Ausencia de pérdida de fluoresceína en el disco óptico en la región peripapilar, lo cual distingue esta enfermedad del edema del nervio óptico

Solo el 60 % de los pacientes con la mutación 11778 muestran vasos teleangiectásicos en la fase aguda, y aproximadamente el 33 % de los que tienen la mutación 14484. Los vasos telangiectásicos y el pseudoedema se resuelven aproximadamente en unos meses. La fase de atrofia óptica se desarrolla en la zona del haz papilomacular, en la capa de fibras nerviosas. La microangiopatía es menos común después de los 6 meses. La atrofia óptica se ha reportado al mes del inicio de los síntomas, pero se acepta normalmente

**Figura 8.**

Mujer de 35 años afecta de LHON, mutación 11778. Su AVL es de 0,2-0,3 (variable en las visitas) en ambos ojos; el sector temporal de RNFL por OCT se encuentra en los límites bajos de la normalidad.



que no aparece hasta después de 6 meses. Se puede desarrollar también una excavación no glaucomatosa en la cabeza del nervio óptico y una atenuación arteriolar. Las características en el fondo del ojo no siempre están presentes en los pacientes afectados con LHON con pérdida de visión. En los estudios de OCT se encuentra afectación en la capa de fibras nerviosas retinianas con un espesamiento de las mismas en las fases tempranas de la enfermedad durante al menos 6 meses. Las fibras temporales que corresponden al haz papilomacular son las primeras afectadas y las más severamente dañadas. Las fibras nasales parece que se pueden mantener libres de afectación.

### Fase crónica

En la fase crónica incipiente persiste el edema en la capa de fibras nerviosas. Después de los 6 meses se produce un adelgazamiento de las fibras temporales que corresponden al haz papilomacular, aunque puede producirse una atrofia difusa en todos los sectores del disco óptico. En algunos pacientes se observa que estos patrones atróficos se pueden recuperar.

### **Otras manifestaciones oculares**

Se han observado otras manifestaciones oculares en pacientes con LHON. Pueden presentar neurorretinopatía con un gran espectro de fenotipos específicos a cada genotipo. Se han aportado flebitis retinianas periféricas, observadas en los pacientes que presentan la mutación 11778. Se han encontrado también defectos bilaterales centrales visuales asociados con cefalea, con presencia de vitoritas, vasculitis y neuritis óptica.

### **Test diagnóstico**

El diagnóstico de LHON puede ser confirmado por tests genéticos en sangre, y las principales mutaciones primarias son: 11778, 3460, 15257 y 14484. Cuando no se encuentran estas mutaciones se tienen que buscar mutaciones secundarias.

Aunque generalmente la resonancia magnética del cerebro y de las órbitas es típicamente normal en estos pacientes se han encontrado casos de pacientes que presentan alteraciones en los nervios ópticos y alargamiento a nivel del quiasma. Puede encontrarse en algunos casos un incremento en la señal de T2 en el nervio óptico afectado. El nervio óptico generalmente se afecta en la parte media y posterior de la sección infraorbitaria. Se ha visto daño mitocondrial cerebral en los pacientes que presentan también alteraciones de LHON.

### **Pronóstico visual**

El pronóstico es variable en los pacientes. La atrofia óptica con una pérdida severa de la visión central y mantenimiento ligero de los reflejos pupilares generalmente suele ser el punto final de la enfermedad.

Sin embargo, puede haber una recuperación de la visión central después de una pérdida severa. Se han reportado casos de aumento espontáneo de la agudeza visual y, ocasionalmente, de recuperación incluso años después del inicio. La recuperación visual puede ocurrir progresivamente después de 6 meses a un año del inicio de pérdida de visión, o incluso de 2 a 10 años después del inicio. En otras ocasiones se produce una contracción del escotoma o reaparición de pequeños islotes de visión dentro del gran escotoma central o cecocentral. Esta recuperación generalmente es bilateral y simétrica. Una vez que se produce la recuperación generalmente no hay pérdida. Sin embargo, se han observado episodios recurrentes de pérdida de visión a lo largo de la vida que pueden ir acompañados de una pérdida de visión. El mejor pronóstico visual parece que está asociado con algunos tipos de mutación. La probabilidad de recuperación visual varía en relación con la mutación, con solo un 4 % en los pacientes que tienen la mutación 11778 que pueden recuperar a los 36 meses de iniciados los síntomas, un 22 % en la mutación 3460 con recuperación a los 68 meses, y un 28 % en los pacientes que presentan la mutación 15257 con recuperación después de 16 meses, y el 37 % de los pacientes con la mutación 14484 recuperarán a los 16 meses.

## Asociaciones sistémicas de la enfermedad

El inicio de la pérdida de visión se puede producir ocasionalmente relacionado con cefalea y malestar visual. Otros síntomas sistémicos pueden ser parecidos al de la esclerosis múltiple y son conocidos como el signo de Uhthoff. Este fenómeno es un empeoramiento de la visión relacionado con el ejercicio o el calor. Hay un 9-10 % de pacientes que pueden tener síntomas cardiacos asociados y enfermedades cardiacas tales como el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), el síndrome de Levine y alteraciones en el segmento QT. Algunos tipos de mutaciones como la 11778, se han visto asociados a la esclerosis múltiple. La mayor parte de estos casos son mujeres que tienen anomalías en la resonancia magnética cerebral. La esclerosis múltiple y la LHON (síndrome de Harding) puede que sean coincidentes en el tiempo, puesto que la prevalencia de cada una de las enfermedades por separado es muy baja. La presencia de la mutación LHON es lo que empeora el pronóstico de la neuritis óptica asociada a la esclerosis múltiple. También hay algunas formas de LHON que tienen asociadas otras enfermedades como: cambios esqueléticos, distonía, paraparesia espástica, anomalías psiquiátricas y algunas más.

## Histopatología de LHON

La pérdida de células ganglionares ocurre principalmente en la retina central. Los pequeños axones en el haz papilomacular, localizados centralmente en el nervio óptico, parece que son los más afectados. Las investigaciones histopatológicas han demostrado que hay una pérdida selectiva de las células P y sus correspondientes células ganglionares retinianas, así como un mantenimiento de las células M en el nervio óptico. Estos hallazgos se relacionan con los cambios en el haz papilomacular, discromatopsia, escotoma central y preservación de los reflejos pupilares. Se han encontrado algunos cambios a nivel muscular. Mediante estudios de microscopía electrónica se observan inclusiones de calcio a nivel mitocondrial dentro de las células ganglionares.

## Patofisiología de LHON

La LHON es transmitida vía mitocondrial con herencia no mendeliana. Debido a que es de herencia materna, no existe transmisión varón a varón dentro de la enfermedad. Es una enfermedad que afecta a la adenosina trifosfato (ATP) y por eso las mutaciones en el DNA mitocondrial contribuyen a defectos en el sistema de las fosforilación oxidativa.

El nervio óptico, así como la retina en los músculos extraoculares, son los órganos más afectados porque ellos dependen mucho del ATP. Por ello, una reducción en la síntesis del ATP puede incrementar una predisposición a la apoptosis neuronal. Las fibras no mielinizadas de la porción prelaminar del nervio óptico incluyen la capa de fibras nerviosas retinianas y la porción del nervio que cruza la lámina cribosa a la cabeza del nervio óptico. Esta zona tiene un alto número de mitocondrias, como se ha visto por microscopía electrónica.



Como los axones adquieren la mielina posterior a la lamina cribosa, el número de mitocondrias disminuye, como se ha podido demostrar mediante microscopía electrónica. Las finas fibras mielinizadas del haz papilomacular, altamente dependientes de energía, podrían ser las más vulnerables a la disfunción y podrían ser las más dañadas en esta enfermedad. Los hechos histopatológicos de la degeneración en el nervio óptico visto en la enfermedad de Leber se ha demostrado por la pérdida del transporte axonal. El estasis axoplásmico y el edema con calcificación intramitocondrial podrían conducir a la apoptosis de células ganglionares. La oxidación anormal y la disminución de la producción de la ATP con un aumento de los radicales libres se piensa que puede ser la causa del permanente daño de las células ganglionares retinianas y sus axones.

## Genética molecular en LHON

El conocimiento de que la LHON es una enfermedad mitocondrial ha conducido a un diagnóstico molecular con un test genético en sangre periférica. Este test no está accesible en todos los centros hospitalarios. El test es 100 % fiable para los pacientes con pérdida visual. Los miembros de la familia con test positivo están en riesgo de padecerla. Esta enfermedad se puede dar sin antecedentes familiares de ceguera o LHON. Hay tres mutaciones principales de ADN mitocondrial para el 95 % de los casos.

El 30 % de los casos son formas de la mutación 3460, el 69 % es la 11778, y el 14 % es la 144484. Las mutaciones de LHON se clasifican en primarias o secundarias. Las primeras son encontradas en la mayor parte de las familias afectas por la enfermedad y son la 11778A, la 144484C y la 3460A. Otras mutaciones menos frecuentes son, por ejemplo, la 4596A y la 14498T. Por tanto, la mutación 11778 es la primera más frecuente y la segunda más severa.

La mutación 14459 es la que produce el fenotipo más grave. Puede tener manifestaciones clínicas variables, desde un inicio tardío de la atrofia óptica a tener también distonía y degeneración bilateral de los ganglios basales. Cuando la mutación alcanza la homoplasmia, la penetrancia es alta, de aproximadamente el 48 %. La segunda mutación más severa, y la causa más común de la enfermedad, es la 11778, que afecta al 50 % de los casos europeos y al 95 % de los casos asiáticos. Aunque la mayor parte de los pacientes que tienen esta mutación presentan pérdida de visión, hay algún paciente que puede acompañarla de otras manifestaciones sistémicas. La mutación 3460 afecta al 35 % de los europeos. La cuarta mutación primaria es la 14484. Esta mutación afecta al 20 % de los europeos afectados de la enfermedad. Hay una mutación intermedia que es la 15257, que se presenta en el 15 % de los pacientes afectados de LHON. Existen también otras mutaciones secundarias, y estas mutaciones pueden ocurrir asociadas a veces a mutaciones primarias. La expresión fenotípica de LHON puede ser el resultado de la disminución mitocondrial, y la expresión puede ser modulada en función de factores externos. Se ha visto que los genes nucleares y los mitocondriales en la LHON pueden interactuar de diferentes maneras. No todos los individuos

con un 100 % de mutación del ADN mitocondrial desarrollan síntomas visuales, lo que indica que tiene que haber otros factores adicionales que precipiten y jueguen un papel determinante en el desarrollo del fenotipo. Algunos factores como el monóxido de carbono y el ácido nítrico de los cigarrillos, pueden ser factores determinantes en el desarrollo de la atrofia óptica. Estas toxinas pueden reducir la capacidad oxidativa en los pacientes que ya tenían predisposición genética al desarrollo de la atrofia óptica. Hay pacientes con diagnóstico de ambliopía tabaco-alcohólica y que posteriormente se ha podido confirmar que presentaban mutaciones de LHON. El hecho de que solo unos pocos pacientes que abusa del tabaco y el alcohol desarrollen la neuropatía óptica sugiere la posibilidad de que a veces exista una susceptibilidad individual, que puede ser genética.

La penetrancia incompleta y la predilección de los varones para la pérdida de visión implica, por lo tanto, que existen factores adicionales que pueden jugar un papel modulativo en la expresión fenotípica del LHON.

Solo el 50 % de los hombres y aproximadamente el 10 % de las mujeres que tienen una de las 3 mutaciones primarias van a desarrollar una neuropatía óptica. La severidad clínica de esta enfermedad genética dependerá de su penetrancia. De los hombres portadores de LHON, el riesgo de tener una pérdida de visión es del 20 % al 60 %, siendo en las mujeres del 4 % al 32 %. Las mujeres afectadas pueden tener con más probabilidad hermanos afectados. El 85 % de las mujeres portadoras permanecen sanas.

## Tratamiento

Hasta el momento, desgraciadamente no existe ni tratamiento ni curación para la enfermedad. El manejo a largo plazo es explicar a los pacientes cuál va a ser la evolución de la enfermedad. El consejo genético es importante en las portadoras; también el diagnóstico prenatal, aunque no es posible predecir cuando se van a afectar ni su gravedad, la penetrancia es incompleta y existe riesgo de transferencia de embriones con problemas relacionados con la mutación. En general, los factores predictivos para la pérdida de visión son la edad y el sexo. Se estima que la recurrencia y el riesgo de presentarla varía en función del sexo. Los hombres tienen de un 50 % a un 60 % de riesgo de ceguera, comparado con solamente con el 8 % a 32 % de las mujeres. Se han intentado seguir varias estrategias de tratamiento, tales como terapia génica y agentes farmacológicos que han sido investigados. El uso de agentes farmacéuticos, tales como la coenzima Q (ubiquinona), o su cadena corta, que es el derivado conocido como idebenona, pueden mejorar el flujo axoplásmico y prevenir el estrés oxidativo. La eficacia de la idebenona para el tratamiento de la enfermedad es controvertida; parece que podría actuar a nivel mitocondrial modificando sus mutaciones. Puede ser más efectivo como terapia de prevención antes de que se desarrolle la pérdida de visión. Otro fármaco antiapoptótico es la brimonidina, que es un agonista de los receptores alfa-2. Es un fármaco que puede tener un efecto neuroprotector de las células

ganglionares de la retina, como sucede en el glaucoma. La brimonidina se puede usar después de la pérdida visual en pacientes afectados de LHON para intentar salvar la visión del ojo no afectado. Se ha demostrado en alguno de estos casos su beneficio. Los inhibidores del ácido nítrico también podrían tener un valor importante en la neuroprotección de las células ganglionares retinianas, como se ha demostrado en el glaucoma crónico. Existe también la posibilidad de utilizar de manera razonable los antioxidantes orales. Otros fármacos que se han utilizado son: la vitamina E, la vitamina C y, por supuesto, recomendaciones como no consumir alcohol ni tabaco, como prevención. La terapia génica con vectores víricos y tratamiento con células madre se ha usado experimentalmente en otras afectaciones del nervio óptico, pero no en el caso de la LHON. La cámara de oxígeno hiperbárica podría incrementar los niveles de oxígeno durante el periodo de inicio de la ceguera, pero grandes cantidades de oxígeno pueden ser tóxicas en el contexto de una alteración del proceso oxidativo celular (como en los prematuros con el oxígeno).

## Investigación

El daño celular que se produce en esta enfermedad es similar al daño que aparece en el Parkinson, o en el Alzheimer y el glaucoma. El nervio óptico es más grande en portadores de LHON que en afectados. Por lo tanto, la anatomía del nervio óptico juega un papel protector. Los grandes discos se correlacionan con mejor pronóstico y recuperación visual. El significado de este dato no está claro por el momento. El porqué algunos niños con la mutación mitocondrial se quedan ciegos y, sin embargo, su gemelo con la misma mutación no presenta alteración visual, indica que hay más factores que exclusivamente el daño génico y que están por dilucidar. Es importante contestar a estas cuestiones para investigar en las enfermedades del nervio óptico y en las enfermedades neurodegenerativas. Ya existen resultados de la fase preparatoria de 1 año del ensayo clínico de terapia génica en LHON (LHON Gene Therapy Clinical Trial). El objetivo de esta fase preparatoria del ensayo clínico era identificar pacientes afectados y portadores de la mutación mtDNA G11778A para planificar la terapia génica que utilizará la “expresión alotópica” mediante transporte de copias del gen ND4 nuclear sano dentro de los núcleos de RGC vía inyección intravítrea de adenovirus. En esta fase preparatoria, se obtuvieron los siguientes datos: existe una pérdida promedio de capa de fibras nerviosas mediante Cirrus SD-OCT *mean RNFL thickness* (66,0  $\mu\text{m}$  en afectados y 91,4  $\mu\text{m}$  en portadores); se produjo una disminución de los PERG, sobre todo en amplitud media (0,46  $\mu\text{V}$  en afectados, 0,98  $\mu\text{V}$  en portadores), y desde la pérdida de visión, los signos de daño de células ganglionares de la retina aparecen meses después, lo que sugiere un amplio período ventana para el tratamiento. De este estudio se concluyó que los posibles candidatos a terapia génica eran: pacientes afectados con disminución leve de RNFL y pacientes portadores con baja amplitud PERG y RNFL normal.

## Diagnóstico diferencial

### Otras neuropatías ópticas hereditarias

**Atrofia óptica dominante:** Se trata de una enfermedad autosómica dominante. Esta enfermedad afecta al OPA 1 locus en el cromosoma 3Q28-qter. Esta es una enfermedad en la que la pérdida de visión generalmente es simétrica y la agudeza visual puede disminuir de 20/20 a 20/800. Generalmente, presentan una disminución insidiosa de la pérdida de visión y suelen presentar un defecto en general en el eje azul y, menos frecuentemente, presentan discromatopsia generalizada. La severidad de la pérdida de visión de los colores no se correlaciona con el grado de pérdida de agudeza visual. Pueden presentar escotomas centrales y paracentrales y cecocentrales con campos periféricos normales. El daño se produce a nivel del haz papilomacular en las células ganglionares. Es una enfermedad en la que la mutación génica afecta al DNA autosómico y no al DNA mitocondrial, como el Leber. No hay tratamiento (fig. 9A).

**Glaucoma de tensión normal:** Se piensa que en realidad se trata de una forma de neuropatía óptica hereditaria, aunque no se ha podido encontrar un patrón de herencia concreto. La afectación en el campo visual es sobre todo en área nasal periférica y áreas de fijación. Se produce discromatopsia azul-amarilla y aumento de la excavación. En algunos pacientes se puede evitar el progreso de la enfermedad utilizando hipotensores oculares.

**Atrofia óptica autosómica recesiva:** Inicio en los primeros 3 años de vida. Muy mal pronóstico visual, nistagmus y acromatopsia. Diagnóstico por exclusión.

**Síndrome de Wolfram:** Autosómica recesiva, asocia diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica, sordera, y puede existir demencia. Una pérdida inexplicable de visión en niños con poliuria y polidipsia con glucemia bien controlada tiene que llevar a este posible diagnóstico. El gen afecto es el cromosoma 4p (fig. 9B).

### Neuropatías ópticas adquiridas

**Enfermedades tóxico-nutricionales** con déficit de vitamina B12. Afectación del haz papilomacular, con escotoma centrocecal. El tratamiento con cianocobalamina generalmente es de por vida. Los síntomas pueden revertir con una terapia precoz y agresiva.

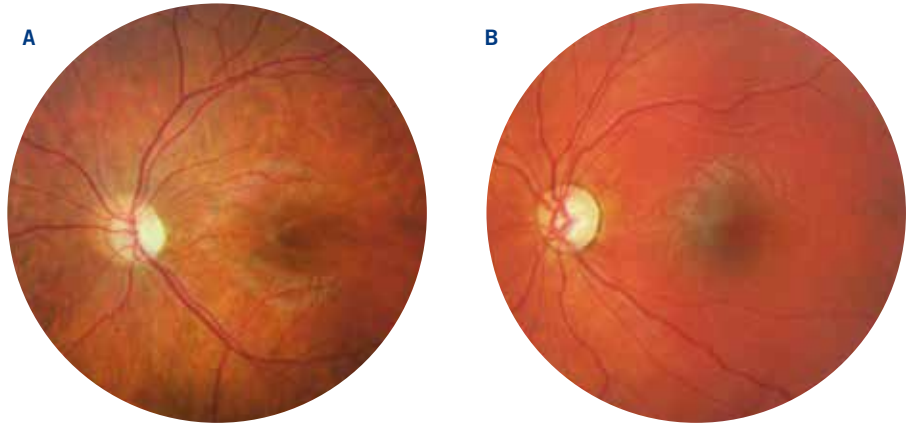
Todas las neuritis ópticas

## Conclusión

La neuropatía óptica de Leber es una neuropatía mitocondrial no siempre de fácil diagnóstico. Requiere una evaluación neurooftalmológica adecuada, un análisis de sangre y pensar en ella, puesto que su incidencia es mayor de lo que se piensa. La terapia génica empieza a ser una realidad en un futuro próximo.

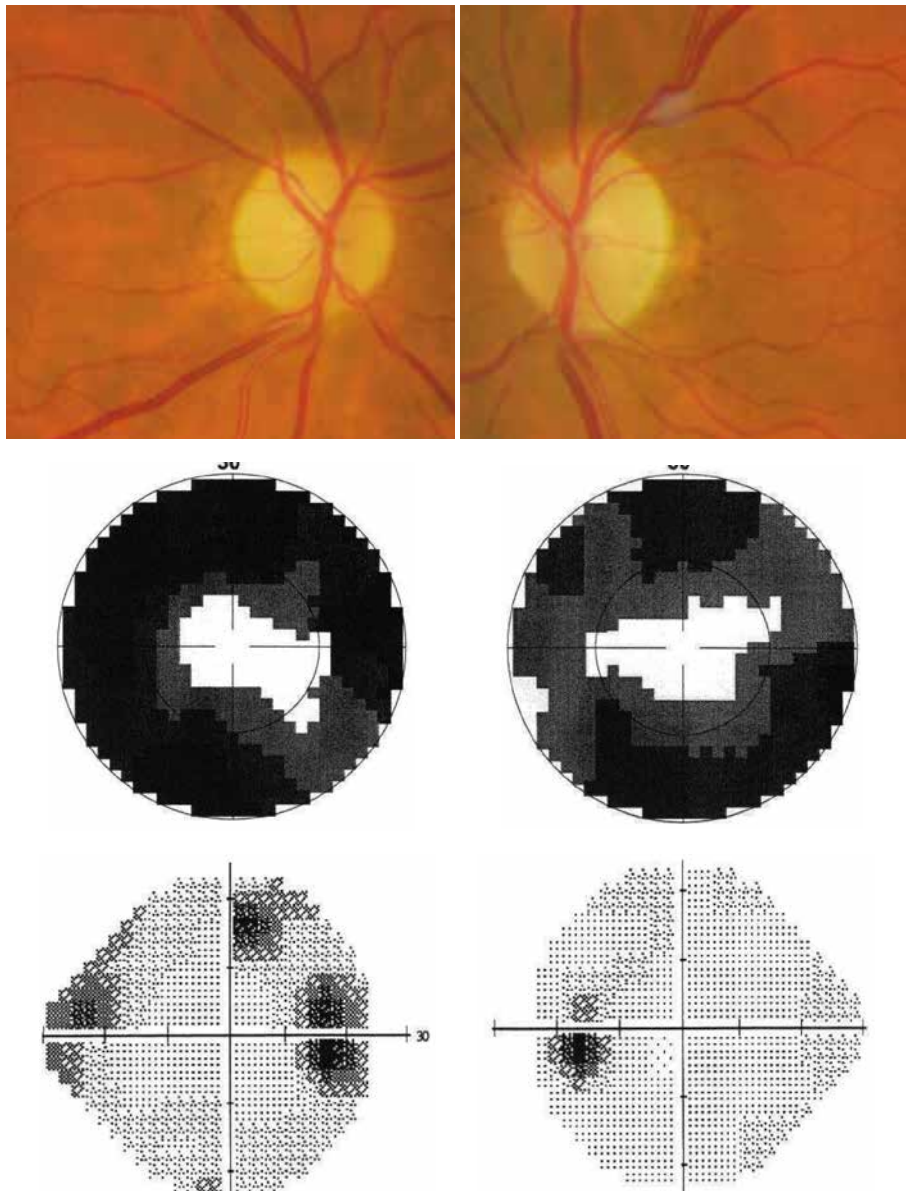
**Figura 9.**

**A.** Fondo de ojo izquierdo de una paciente de 12 años de edad con atrofia óptica dominante; su AVL es de 0,3.  
**B.** Fondo de ojo izquierdo de una paciente de 8 años de edad con síndrome de Wolfram; su AVL es de 0,3.



**Figura 10.**

Neuropatía óptica asociada a déficit de vitamina B12. Se muestran los campos visuales pre y postratamiento con vitamina B12.



# Neuropatía óptica traumática

Sergio Pinar Sueiro, Roberto Fernández Hermida. Hospital de Cruces

## Introducción

El nervio óptico puede dañarse por traumatismos cefálicos, orbitarios o del globo ocular. La neuropatía óptica traumática directa se produce por avulsión del mismo nervio o lesiones secundarias a fracturas del canal óseo (21-55 %) u otros cuerpos extraños. Los traumatismos también pueden producir neuropatía óptica compresiva secundaria a hemorragia intraorbitaria o en la vaina del nervio<sup>114</sup>. La neuropatía óptica traumática indirecta (sin lesión directa del nervio) puede aparecer en contusiones cefálicas fuertes o relativamente banales, a menudo en la zona frontal, probablemente, debida a fuerzas de cizallamiento sobre el nervio o su irrigación en su punto de fijación intracanalicular<sup>114-117</sup>. El traumatismo indirecto es la forma más común. La pérdida visual normalmente es inmediata y a menudo intensa (24 %-86 % de los pacientes se presentan sin percepción de luz). Los indicios de lesión externa pueden ser escasos. Siempre existe un defecto pupilar aferente relativo (DPAR), aunque la papila óptica suele tener aspecto normal inicialmente, y se atrofia al cabo de 4-8 semanas. A pesar del pronóstico reservado en cuanto a la pérdida de agudeza visual, varias series cortas sitúan la mejoría visual espontánea entre el 20 y el 38 % de los pacientes<sup>114, 118-120</sup>.

## Diagnóstico

Se requieren pruebas neurorradiológicas antes de decidir el tratamiento de una presunta neuropatía óptica traumática, ya que se debe valorar la extensión de la lesión y detectar cualquier lesión intracraneal o facial asociada, fragmentos intraorbitarios o hematomas. La terapia de la neuropatía óptica traumática indirecta es discutida. Aunque generalmente se ha considerado que el pronóstico de mejoría visual es malo, trabajos recientes describen la recuperación espontánea de cierta función visual en un número significativo de casos. Entre los tratamientos recomendados se encuentran las megadosis intravenosas de corticosteroides (por su efecto tanto antiinflamatorio como neuroprotector (captación de radicales libres) y la descompresión transcraneal o transetmoidal del canal óptico. El International Optic Nerve Trauma Study, un análisis comparativo, no aleatorizado y multicéntrico de los resultados de distintos tratamientos, no halló beneficios claros para ninguna pauta terapéutica; no hay consenso sobre su uso, solo o combinado.

## Tratamiento

El tratamiento de las neuropatías ópticas traumáticas es controvertido debido a la diversidad etiopatogénica en los diferentes casos. De forma global, tres opciones terapéuticas han demostrado mejorar de forma significativa el pronóstico visual frente a aquellos pacientes no tratados: corticosteroides, descompresión quirúrgica del nervio óptico o la combinación de ambas<sup>115</sup>. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que hayan comparado sistemáticamente dichas opciones, con lo cual, el tratamiento en cada caso debe individualizarse atendiendo al tipo de lesión, estado general del paciente y el curso clínico, aunque un estudio retrospectivo que trató de identificar factores de riesgo que influyesen en el pronóstico visual de estos pacientes determinó que aquellos pacientes con agudeza visual de percepción luminosa o menor se benefician especialmente del tratamiento combinado de corticoides intravenosos y descompresión del canal óseo del nervio óptico<sup>121</sup>.

Como norma general, todos los pacientes, independientemente de la agudeza visual de partida, en ausencia de contraindicación, recibirán una dosis de megadosis de metilprednisolona (30 mg/kg como dosis de ataque, seguida de 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días)<sup>121</sup>. Si la función visual mejora con corticoterapia, posteriormente se completará el tratamiento con una pauta oral con reducción progresiva.

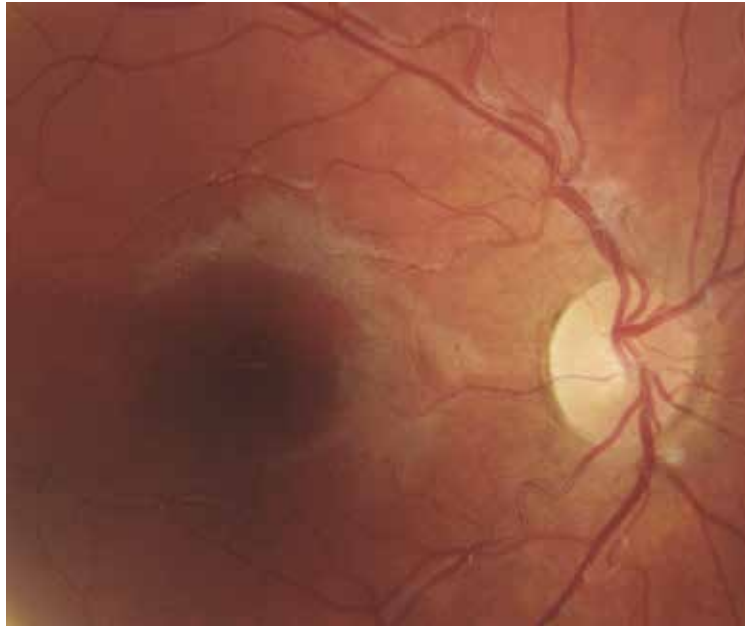
Si no encontramos mejoría de la agudeza visual al tercer día de instaurado el tratamiento, deberemos considerar la descompresión del canal del nervio óptico en aquellos pacientes en que el estado sistémico lo permita y accedan al tratamiento. La descompresión endoscópica transconjuntival de la pared medial, inmediatamente anterior al anillo de Zinn, ha demostrado resultados favorables en pacientes seleccionados con los criterios previamente descritos<sup>121</sup>, mientras no hayan pasado más de 7 días desde el traumatismo<sup>122</sup>. El fundamento para la práctica de la descompresión orbitaria es reducir los fragmentos óseos que comprimen el nervio óptico y su normal vascularización. Entre las posibles complicaciones descritas en este tipo de intervenciones hemos de destacar un posible decremento visual, fuga de líquido cefalorraquídeo, meningitis o una lesión de arteria carótida interna<sup>122</sup>.

Se han identificado varios factores que pueden influir en el pronóstico visual final de las neuropatías ópticas traumáticas, como son la agudeza visual inicial, la presencia de fracturas a nivel del canal óseo del nervio óptico, la edad y el tiempo transcurrido desde el traumatismo hasta el tratamiento<sup>122-124</sup>.

Por tanto, el mejor indicador pronóstico de recuperación visual en pacientes con neuropatía óptica traumática lo constituye la agudeza visual; así, aquellos pacientes con agudeza visual menor de percepción luminosa son los que más se beneficiarán de la descompresión del canal óptico en los 7 primeros días tras el traumatismo, mientras que los pacientes con agudezas visuales superiores presentarán una mejor recuperación visual ante tratamiento corticoideo aislado<sup>121-122</sup>.

**Figura 11.**

Aspecto funduscópico normal en paciente de 8 años con DPAR, sin percepción luminosa tras traumatismo craneoencefálico y neuropatía óptica traumática asociada.

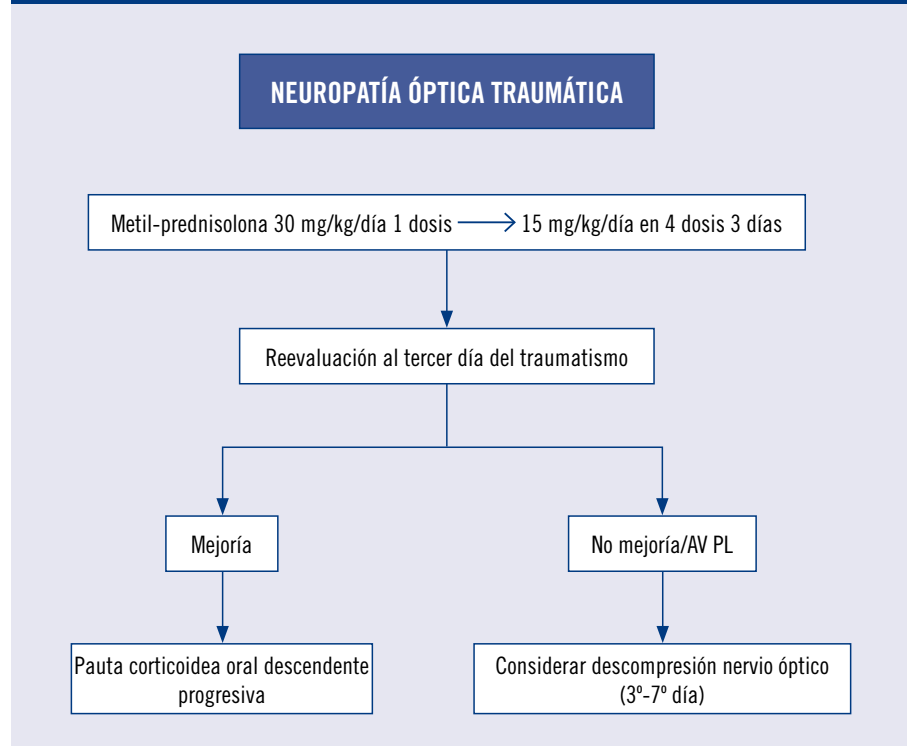
**Figura 12.**

TAC orbitario de la misma paciente que sufrió un traumatismo craneoencefálico, con fracturas asociadas del suelo orbitario y paredes medial y lateral. Destaca la presencia de hemoseno maxilar derecho y afectación del canal óseo del nervio óptico.





**Tabla 9: Algoritmo terapéutico en pacientes con neuropatía óptica traumática**



# Neuropatía óptica compresiva

Sergio Pinar Sueiro, Roberto Fernández Hermida. Hospital de Cruces

## Síndrome compartimental orbitario

### Introducción

El síndrome compartimental orbitario es de las pocas urgencias reales que los oftalmólogos debiéramos conocer. La órbita tiene un volumen aproximado de 30 ml, constituidos por el globo ocular, músculos, grasa, vasos, nervios, glándula y saco lagrimales<sup>125-126</sup>. Cuatro paredes óseas rígidas y la tensión mantenida sobre los párpados por los ligamentos cantal interno y externo impiden la expansión del volumen orbitario. El compromiso inducido por un súbito incremento del volumen en el espacio orbitario supone una amenaza de pérdida súbita e irreversible de agudeza visual por lesión del nervio óptico y la vascularización retiniana. La presión media intraorbitaria es de aproximadamente 3-6 mm Hg<sup>127-128</sup>. Cuando esta presión se incrementa por encima de la presión arterial, el flujo cesa. Además, la vía mayor de drenaje lo constituye la vena oftálmica superior, cuyo flujo puede verse también comprometido, cerrando un círculo vicioso en el que el tiempo desde la instauración juega en nuestra contra. Estas secuelas permanentes pueden establecerse si este aumento de la presión orbitaria es mantenido durante 60-100 minutos<sup>129</sup>. Aunque una de las principales y más conocidas causas de síndrome compartimental orbitario son las hemorragias agudas (hasta en un 64 % de los casos)<sup>130</sup>, otras son las celulitis/abscesos orbitarios, inflamación, enfisema o tumores orbitarios. La incidencia de hemorragia tras un procedimiento anestésico retrobulbar es muy similar a la anestesia peribulbar, y varía entre un 0,1 % y un 3 % según las distintas series<sup>131-135</sup>, siendo algo menor en procedimientos oculoplásticos convencionales, como la dacriocistorrinostomía y la blefaroplastia (0,055 %)<sup>136-137</sup>.

La pérdida de agudeza visual es debida a alguno de los siguientes mecanismos:

a) oclusión de la arteria central de la retina, b) neuropatía óptica compresiva directa del nervio óptico, o c) por compromiso de los vasos nutricios.

### Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome orbitario compartimental es fundamentalmente clínico, ya que el manejo depende básicamente de la rápida instauración del tratamiento.

La clínica consistirá en disminución brusca de agudeza visual con edema periorbitario doloroso y/o proptosis.

Deberemos indagar sobre factores predisponentes, como son lesiones orbitarias previas, sinusitis crónicas, alteraciones de la coagulación, empleo de antiagregantes/anticoagulantes o medicaciones trombofílicas, así como el empleo crónico de corticosteroides<sup>138-139</sup>.

Deberemos explorar la consistencia de los párpados, en busca de crepitación/tensión/rubor/dolor locales. Asimismo, valoraremos la agudeza visual, que en ocasiones es necesario practicar con el paciente tumbado en la camilla del quirófano (cuenta dedos, bultos, percepción luminosa). Es fundamental explorar el reflejo fotomotor, la motilidad ocular y la sensibilidad trigeminal, dado que pueden encontrarse alterados. En el fondo de ojo podremos demostrar edema de papila, estasis venoso e incluso una oclusión de la arteria central de la retina. En algunas ocasiones, la tensión orbitaria es tan acentuada que difícilmente podremos abrirle los párpados, e incluso conseguir la retropulsión ocular.

Si la clínica es altamente sugerente, deberemos practicar de forma urgente una cantotomía y cantolisis para liberar la tensión orbitaria, con lo que el resto de pruebas se pueden retrasar, y en ocasiones no se llegan a practicar.

En el TAC orbitario se puede observar la localización de la hemorragia o el enfisema y signos típicos como la rectificación del trayecto sinusoidal del nervio óptico. El relieve escleral posterior puede adquirir forma cónica.

### **Tratamiento**

La descompresión orbitaria puede realizarse fácilmente mediante cantotomía y cantolisis del párpado inferior a pie de cama. Para ello desinsertamos el ligamento cantal externo en todo su espesor y a nivel inferior en su adhesión al reborde orbitario inferior. Si con este procedimiento no conseguimos que cese la clínica, es posible practicar una cantotomía y cantolisis del ligamento cantal externo del párpado superior. En muy raras ocasiones sería preciso recurrir a un cirujano de órbita para practicar una descompresión ósea que garantice una mayor posibilidad de expansión de los contenidos orbitarios.

Si el síndrome compartimental se asocia a un procedimiento quirúrgico previo, sería aconsejable reabrir la herida quirúrgica a tensión y cauterizar los vasos sangrantes.

La paracentesis de cámara anterior en casos de obstrucción del flujo arterial ha sido descrito en casos de hipertensión ocular aguda tras inyecciones intravítreas o síndromes compartimentales orbitarios. En este último caso, desaconsejamos su práctica, dado que se asocia a la presencia de una alta tasa de complicaciones oftalmológicas (descompensación corneal por aposición del complejo irido-cristaliniano/irido-lenticular, uveítis, sinequias anteriores) si persiste la hipertensión orbitaria<sup>137</sup>.

En general, la mayoría de los pacientes en los que se instaura el tratamiento de forma precoz (<30 horas tras el inicio de los síntomas) recuperan la visión tras la descompresión orbitaria<sup>125</sup>.

Una vez practicado el tratamiento urgente, se pautará un tratamiento médico general, con reposo del paciente con el cabecero levantado a aproximadamente 45º, aplicación con regularidad de compresas frías a nivel local, y en el caso

de que el paciente presente náuseas o tos intensa se podrán pautar antieméticos y/o agentes inhibidores de la tos.

Algunos casos con inflamación orbitaria persistente podrán beneficiarse de un tratamiento corticoideo oral, y en aquellos con un aumento de la presión intraocular mantenido podrán pautarse tratamientos hipotensores tópicos e incluso inhibidores de la anhidrasa carbónica orales<sup>137</sup>.

Deberemos instruir a los pacientes para asistir urgentemente si la clínica recurre, y deberán ser monitorizados en 24-48 horas hasta que el cuadro se haya estabilizado.

**Figura 13.**  
Paciente con celulitis orbitaria con oftalmoparesia. El paciente presentaba como antecedentes cirugía vitreoretiniana tras una perforación ocular con presencia de cuerpo extraño en la cavidad vítrea.



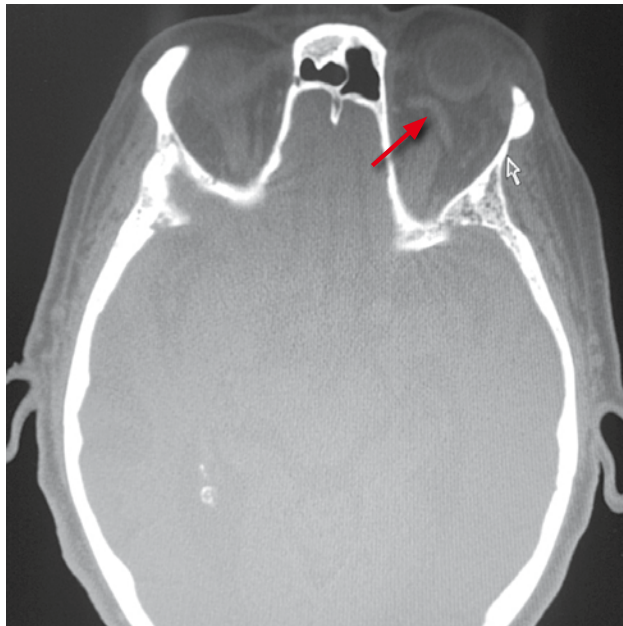
**Figura 14.**  
TAC del mismo paciente de la figura 13, en el que se objetiva un globo ocular derecho en ptosis, con imágenes de densidad cálcica a nivel intraocular, aumento de la trabeculación grasa intraorbitaria y de la densidad del tejido preseptal.



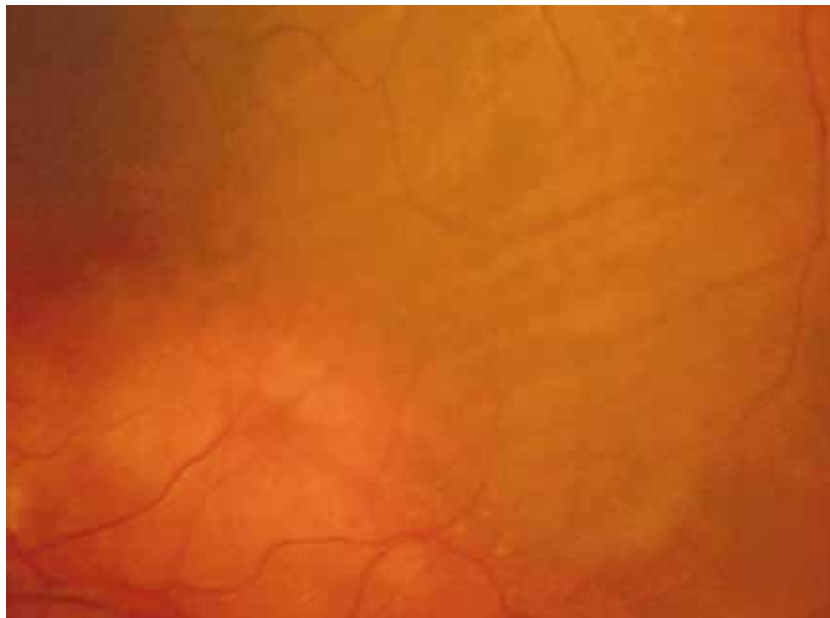
**Figura 15.**  
Paciente con hemorragia  
intraorbitaria espontánea  
asociada a tratamiento  
crónico con anticoagulantes  
orales.



**Figura 16.**  
TAC orbitario con aumento  
del diámetro de la vena  
oftálmica superior asociado  
a un aumento de la presión  
intraorbitaria.



**Figura 17.**  
Pliegues coroideos asociados  
a hemangioma en el espacio  
intracónico.



**Figura 18.**  
Cantotomía y cantolisis  
externa inferior.



## Síndrome del ápex orbitario en la enfermedad de Graves

### Introducción

La neuropatía óptica compresiva asociada a la oftalmopatía tiroidea se presenta en un 3-5 % de los pacientes diagnosticados de oftalmopatía de Graves. A pesar de que la lógica nos hace suponer que aquellos pacientes con más clínica aparente (clasificación VISA de Dolman y Rootman)<sup>140</sup> podría presentar un mayor riesgo de pérdida de agudeza visual por neuropatía óptica compresiva, curiosamente, no suelen ser pacientes aquejados de gran exoftalmía los que desarrollen esta clínica. Se produce en pacientes con una desproporcionada mayor afectación del vértice orbitario (síndrome del ápex orbitario o *Crowded orbital apex syndrome*).

Son varios los mecanismos que se han visto implicados en la etiopatogenia de este daño:

- Compresión directa del nervio en su porción apical
- Degeneración secundaria del nervio óptico asociada al aumento de la presión intraocular por aumento de la presión venosa episcleral
- Estiramiento del nervio óptico por la proptosis asociada

### Diagnóstico

Como previamente describimos, no son los pacientes con proptosis más acusada, sino aquellos con exoftalmometría moderada o leve y con cierta sensación dolorosa retroocular los que desarrollan la neuropatía óptica, aunque es extremadamente poco frecuente la pérdida de agudeza visual en pacientes sin síntomas orbitarios congestivos asociados.

La clínica y exploración de los pacientes, por tanto, puede ser muy variable, atendiendo a la mayor predominancia de unos factores etiopatogénicos sobre otros, pero, en cualquier caso, deberemos buscar y descartar, ante la mínima sospecha clínica, un síndrome del ápex orbitario. Hallin y Feldon describen en pacientes aquejados de dicho síndrome una pérdida de agudeza visual en el 72 % de los casos, defectos campimétricos en el 80 % y alteraciones cromáticas en el 80 %. La instauración de la pérdida visual, que suele asociarse a molestias retrooculares, puede ser de curso insidioso lentamente progresivo, estableciéndose en 1 ó 2 semanas, o bien debutar bruscamente. Entre un 25-30 % de los casos desarrollan edema de papila, y un 10-20 % palidez papilar, aunque su incidencia puede resultar muy variable según las series<sup>141</sup>. En casos de exoftalmía moderada o grave, podemos encontrar, asociado a las alteraciones papilares, e ingurgitación venosa retiniana la presencia de pliegues retinocoroideos por compresión directa del polo posterior.

De las alteraciones más sensibles para la detección precoz de la neuropatía óptica compresiva se encuentran los test de sensibilidad cromática.

Si la neuropatía óptica es asimétrica podemos evidenciar un defecto pupilar aferente relativo. La alteración de las reacciones fotomotoras (reflejo paradójico de Marcus-Gunn) es otro dato clínico a tener en cuenta en caso de evaluación de neuropatía óptica.

Los defectos campimétricos pueden ser escotomas centrales y arciformes, y en ocasiones estas alteraciones del campo visual son asintomáticos.

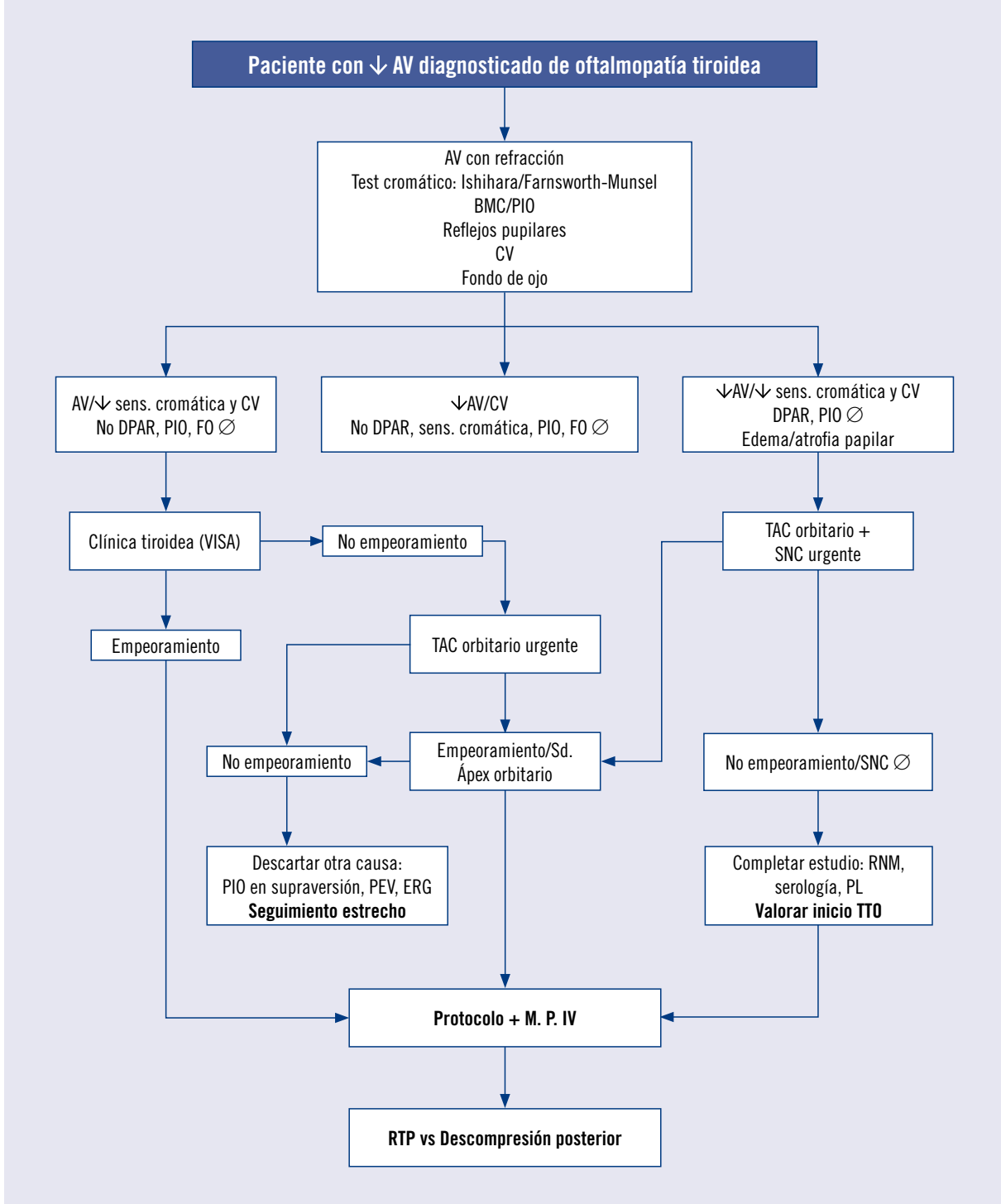
En el escáner orbitario, los músculos del ápex están muy engrosados, alcanzando hasta 6-7 veces su diámetro normal.

### **Tratamiento**

La presencia de disfunción del nervio óptico requiere una intervención urgente. Los corticoides intravenosos y orales suelen producir una mejoría sustancial de la función del nervio óptico; sin embargo, esta alteración puede recurrir tras cesar el tratamiento con los mismos (ver algoritmo de tratamiento). La radioterapia (20 Gy en fracciones de 2 Gy) puede ser beneficiosa, sobre todo si hay bastante actividad inflamatoria (inyección conjuntival, quemosis)<sup>142</sup>.

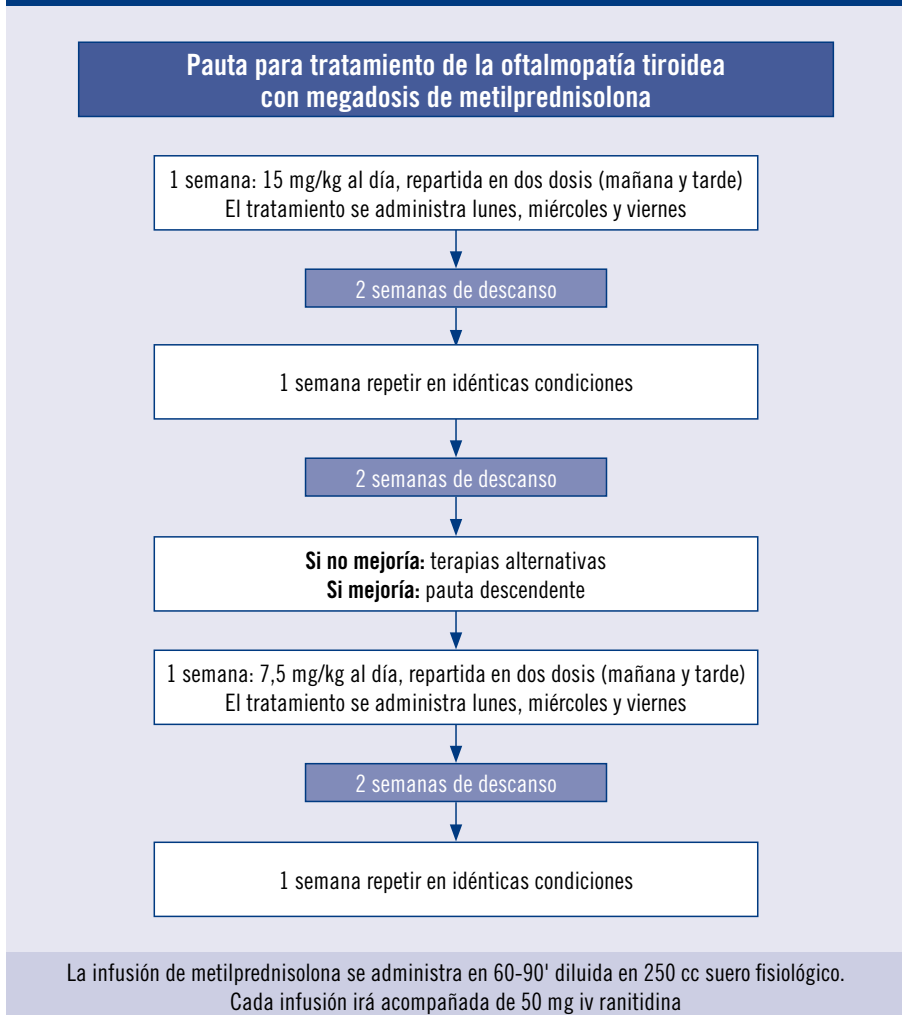
El tratamiento que consigue un alivio más estable de la presión es la descompresión quirúrgica del nervio óptico en el vértice de la órbita. Aunque puede descomprimirse cualquiera de las cuatro paredes orbitarias, suele ser más efectiva la eliminación de la pared posterior medial. La técnica ideal consiste en la descompresión del tercio posterior de la órbita, lo más próxima al anillo de Zinn (etmoides posterior). Esta maniobra quirúrgica puede realizarse endoscópicamente, por etmoidectomía externa (a través de la carúncula) o a través del seno maxilar (Caldwell-Luc).

Tabla 10: Algoritmo diagnóstico-terapéutico en pacientes afectos de neuropatía óptica asociada a oftalmopatía tiroidea





**Tabla 11: Tratamiento corticoideo intravenoso en pacientes afectados de neuropatía óptica por oftalmopatía tiroidea**



**Figura 19.**  
Proptosis moderada en paciente afecta de oftalmopatía tiroidea.



**Figura 20.**  
TAC orbitario en paciente  
de la figura 19, con evidente  
engrosamiento de los  
músculos extraoculares  
a nivel del vientre muscular  
e inserción posterior.



# Neurorretinitis

**Álex Fonollosa, Marta Galdós, Nerea Martínez Alday.** Hospital de Cruces

## Introducción

La neurorretinitis (NR) es un tipo de neuropatía óptica descrita por primera vez en 1916 por Theodor Leber<sup>143</sup>. Se caracteriza por la presencia de edema de disco y exudados duros en forma de estrella macular completa o incompleta. En relación a la patogenia, el tejido diana del proceso es vascular. Se produce un aumento de permeabilidad de capilares del disco óptico que sería responsable del desarrollo de edema de disco y de un desprendimiento seroso peripapilar, así como de edema macular. Este componente seroso se reabsorbe y quedan lípidos y proteínas depositados en la capa plexiforme externa formando la típica imagen de estrella macular. Esta aparece entre 10 y 15 días más tarde que el edema de disco óptico (fig. 11).

Aproximadamente un 50 % de los casos de NR son idiopáticos. El resto son infecciosos (la mayoría) o asociados a enfermedades autoinmunes, como el lupus, la sarcoidosis, la poliarteritis nodosa o la enfermedad inflamatoria intestinal. Dentro de las infecciosas *Bartonella henselae* (en el contexto de la enfermedad por arañazo de gato–EAG) es el germen más frecuente<sup>144</sup>. En la tabla 1 se muestran otros gérmenes que se han relacionado con la NR. En relación a las manifestaciones clínicas, los pacientes son típicamente jóvenes (entre 9 y 55 años) y refieren pérdida de agudeza visual unilateral, aguda e indolora. En los primeros días solo se aprecia papilitis y un desprendimiento neurosensorial alrededor del disco óptico que se extiende hasta la mácula. Como se ha mencionado, los exudados duros aparecen algo más tarde.

## Evaluación de un paciente con neurorretinitis

Es importante realizar una buena anamnesis para orientar la causa de la NR. Preguntaremos fundamentalmente por contacto con gatos (especialmente arañazos), presencia en ambientes rurales y conductas sexuales de riesgo. Así mismo, también interrogaremos al paciente sobre sintomatología sistémica: fiebre, lesiones cutáneas y adenopatías.

En cuanto a la exploración oftalmológica, deberemos tomar la agudeza visual, explorar las pupilas (suele apreciarse un defecto pupilar aferente relativo), realizar biomicroscopia y fondo de ojo. Podemos encontrar células en la cavidad vítrea. Además de la semiología típica de la NR podemos hallar otros signos que apunten a un determinado agente causal. En la EAG pueden apreciarse focos de coriorretinitis blanquecinos en polo posterior y patología oclusiva vascular (oclusiones arteriales y venosas). Nosotros hemos publicado recientemente un caso de neurorretinitis asociado a vasculitis oclusiva venosa que desarrolló neovascularización de disco óptico, una complicación muy rara<sup>145</sup>. En el caso

de la toxoplasmosis es habitual hallar un foco de corioretinitis yuxtapapilar (fig. 2). En cuanto a las exploraciones complementarias oftalmológicas, solicitaremos un campo visual y una OCT de nervio y mácula. En cuanto a exploraciones complementarias destinadas a descartar la etiología del cuadro, solicitaremos: analítica general con VSG, serología luética, serología para borreliosis, *Toxoplasma gondii* y *Bartonella henselae* (hay que decir que en caso de sospecha de *Bartonella*, la serología puede tardar en positivizarse hasta 2 meses). En caso de sospecha de otros gérmenes, solicitaremos la prueba específica indicada (por ejemplo, en caso de sospecha de leptospirosis, serología antileptospira). Es recomendable, en el caso de sospecha de etiología infecciosa, consultar con un médico internista o infectólogo.

Hay que decir que la imagen típica de papilitis y estrella macular puede aparecer en el contexto de enfermedades no inflamatorias, como el papiledema, la retinopatía hipertensiva o el melanocitoma de disco óptico. Aunque la semiología es idéntica, preferimos emplear el término NR para los casos de etiopatogenia inflamatoria.

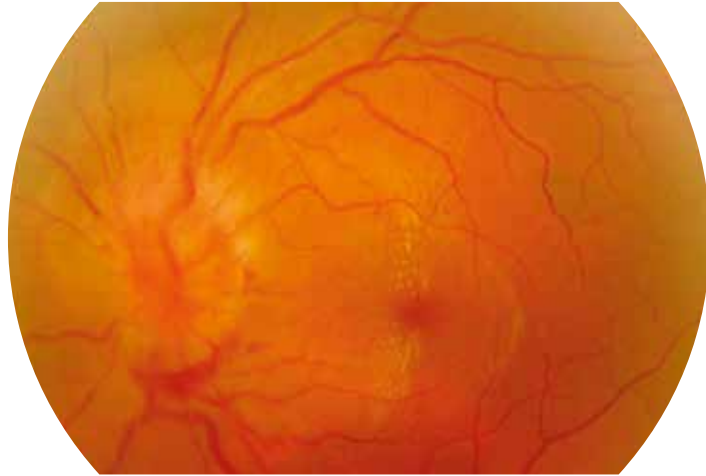
Finalmente hay que decir que existe una entidad llamada neurorretinitis subaguda difusa unilateral (DUSN, *diffuse unilateral subacute neuroretinitis*), descrita por Gass, en la que no existe estrella macular. Se caracteriza semiológicamente por vitritis, papilitis y lesiones profundas, redondeadas, blancoamarillentas y peripapilares de entre 1.200 y 1.500 micras en la fase aguda, y por atrofia óptica, alteraciones del epitelio pigmentario focales y difusas y estrechamiento vascular en la fase crónica. La causa de esta entidad es un nemátodo que en algunas ocasiones puede apreciarse en el espacio subretiniano en la fase aguda de la enfermedad<sup>146</sup>.

## Tratamiento y pronóstico

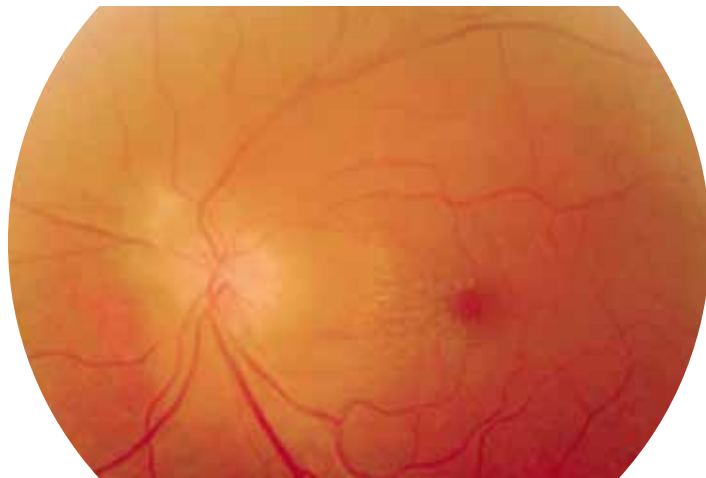
La NR se considera una entidad de buen pronóstico, incluso sin tratamiento. Aún así, el tratamiento antibiótico podría acelerar la resolución del cuadro. Nosotros preferimos tratarla empíricamente con cotrimoxazol (trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg), pues cubre las 2 causas más frecuentes de tipo infeccioso (EAG y toxoplasmosis), al que añadimos prednisona 1 mg/kg/día. En caso de que se confirme la infección por *Bartonella henselae*, algunas publicaciones apuntan a la eficacia de la combinación de rifampicina 300 mg/12 h y doxiciclina 100 mg/12 horas durante 4 a 6 semanas<sup>147</sup>. Otros antibióticos que se han mostrado eficaces en el tratamiento de la EAG son: ciprofloxacino y gentamicina intramuscular<sup>144</sup>.

<b>Virus</b>	Hepatitis B, herpes simple, herpes zóster, Epstein-Barr, gripe, virus de la parotiditis, Coxackie B
<b>Hongos</b>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<b>Protozoos</b>	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Toxocara canii</i>
<b>Bacterias</b>	<i>Rickettsia typhi</i> , <i>M. Tuberculosis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Leptospira interrogans</i>

**Figura 21.**  
Neurorretinitis: típica imagen de edema de disco óptico asociado a desprendimiento seroso macular y estrella macular incompleta.



**Figura 22.**  
Neurorretinitis secundaria a toxoplasmosis. Se aprecia foco de coriorretinitis peripapilar.



## Referencias

- 114.** Lessell S. *Indirect optic nerve trauma*. Arch Ophthalmol 1989; 107: 382-6.
- 115.** Cook MW, Levin LA, Joseph MP, et al. *Traumatic optic neuropathy. A meta-analysis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 389-92.
- 116.** Steinsapir KD, Goldberg RA. *Traumatic optic neuropathy*. Surv Ophthalmol 1994; 38: 487-518.
- 117.** Levin LA, Beck RW, Joseph MP, et al. *The treatment of traumatic optic neuropathy. The International Optic Nerve Trauma Study*. Ophthalmology 1999; 106: 1268-77.
- 118.** Hughes B. *Indirect injury of the optic nerves and chiasm*. Bull Johns Hopkins Hosp 1962; 111: 98-126.
- 119.** Wolin MJ, Lavin PJM. *Spontaneous visual recovery from traumatic optic neuropathy after blunt head injury*. Am J Ophthalmol 1990; 109: 430-5.
- 120.** Seiff S. *High dose corticosteroids for treatment of vision loss due to indirect injury to the optic nerve*. Ophthalmic Surg 1990; 21: 389-95.
- 121.** Yang WG, Chen CT, Tsay PK, Villa GH, Tsai YJ, Chen YR. *Outcome for traumatic optic neuropathy – surgery versus nonsurgical treatment*. Ann Plast Surg 2004; 52: 36-42.
- 122.** Joseph MP, Lessell S, Rizzo J, et al. *Extracranial optic nerve decompression for traumatic optic neuropathy*. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1091-3.
- 123.** Waga S, Kubo Y, Sakakura M. *Transfrontal intradural microsurgical decompression for traumatic optic injury*. Acta Neurochir 1988; 91: 42-6.
- 124.** Ishikawa A, Okabe H, Nakagawa Y, et al. *Treatment and following-up of traumatic optic neuropathy*. Neurol Ophthalmol Jpn 1996; 13: 175-83.
- 125.** Koornneef L. *Spatial aspects of orbital musculo-fibrous tissue in man: a new anatomical and histological approach*. Amsterdam, Swets & Zeitlinger BV. 1977.
- 126.** Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. *Wolff's anatomy of the eye and orbit*. Oxford, Oxford University Press, 1997: 752.
- 127.** Kratky V, Hurwitz JJ, Avram DR. *Orbital compartment syndrome. Direct measurement of orbital tissue pressure: 1. Technique*. Can J Ophthalmol 1990; 25: 293-7.

- 128.** Riemann CD, Foster JA, Kosmorsky GS. *Direct orbital manometry in patients with thyroid-associated orbitopathy*. Ophthalmology 1999; 106: 1296-302.
- 129.** Hayreh SS, Kolder WE, Weingeist TA. *Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time*. Ophthalmology 1980; 87: 75-8.
- 130.** Lima V, Burt B, Leibovitch I, Prabhakaran V, Goldberg RA, Selva D, Franzco F. *Orbital compartment syndrome: The ophthalmic surgical emergency*. Surv Ophthalmol 2009; 54: 441-9.
- 131.** Braugher JM, Hall ED. *Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism*. J Neurosurg 1984; 61: 290-5.
- 132.** Buus DR, Tse DT, Farris BK. *Ophthalmic complications of sinus surgery*. Ophthalmology. 1990; 97: 612-9.
- 133.** Bhatti MT, Stankiewicz JA. *Ophthalmic complications of endoscopic sinus surgery*. Surv Ophthalmol 2003; 48: 389-402.
- 134.** Caesar R, Gajus M, Davies R. *Compressed air injury of the orbit in the absence of external trauma*. Eye 2003; 17: 661-2.
- 135.** Burkat CN, Lemke BN. *Retrolbulbar hemorrhage: infero-lateral anterior orbitotomy for emergent management*. Arch Ophthalmol. 2005; 123: 1260-2.
- 136.** Demere M, Wood T, Austin W. *Eye complications with blepharoplasty or other eyelid surgery. A national survey*. Plast Reconst Surg 1974; 53: 634-7.
- 137.** Hass AN, Penne RB, Stefanyszyn MA, Flanagan JC. *Incidence of postblepharoplasty orbital hemorrhage and associated visual loss*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2004; 20: 426-32.
- 138.** Ahmar W, Mason K, Harley N, Hogan C. *An unusual complication of thrombolysis-bilateral retro-orbital haematomata*. Anaesth Intensive Care 2005; 33: 271-3.
- 139.** Chorich LJ, Derick RJ, Chambers RB, *et al*. *Hemorrhagic ocular complications associated with the use of systemic thrombolytic agents*. Ophthalmology 1998; 105: 428-31. 2005.
- 140.** Rootman J. *Thyroid orbopathy*. En: *Orbital disease. Present status and future challenges*. Taylor & Francis 2005: 147-310.
- 141.** Fernández-Hermida RV, Pinar S, Muruzábal N. *Clinical manifestations of thyroid ophthalmopathy*. An Sist Sanit Navar 2008; 31: 45-56.

**142.** Alpert TE, Alpert SG, Bersani TA, *et al.* *Radiotherapy for moderate-to-severe Grave's ophthalmopathy: improved outcomes with early treatment.* *Cancer J* 2003; 9: 472-5.

**143.** Leber T. *Pseudonephritis retinal disease, stellate retinitis: the angiographic retinal affection after severe skull injury.* *Graefe Saemisch Handb Gesam Augenh,* 2nd ed. Leipzig. Engelmann 1916: 1319-39.

**144.** Ghauri RR, Lee AG. *Optic disk edema with a macular star.* *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 270-4.

**145.** Fonollosa A, Galdos M, Artaraz J, Perez-Irezabal J, Martinez-Alday N. *Occlusive vasculitis and optic disk neovascularization associated with neuroretinitis.* *Ocul Immunol Inflamm* 2010 (in press).

**146.** Gass JDM, Scelfo R. *Diffuse unilateral subacute neuroretinitis.* *J R Soc Med* 1978; 71: 95-111.

**147.** Reed JB, Scales DK, Wong MR, *et al.* *Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease.* *Ophthalmology* 1998; 105: 459-66.



Hialuronato sódico 0,15% con Actinoquinol

# Hyabak Protector

## LA LÁGRIMA PREMIUM

8  
semanas  
de uso

sistema  
**ABAK**  
SIN CONSERVANTES

- 👉 HIALURONATO SÓDICO 0,15%
- 👉 OSMOPROTECCIÓN (200 mOsm/L)
- 👉 PROTECCIÓN UVB: Actinoquinol 0,2%

**Sin conservantes • Sin fosfatos**



C.N. 157026.0

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

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN

Revisado Enero 2013

# 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 €.

# AZYDROPO

Azitromicina dihidrato 15 mg/g  
6 monodosis sin conservantes



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

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN

Revisado Enero 2013



Financiado  
por el  
S.N.S.

# ZADITEN®

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

## DEFENSA SIN CONSERVANTES CONTRA LA ALERGIA OCULAR



LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN