

Revista de información
e investigación oftalmológica
de Laboratorios Thea

TheaInformación

Sarcoidosis ocular

Dr. Manuel Sorribas Bustelo
Dr. Prof. Severiano Campos García

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI)

2014-III

071

LABORATORIOS
 **Thea**
INNOVACIÓN

HYABAK®

HIALURONATO SÓDICO 0,15%

NOVEDAD

HYABAK® Caps

COMPLEMENTO ALIMENTICIO PARA LA VISIÓN



EQUILIBRIO OSMÓTICO



SOLUCIÓN HIPOTÓNICA

ALTA TOLERANCIA



0% CONSERVANTES



0% FOSFATOS

3 MESES
DE USO



HYABAK® Caps

COMPLEMENTO ALIMENTICIO PARA LA VISIÓN

Contiene
OMEGA 3 y
OMEGA 6



2 cápsulas/día



CN HYABAK: 399774.4
CN HYABAK CAPS: 170994.3

HIDRATA Y LUBRIFICA LA SUPERFICIE OCULAR
PARA TODOS LOS PACIENTES CON SEQUEDAD O DISCONFORT OCULAR

LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN

Sarcoidosis ocular

Índice

Epidemiología	4
Afectación de párpados y conjuntiva	7
Afectación orbitaria	10
Participación de córnea y esclera	12
Uveítis anterior	15
Uveítis intermedia	20
Uveítis posterior	22
Manifestaciones neurooftalmológicas	31
Sarcoidosis en la edad pediátrica	35
Diagnóstico de la sarcoidosis ocular	37
Tratamiento y pronóstico de la sarcoidosis ocular	40
Bibliografía	45

Edita: Domènec Pujades
ISSN: 84-1887-4096
© N° de registro:
DEP635409397646805000
Diseño y maquetación:
Doblepagina
Impresión: Gertograf
Depósito legal: B-9565/2007
♻️ Impreso sobre papel ecológico
y con tintas y barnices reciclables

2014-III

071

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato pdf:
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.

Epidemiología

Las alteraciones oftalmológicas son la manifestación extratorácica más frecuente en los pacientes con sarcoidosis. Se estima que existe afectación ocular en un 25-60 % de los casos de sarcoidosis, y que la manifestación más frecuente es la uveítis anterior, que aparece hasta en un 60-70 % de los casos de sarcoidosis ocular. Sin embargo, tanto las manifestaciones oculares y sistémicas de la sarcoidosis, como su curso clínico, resultados de las pruebas diagnósticas y el pronóstico de la enfermedad, son muy variables^{1,2}.

Se pueden ver implicados desde los anejos oculares hasta el polo posterior, siendo la gama de manifestaciones de lo más variada en función del segmento afectado. El debut de la sarcoidosis es en el 20 % de los casos la clínica ocular³. Es importante resaltar que no existen manifestaciones sistémicas específicas que se relacionen con el desarrollo de alteraciones a nivel ocular, si bien un porcentaje mayoritario de pacientes con afectación oftalmológica tienen alguna alteración en la radiografía de tórax compatible con sarcoidosis.

Las características de la afectación ocular, cuando están presentes, se ven generalmente en las primeras etapas de la enfermedad, si bien pueden coexistir con una enfermedad sistémica y asintomática o, en algunos casos, pueden preceder a la afectación sistémica en varios años, lo que es importante a la hora de establecer un diagnóstico diferencial en un paciente con uveítis sin afectación sistémica.

En cuanto al pronóstico visual, la sarcoidosis suele ser una enfermedad benigna. Frecuentemente, la disminución de agudeza visual viene determinada por la aparición de complicaciones como la formación de catarata y el edema macular cistoide.

El curso clínico de la sarcoidosis en la infancia suele ser atípico, siendo la afectación pulmonar menos frecuente y más habitual la enfermedad extratorácica. Esto hace que la presentación en edades tempranas pueda ser muy similar a la artritis idiopática juvenil, puesto que la artropatía suele estar más presente que la enfermedad pulmonar. Es muy importante entonces establecer un correcto diagnóstico etiológico en los niños que presentan afectación ocular y articular, debido a las semejanzas que suelen existir entre ambos cuadros.

Hay que tener presente que la afectación ocular en la sarcoidosis puede adoptar cualquier patrón de uveítis y afectar cualquier parte del globo ocular, desde la conjuntiva hasta el nervio óptico, sin que exista ningún patrón ocular específico de uveítis en la sarcoidosis. Con todo, la lesión ocular más frecuente es la uveítis anterior y aparece en aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con sarcoidosis ocular (tabla 1).

En los pacientes con compromiso ocular aislado el diagnóstico histológico y clínico es difícil, no siendo infrecuente que la presencia de granulomas a nivel

Tabla 1. Manifestaciones oculares de la sarcoidosis y frecuencia de aparición (%)²⁰

Afectación del segmento anterior	
Uveítis anterior	66-70 %
Aguda	15-32 %
Crónica	39-53 %
Nódulos en el iris	11-16 %
Lesiones conjuntivales	7-47 %
Córnea	
Queratopatía en banda	5-14 %
Queratitis intersticial	1 %
Afectación del segmento posterior	14-28 %
Vitritis	3-25 %
Periflebitis	10-17 %
Coriorretinitis	11 %
Ganglios coroideos	4-5 %
Neovascularización retiniana	1-5 %
Enfermedades orbitarias y otras alteraciones	26 %
Glándula lagrimal	7-60 %
Queratoconjuntivitis seca	5-60 %
Agrandamiento	7-28 %
Granuloma orbitario	1 %
Granuloma del nervio óptico	<1-7 %

ocular sean la primera y única manifestación de la enfermedad, por lo que no es raro que la ECA en estos casos sea normal, no elevándose hasta los estadios avanzados de la enfermedad.

Las manifestaciones oftalmológicas se producen fundamentalmente en el segmento anterior, estableciéndose típicamente que la afectación suele ser unilateral en las formas agudas y bilateral en las crónicas.

Aunque se estima que entre el 25-60 % de los pacientes con sarcoidosis desarrollan manifestaciones oftalmológicas, hay que decir que este porcentaje depende de la población estudiada y de lo exhaustiva que haya sido la exploración oftalmológica. La alteración clásicamente señalada como más frecuente es la uveítis, pero hay que tener presente que los nódulos conjuntivales están presentes en un porcentaje muy importante de pacientes con afectación ocular, en torno al 40 %².

La uveítis con frecuencia es una manifestación temprana de la sarcoidosis. Hasta el 80 % de las uveítis aparecen antes o en el primer año en el que aparecen las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. En torno al 30 % de

los casos la uveítis precede a la enfermedad sistémica. En las grandes series de pacientes estudiados con uveítis, la sarcoidosis es causa de la misma en alrededor el 5 % del total de los pacientes con uveítis.

Clásicamente, el tipo más frecuente de uveítis asociada a pacientes con sarcoidosis es la uveítis anterior. Pero esto es así en aquellas series de casos estudiados en los que predominaban los pacientes de raza negra. En cambio, la localización posterior de la uveítis es más frecuente en pacientes blancos, especialmente en mujeres de mayor rango de edad².

El impacto que sobre la agudeza visual produce la presencia de uveítis en los pacientes con sarcoidosis es bastante severo, puesto que alrededor del 10 % de los pacientes acaban presentando ceguera en al menos un ojo. La principal causa de pérdida de visión es el edema macular cistoide.

Un peor pronóstico visual ha sido asociado con la edad avanzada de los pacientes, la raza negra, el sexo femenino, la existencia de enfermedad sistémica crónica, el desarrollo de lesiones en el segmento posterior del ojo y la aparición de edema macular cistoide y glaucoma.

Afectación de párpados y conjuntiva

La afectación de los párpados y la conjuntiva en pacientes con sarcoidosis es común, pero con frecuencia asintomática, puesto que la presencia de granulomas en estas localizaciones puede pasar desapercibida.

La afectación cutánea por la sarcoidosis puede manifestarse como tal a nivel de los párpados. La piel de los párpados puede mostrar placas sarcoideas violáceas (lupus pernio). Los granulomas del margen palpebral se pueden confundir con un pequeño chalazion. La presencia de pápulas agrupadas a este nivel nos obliga a realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras enfermedades cutáneas, fundamentalmente con la rosácea y el xantelasma, aunque también con el lupus eritematoso sistémico.

En la conjuntiva se visualizan en ocasiones granulomas, con frecuencia ignorados por el paciente, discretamente elevados y de aspecto vídrio; es una localización típica de los granulomas sarcoideos. Aunque autores como Hunter y Foster afirman que los nódulos conjuntivales en el contexto de la sarcoidosis aparecen con más frecuencia en pacientes menores de 35 años⁴, en otras series de pacientes no se encontraron diferencias en su presencia para los distintos rangos de edad.

Un granuloma conjuntival puede desarrollarse secundario a una infección por *Bartonella henselae* o a un traumatismo con un cuerpo extraño. Una historia detallada es importante para filiar la etiología del granuloma. En esta línea, debemos tener presente que las lesiones conjuntivales inflamatorias frecuentemente muestran proliferación vascular. Entre ellas está el granuloma piógeno, un tipo común de hemangioma reactivo, que puede ocurrir sobre un chalazion o cuando un traumatismo menor o una cirugía en esa zona estimula tejido de cicatrización con fibroblastos (tejido de granulación) y capilares proliferantes que crecen en un patrón radiado. El granuloma piógeno crece rápidamente, es rojo, pedunculado y de superficie lisa. Sangra fácilmente y se tiñe con fluoresceína. Se pueden reducir con corticoesteroides tópicos o intralesionales. La escisión con cauterización de la base, cierre primario de la herida y esteroides tópicos postoperatorios frecuentes puede minimizar las recurrencias.

La biopsia de nódulos conjuntivales es una localización de alta rentabilidad diagnóstica para demostrar la presencia de granulomas no caseificantes en la sarcoidosis. Sin embargo, la biopsia conjuntival a ciegas sin lesiones visibles macroscópicamente es frecuentemente negativa y su utilidad es controvertida. En todo caso, tampoco hay que olvidar que la biopsia a nivel ocular es innecesaria en presencia de una biopsia positiva en tejidos extraoculares.

La eficacia de la biopsia de conjuntiva ha sido estudiada en pacientes con y sin sintomatología conjuntival, resultando positiva entre un 40-70 % de los casos de pacientes con sospecha de sarcoidosis, elevándose el porcentaje si

los pacientes presentaban lesiones conjuntivales⁵. Dado que en el diagnóstico de sarcoidosis es necesaria la realización de una biopsia del tejido afecto que muestre los hallazgos característicos, la biopsia de conjuntiva puede ser un método útil de obtener tejido para diagnóstico con menos riesgo y de más fácil ejecución que una biopsia pulmonar transbronquial.

La presencia de granulomas a nivel del párpado y de la conjuntiva ha sido referida en numerosas comunicaciones, existiendo generalmente buena respuesta al tratamiento tópico. En casos resistentes, la inyección de corticoides intralesionales puede ser beneficiosa².

La mayoría de las veces la participación de la sarcoidosis en la conjuntiva demuestra la presencia de nódulos amarillentos de tamaño variable en la conjuntiva bulbar, mientras que en la conjuntiva tarsal se describen folículos planos confluentes (fig. 1). La afectación conjuntival es más frecuente en el tarso del párpado inferior y el fondo de saco inferior temporal.

Debido a que la conjuntiva contiene tejido linfático, con frecuencia presenta signos de sarcoidosis y puede proporcionar la mejor evidencia de la sarcoidosis ocular. Como la biopsia pulmonar es un método invasivo y también más caro, la biopsia conjuntival ofrece una alternativa razonable, puesto que es un simple procedimiento ambulatorio en el que se extirpa una franja de 10-12 mm de largo de la conjuntiva.

Figura 1. Granuloma sobre conjuntiva bulbar en una paciente con sarcoidosis. Asocia lesión cutánea nasal compatible con lupus pernio.



La realización o no de una biopsia conjuntival en ausencia de nódulos es motivo de controversia. Para algunos autores, incluso en ausencia de aparentes folículos conjuntivales, una biopsia al azar todavía debería realizarse por los motivos que acabamos de exponer. Otros autores consideran la biopsia conjuntival a ciegas como un método innecesariamente invasivo. Se ha sugerido que la conjuntiva es el sitio de la biopsia inicial debido a su simplicidad y al porcentaje de afectación conjuntival en los pacientes con sarcoidosis.

A pesar de todo, no existe ninguna asociación entre una biopsia positiva de la conjuntiva y la participación de la sarcoidosis intraocular, por lo que en la práctica clínica consideraremos su uso según las características de cada paciente. Asimismo, debemos tener presente que la terapia con esteroides reduce la incidencia de granulomas conjuntivales.

Afectación orbitaria

Aproximadamente el 20% de los pacientes con hallazgos oftalmológicos por sarcoidosis poseen afectación de los tejidos blandos de la órbita o de la glándula lagrimal. Cuando la sarcoidosis implica el espacio orbitario se puede presentar como una masa, pudiendo entonces cursar con proptosis, ptosis u oftalmoplejía.

La glándula lagrimal puede estar aumentada de tamaño en función de la infiltración producida por la sarcoidosis. Es frecuente observar en estos pacientes la presencia de queratoconjuntivitis seca por infiltración inflamatoria de las glándulas lagrimales.

A pesar de que han sido documentados granulomas sarcoideos a nivel de cualquier estructura orbitaria, la glándula lagrimal parece ser el órgano más comúnmente afectado. El conducto nasolagrimal también puede verse involucrado, presentando estos pacientes generalmente epifora y, en ocasiones, congestión nasal.

La afectación de los músculos extraoculares puede producir diplopía u oftalmoplejía, con frecuencia dolorosa. Al igual que ocurre con otras lesiones inflamatorias infecciosas o traumáticas, los granulomas sarcoideos simulan en ocasiones un tumor orbitario, con la presencia de un exoftalmos que se instala con frecuencia lentamente (1-6 meses), y que suele ser unilateral y estar asociado a edema palpebral y alteraciones en la motilidad. En ocasiones se puede palpar una masa orbitaria dolorosa que además de producir diplopía puede disminuir la agudeza visual.

La presencia de un pseudotumor orbitario con exoftalmos obliga por tanto a considerar la sarcoidosis como uno de sus diagnósticos diferenciales. En esta línea del estudio de las manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades sistémicas, esta afectación orbitaria obliga a descartar también la granulomatosis de Wegener.

Se cree que la afectación de la glándula lagrimal en la sarcoidosis cursa la mayoría de las veces de forma subclínica. En algún trabajo se ha intentado demostrar que la participación de la glándula lagrimal en pacientes con sarcoidosis puede ser clínicamente demostrable en torno al 2% de todos ellos⁶.

En este estudio se observó que los pacientes con sarcoidosis que presentaban afectación de la glándula lagrimal eran más jóvenes que el resto de los pacientes que no la presentaban, al igual que ocurría con el resto de las manifestaciones oftalmológicas. Asimismo, observaron que cuando los pacientes con sarcoidosis ocular eran mujeres el ratio de edad fue más alto.

El compromiso de la glándula lagrimal puede presentarse en algunos casos de sarcoidosis como una masa orbitaria y ser confundido con un tumor maligno. Aunque para la confirmación diagnóstica es preciso la realización de

una biopsia de la glándula lagrimal y la confirmación histopatológica, se ha observado que las imágenes obtenidas por RNM pueden ser muy sugestivas de sarcoidosis, mostrándose alteraciones a nivel de la glándula lagrimal en forma de múltiples puntos asociados a un alargamiento de la señal de los músculos extraoculares.

La afectación orbitaria aislada en casos de sarcoidosis es muy rara y, cuando aparece, generalmente se limita al compromiso de la glándula lagrimal. En el estudio mencionado⁶, la mayoría de los pacientes presentaban una radiografía de tórax normal; sin embargo, fue más frecuente la presencia de otros síntomas o afectaciones extrapulmonares que en el resto de los pacientes con sarcoidosis. Por ello se resalta la importancia de investigar la presencia de la participación de la sarcoidosis en otros órganos cuando evidenciamos compromiso de la glándula lagrimal.

Un estudio más reciente con 30 pacientes consecutivos, en un mismo centro, correlaciona la afectación orbitaria y de anejos oculares con la afectación sistémica en casos de sarcoidosis⁷. La glándula lagrimal estaba afectada en el 63 % de los casos (19 de los 30 pacientes), los párpados en el 17 % y el saco orbitario en el 7 %. Resulta significativo señalar que solo en 11 de estos 30 pacientes (37 %) con afectación orbitaria por sarcoidosis se les conocía en ese momento otras manifestaciones sistémicas. Estos pacientes fueron tratados solo con esteroides sistémicos, obteniéndose una respuesta favorable en todos los casos, existiendo tan solo una recurrencia en el total de los 30 pacientes.

En la serie referida⁷, los pacientes que solo presentaban afectación orbitaria y de anejos oculares por la sarcoidosis desarrollaron enfermedad sistémica en el 8 % de los casos, en un seguimiento a 5 años.

Ha sido también descrita como manifestación de los anejos oculares la presencia de dacriocistitis crónica, así como el desarrollo de dacrioadenitis crónica, debidas a la infiltración granulomatosa por la enfermedad. Otras manifestaciones de la órbita y de anejos oculares no son frecuentes y, cuando existen, suelen ser unilaterales².

Los síntomas orbitarios semejan otros síndromes inflamatorios que se manifiestan también en la órbita. La sarcoidosis produce una miositis inflamatoria que puede ser prácticamente similar a la que observamos en la enfermedad de Graves. La asociación de la sarcoidosis con otras enfermedades tiroideas autoinmunes es bien conocida y la coexistencia de la sarcoidosis con la enfermedad de Graves también ha sido comunicada⁸.

Participación de córnea y esclera

Está descrita como típica la presencia de queratoconjuntivitis seca, presumiblemente como resultado de la infiltración de las glándulas lagrimales y también, en parte, de la inflamación crónica de los conductillos lagrimales.

Se ha demostrado que, incluso en ausencia de síntomas, las alteraciones en la película lagrimal son frecuentes en pacientes con sarcoidosis. En un estudio con 56 pacientes se observó que en la mayoría de los casos existía deficiencia de la capa acuosa, pero también, con frecuencia, observaron alteraciones evidentes en las capas de mucina y lipídica⁹.

La presencia de queratopatía en banda es poco frecuente y se ha intentado correlacionar con la hipercalcemia, reflejando que esta alteración corneal aparece en los pacientes con sarcoidosis que presentan cifras altas de calcio en sangre. Más probable parece que el desarrollo de la queratopatía en banda se deba a un estadio avanzado de afectación ocular tras uveítis anterior en estos pacientes².

La afectación corneal por granulomas es extremadamente rara, si bien hay casos descritos de queratitis intersticial en pacientes con sarcoidosis. En una niña de 3 años con sospecha sistémica de artritis idiopática juvenil (biopsia sinovial negativa para inflamación granulomatosa) se observaron lesiones corneales asintomáticas subepiteliales asociadas a queratitis activa focal. Después del tratamiento con corticosteroides tópicos la queratitis desaparece, pero persisten opacidades subepiteliales redondeadas. Se estableció posteriormente el diagnóstico de sarcoidosis¹⁰. De nuevo resulta de capital importancia recordar que la sarcoidosis en la infancia puede simular una artritis idiopática juvenil, tanto a nivel sistémico como ocular.

En pacientes adultos, existe un caso publicado de una paciente blanca de 42 años que presentó una queratitis ulcerativa periférica en el contexto de sarcoidosis. Su evolución requirió la realización de queratoplastia y control de la actividad del cuadro con esteroides y ciclosporina¹¹.

Existen otros casos puntuales publicados que intentan relacionar la posible existencia de queratitis en pacientes con sarcoidosis, como la curiosa relación en un paciente con queratitis intersticial luética y uveítis anterior granulomatosa por sarcoidosis. En todo caso, son reseñas de casos clínicos aislados en los que se intenta justificar esta relación, puesto que los granulomas corneales en pacientes con sarcoidosis son extraordinariamente raros.

Tanto la epiescleritis como la escleritis son manifestaciones relativamente frecuentes en los pacientes con sarcoidosis ocular. La inyección de los vasos epiesclerales puede ser difusa o localizada, al igual que ocurre cuando la epiescleritis es idiopática o se asocia a otras enfermedades de tipo reumatológico. Puede ser bilateral, aunque, con frecuencia, nos encontramos

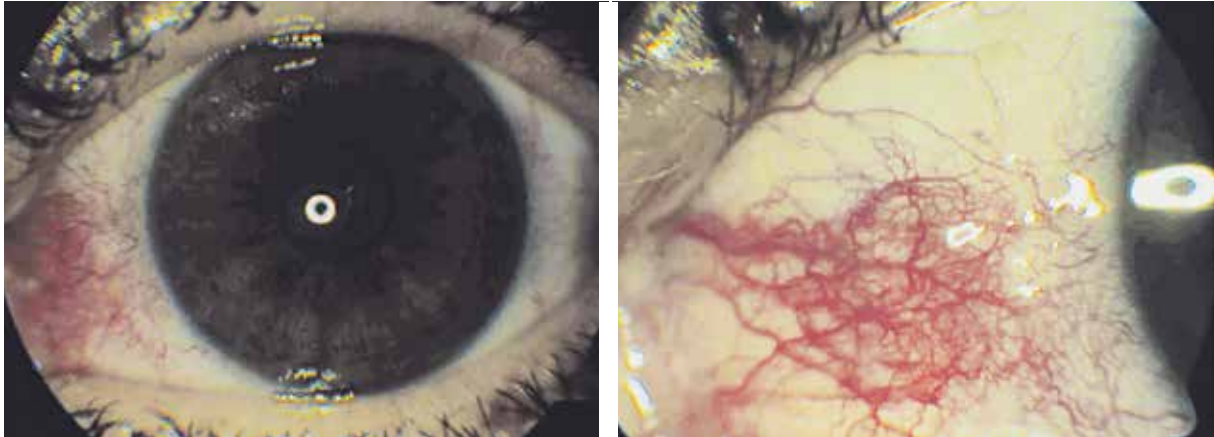


Figura 2.

Epiescleritis sectorial en mujer de 55 años en estudio por sospecha de sarcoidosis sistémica. Presentaba episodios repetidos de epiescleritis sectorial alternante en ambos ojos de 1 año de evolución.

con cuadros alternantes de epiescleritis sectorial que afecta a ambos ojos (fig. 2), pero rara vez de forma simultánea. La epiescleritis en sí es más frecuente en mujeres, aunque no parece que esta asociación se pueda demostrar en los pacientes con sarcoidosis.

En estudios recientes, la epiescleritis se mostró como la alteración más frecuente del segmento anterior en pacientes con sarcoidosis ocular¹². Esto se ha estudiado en pacientes de raza caucásica y, como ya hemos comentado anteriormente, este porcentaje sobre la manifestación ocular más frecuente puede variar según la población estudiada.

La participación escleral también se ha documentado en algunos pacientes con sarcoidosis, pero es menos común que la participación epiescleral. La escleritis anterior es más frecuente que la posterior y se vio en la fase aguda de la enfermedad, sobre todo asociada a eritema nodoso y adenopatías hiliares. El desarrollo de escleritis posterior se ha visto solo en raras ocasiones con la sarcoidosis.

No existen series largas de pacientes con escleritis y sarcoidosis, por lo que no se puede precisar si la escleritis anterior nodular es más frecuente que la escleritis anterior difusa, si bien esta, cuando aparece, suele hacerlo de forma bilateral¹³.

Las publicaciones sobre escleritis posterior en sarcoidosis podemos referirlas como casos anecdóticos, como la presencia de escleritis nodular asociada a edema de papila bilateral como forma de presentación de sarcoidosis¹⁴. Por ello concluimos que, aunque con baja incidencia, la presencia de enfermedad escleral puede estar asociada a la sarcoidosis.

La escleritis nodular posterior gigante es un cuadro infrecuente pero severo dentro de la patología inflamatoria de la esclera posterior. En la mayoría de los casos es idiopática y unilateral, aunque puede reflejar la presencia de una enfermedad granulomatosa. Su presencia obliga a descartar procesos malignos, sobre todo el melanoma de coroides y el linfoma intraocular, si bien la presencia de dolor ocular y los signos inflamatorios asociados suelen orientar al diagnóstico, con frecuencia ratificado por las pruebas de imagen, aunque en ocasiones necesitando la realización de una biopsia escleral¹⁵.

Cuadros inflamatorios en la esclera posterior pueden producir tumefacción subretinal, así como desprendimiento de retina seroso y desprendimiento de coroides, además de edema de papila. Sin embargo, se diferencia de la enfermedad localizada de la coroides o retina por el acompañamiento de dolor ocular y el disconfort con el movimiento del ojo. El engrosamiento escleral puede ser demostrado mediante ecografía, y el líquido que produce distensión del espacio subtenoniano produce el clásico signo de la "T".

No obstante, la escleritis es una manifestación relativamente infrecuente de la sarcoidosis. Su presencia obliga a realizar otras investigaciones a nivel sistémico que puedan revelar la existencia de alguna enfermedad del tejido conectivo o la presencia de una vasculitis sistémica.

La biopsia de nódulos esclerales puede ser útil para el diagnóstico de sarcoidosis en ausencia de signos sistémicos de la enfermedad. La presencia de escleritis nodular suele responder satisfactoriamente al tratamiento con corticoides tópicos, aunque en la mayoría de los casos observados se realice tratamiento de forma sistémica, muchas veces motivado por manifestaciones extraoculares de la enfermedad.

Uveítis anterior

La uveítis anterior es clásicamente la manifestación ocular más frecuente de sarcoidosis, si bien en alguna serie pudo observarse la presencia de granulomas conjuntivales o el desarrollo de epiescleritis como los hallazgos oftalmológicos más frecuentes en esta enfermedad. Como ya hemos comentado, estas variaciones pueden deberse al grupo poblacional estudiado. Es importante señalar que hasta un tercio de los pacientes con uveítis posterior puede no tener signos de inflamación del segmento anterior.

Los signos de uveítis anterior granulomatosa suelen incluir típicamente la presencia de precipitados queráticos en grasa de carnero, nódulos en el iris, sinequias posteriores y sinequias anteriores periféricas. Como secuelas de uveítis crónica podemos observar en estos pacientes la aparición de sinequias anteriores y posteriores, iris bombé, glaucoma, edema macular quístico, vitritis, neovascularización de la retina y desarrollo de cataratas.

El glaucoma también puede ocurrir en la sarcoidosis, tanto por los mecanismos de ángulo abierto como de ángulo cerrado. La mayoría de los pacientes con elevación de la presión intraocular tiene un ángulo abierto crónico como tipo de glaucoma asociado. Esta situación se complica aún por la necesidad del frecuente uso de corticoides tópicos para el tratamiento de la uveítis, si tenemos en cuenta que aproximadamente el 6% de la población desarrolla glaucoma de ángulo abierto cuando se administran corticoides tópicos durante un largo periodo de tiempo. Por lo tanto, la realización de una gonioscopia es esencial en la evaluación de estos pacientes cuando presentan una presión intraocular elevada.

La incidencia de las manifestaciones oculares de la sarcoidosis, y sobre la uveítis anterior, varía dependiendo de la edad, el grupo étnico y el área geográfica. Los pacientes reflejados en un estudio en nuestro medio en los que la uveítis es la primera manifestación de la sarcoidosis, corresponden mayoritariamente a una población que se caracteriza por ser mujeres con edades por encima de los 60 años, formas crónicas de uveítis y escasos síntomas extraoculares. La forma más frecuente de presentación en esta serie ha sido la panuveítis bilateral, con lesiones coroideas que se localizan con mayor frecuencia en la zona inferior de la retina y se acompañan de celularidad en la cavidad vítrea. Otra forma frecuente de presentación en este trabajo ha sido la uveítis anterior crónica bilateral de aspecto granulomatoso y con sinequias. La uveítis asociada a sarcoidosis aguda en forma de síndrome de Löfgren ha sido mucho menos frecuente en este trabajo¹⁶.

Otro estudio en pacientes de raza blanca muestra algún resultado que difiere en algún aspecto en los referidos en el trabajo anterior. La uveítis anterior, aguda o crónica, se observó como la lesión ocular más frecuente, mientras que la uveítis posterior fue menos común, aunque su aspecto morfológico resulta más típico¹⁷. En esta serie de 110 pacientes con sarcoidosis sistémica se evidenció que la mayoría de ellos pertenecían al sexo femenino, con color de la piel blanca.

Las edades límites fueron 28 y 69 años, pero la mayor incidencia ocurrió entre los 40 y 50 años. Las manifestaciones oculares estuvieron presentes en el 18,2% del total de la serie. El 45% presentó uveítis (9 pacientes), 6 de ellos anterior y en 3 casos la inflamación se localizó a nivel posterior. Otros resultados interesantes del trabajo hacen referencia a la incidencia de otras manifestaciones oculares en estos pacientes con sarcoidosis sistémica. En este sentido, se documentó la presencia de glaucoma en el 20% de los afectados y se observó la existencia de cataratas en el 15%. La queratoconjuntivitis seca estaba presente en el 10% de los pacientes con sarcoidosis ocular y el mismo porcentaje (10%) presentaba algún tipo de afectación de las vías lagrimales. Resulta significativo señalar que no se informaron afectaciones de importancia en vítreo, vasos retinianos, ni en nervio óptico.

La incidencia con la que aparece uveítis anterior en los pacientes con sarcoidosis ocular varía entre el 20 y el 70% según los diferentes trabajos y, en la mayoría de las ocasiones, consiste en una uveítis granulomatosa y crónica. La presencia de nódulos en el iris se ha documentado en el 12% de los pacientes con uveítis asociada a sarcoidosis. Las exacerbaciones de esta uveítis granulomatosa con frecuencia asocian la aparición de nuevos nódulos en el iris o en el fondo de ojo.

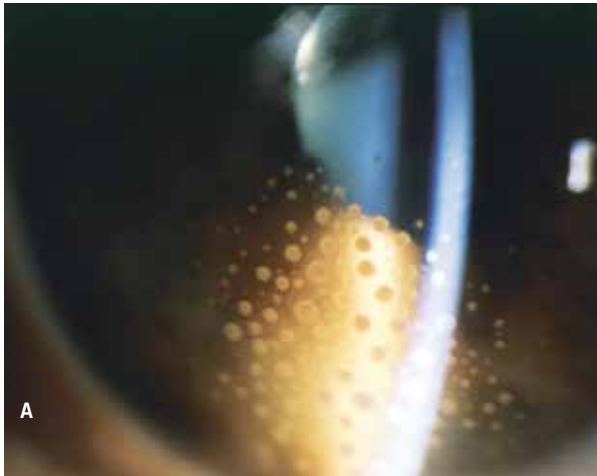
Los signos agudos de uveítis, como dolor, fotofobia, lagrimeo o visión borrosa, pueden estar ausentes debido a que los pacientes con sarcoidosis a menudo presentan “uveítis silente”, pudiendo desarrollar un daño ocular permanente antes de que el proceso intraocular sea diagnosticado y por tanto iniciado el tratamiento necesario². Se cree que cerca del 30% de los pacientes con uveítis por sarcoidosis son diagnosticados por un oftalmólogo cuando realiza el *screening* inicial, sin que existan síntomas oculares en el paciente.

En ocasiones la sarcoidosis causa una uveítis anterior en forma de iridociclitis aguda. Este cuadro se observa generalmente en casos de sarcoidosis aguda, sobre todo asociada al síndrome de Löfgren. Cursa, por tanto, como una uveítis anterior aguda, indistinguible a nivel ocular de otras entidades que cursan con esta afectación oftalmológica.

Pero otras veces nos encontramos con una uveítis anterior crónica granulomatosa, que asocia precipitados queráticos. Estos precipitados endoteliales son de tamaño y forma variable, desde pequeños y redondeados hasta los típicos precipitados en grasa de carnero (fig. 3).

En la forma crónica de la enfermedad, los nódulos granulomatosos en el iris y también en el ángulo pueden aparecer en algunos casos. Estos nódulos suelen ser blanquecinos y varían en tamaño desde pequeños a grandes masas, que podemos observar en menos ocasiones (fig. 4).

Cuando valoremos los nódulos, es importante recordar que los precipitados inflamatorios clásicamente descritos en el endotelio corneal también pueden



A



B

Figura 3. Precipitados endoteliales de gran tamaño en forma de grasa de carnero típicos de uveítis granulomatosa crónica (A). Precipitados queráticos de pequeño tamaño en paciente con uveítis aguda por sarcoidosis (B).

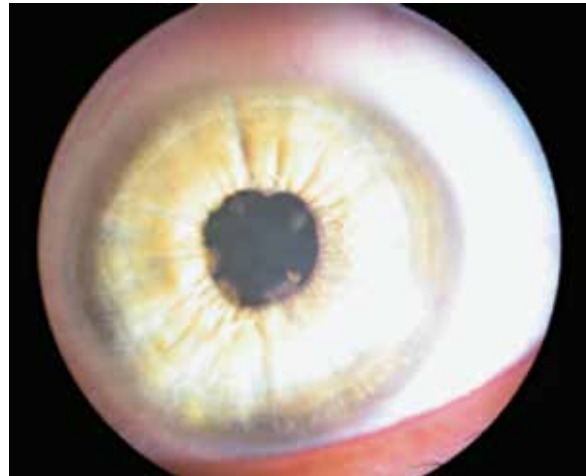


Figura 4. Nódulos en iris en mujer de 37 años con uveítis granulomatosa crónica por sarcoidosis. Existen nódulos de Busacca en el estroma iridiano y de Koepple en el borde pupilar.

hallarse en el iris, la cápsula anterior y posterior del cristalino, e incluso sobre la hialoides. La sarcoidosis, al igual que ocurre en las uveítis por virus herpes o en la ciclitis heterocrómica de Fuchs, puede producir precipitados queráticos de pequeño tamaño dispersos por todo el endotelio corneal.

Los nódulos del iris se denominan de Koepple si están en el margen pupilar y de Busacca si están en el estroma. Los de Busacca son más específicos de las uveítis granulomatosas. Si los nódulos, que en general son blanquecinos, son de mayor tamaño y más vascularizados, se denominan "granulomas". Los granulomas sí son patognomónicos de las uveítis granulomatosas (tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las uveítis granulomatosas¹⁸

Autoinmune	Sarcoidosis Vogt-Koyanagi-Harada Oftalmía simpática Granulomatosis Wegener Esclerosis múltiple
Cuerpo extraño intraocular	
Inducida por cristalino	
Infección	Tuberculosis Lepra Virus herpes (VHS, VZV) Sífilis Lyme Hongos Helminfos
Enmascaramiento	Neoplasias

Los granulomas localizados en la malla trabecular pueden producir aumento de la presión intraocular. Fueron observados en un 49 % de los casos de iridociclitis por sarcoidosis en un estudio con pacientes japoneses², si bien este altísimo porcentaje no ha podido ser demostrado en otras series realizadas en otros grupos poblacionales.

Las lesiones nodulares del iris y el ángulo que se acompañan de precipitados queráticos en grasa de carnero son hallazgos típicos de la uveítis anterior granulomatosa. Además de la sarcoidosis, la iridociclitis granulomatosa está asociada con otras patologías como la tuberculosis, sífilis, esclerosis múltiple, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, toxoplasmosis y uveítis herpéticas, entre otras entidades. A pesar de que estas enfermedades pueden producir manifestaciones en el segmento anterior del ojo indistinguibles de las producidas por la sarcoidosis, suelen presentar otras manifestaciones clínicas sistémicas, además de las pruebas de laboratorio e imagen, que con frecuencia orientan hacia un correcto diagnóstico diferencial.

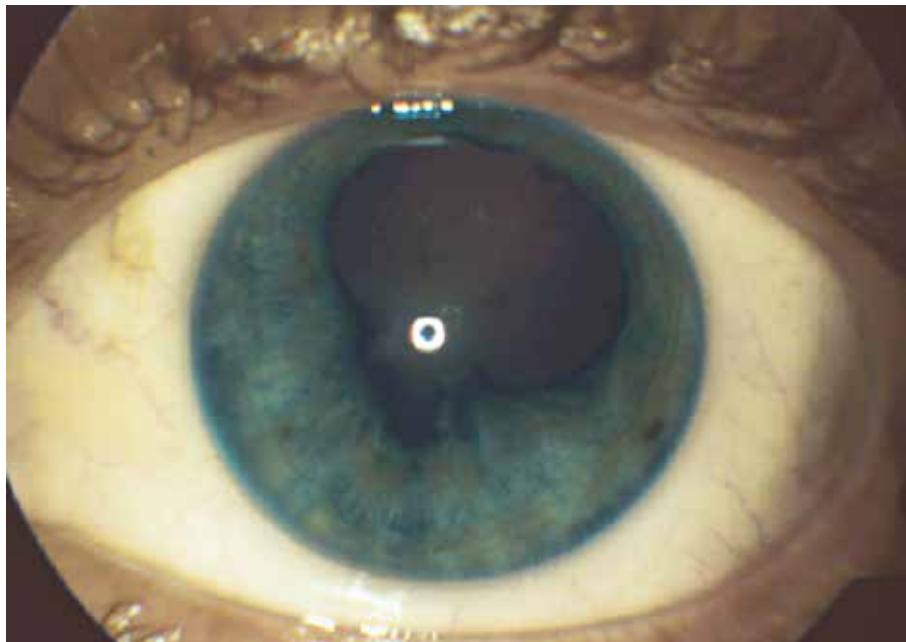
Hay que tener presente además que otras patologías no inflamatorias pueden mostrar lesiones nodulares en el iris, como los tumores de iris, tanto primarios como metastáticos, infiltrados por leucemia, secundarios a retinoblastoma y también los quistes del iris. Sin embargo, en estos ojos típicamente existe muy poca evidencia de actividad inflamatoria o están asociados con una reacción celular atípica. A pesar de todo, en ocasiones, para llegar a un diagnóstico definitivo es necesario un extenso trabajo sistémico en equipo multidisciplinar y con frecuencia la realización de una biopsia¹⁹.

Debemos recordar que la uveítis anterior crónica puede favorecer la aparición de catarata secundaria, glaucoma y edema macular cistoide, siendo este último la principal causa de deterioro visual en los pacientes con afectación oftalmológica por la sarcoidosis. También puede aparecer, como hemos señalado anteriormente, una queratopatía en banda en estos pacientes con uveítis crónica.

En general, se considera que la uveítis anterior es la lesión ocular más frecuente y que aparece en aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con sarcoidosis. Esta frecuencia varía según las series y sabemos que estas diferencias están relacionadas indudablemente con la población de pacientes estudiada, las definiciones de la afectación oftálmica y la naturaleza de la evaluación llevada a cabo.

La uveítis puede ser una iridociclitis aguda o una uveítis granulomatosa crónica. La iridociclitis aguda se observa con más frecuencia en pacientes con una sarcoidosis aguda, pero puede apreciarse también en aquellos con una sarcoidosis crónica. El pronóstico es peor para los pacientes que tienen una enfermedad crónica por el desarrollo de las complicaciones que hemos comentado (fig. 5).

Figura 5.
Sinequias posteriores residuales en paciente de 26 años con uveítis anterior crónica y afectación torácica por sarcoidosis.



Uveítis intermedia

La uveítis intermedia hace referencia a un proceso caracterizado por la inflamación primaria del vítreo, la retina periférica y la pars plana. Es más común en niños y adultos jóvenes y constituye una de las formas de uveítis de mayor duración clínica. Se denomina de esta forma debido a la principal localización anatómica de asiento de la inflamación intraocular. Clínicamente, los exudados presentes en la pars plana pueden ser indistinguibles de la pars planitis idiopática. Las dos entidades que con mayor frecuencia producen uveítis intermedia son la sarcoidosis y la escleritis múltiple.

La inflamación vítrea dentro de la sarcoidosis puede tener el aspecto de una infiltración celular produciendo una vitritis inespecífica. No obstante, la forma más característica se presenta como una agrupación y acumulación de las células inflamatorias en forma de exudados.

En ocasiones podemos observar en los pacientes con sarcoidosis la presencia de una uveítis intermedia con vitritis y característicos *snow-bank*, pero este hallazgo está descrito generalmente de forma ocasional. Más frecuente es la presencia de vitritis con vasculitis periférica e infiltrados en forma de *snow-balls* en la parte inferior del vítreo periférico². Este tipo de uveítis intermedia puede preceder en estos pacientes a cambios más severos que aparecen más tarde en el segmento posterior del ojo.

Hay que tener presente que las opacidades en forma de *snow-balls* en vítreo son características pero no exclusivas de la sarcoidosis (fig. 6). El diagnóstico diferencial con la pars planitis idiopática y otros tipos de uveítis intermedia puede resultar en ocasiones muy complicado.

Los pacientes pueden estar asintomáticos, pero lo más frecuente es que presenten visión borrosa o refieran la presencia de miodesopsias. Característicamente el ojo está tranquilo, aunque algunas veces se asocia una iridociclitis con escasos precipitados queráticos redondos y pequeños. En ocasiones existe una inflamación del segmento anterior más intensa, incluso con precipitados queráticos y sinequias.

En muchos casos debemos realizar indentación escleral o usar la lente de tres espejos de Goldman para observar mejor los exudados blanquecinos en forma de «bolas de nieve» (*snow-balls*), que al hacerse confluentes forman una apariencia típica en «banco de nieve» (*snow-bank*) o bandas de colágeno que cubren la ora serrata y la pars plana, preferentemente en su zona inferior, aunque también se han encontrado en múltiples localizaciones o revistiendo los 360° de la pars plana. Esta zona se debe examinar cuidadosamente en busca de neovascularización, que puede ser causa de hemorragias vítreas en estos pacientes.

Con cierta frecuencia se observa una vasculitis retiniana periférica, comprometiendo principalmente a las vénulas; aunque oftalmoscópicamente

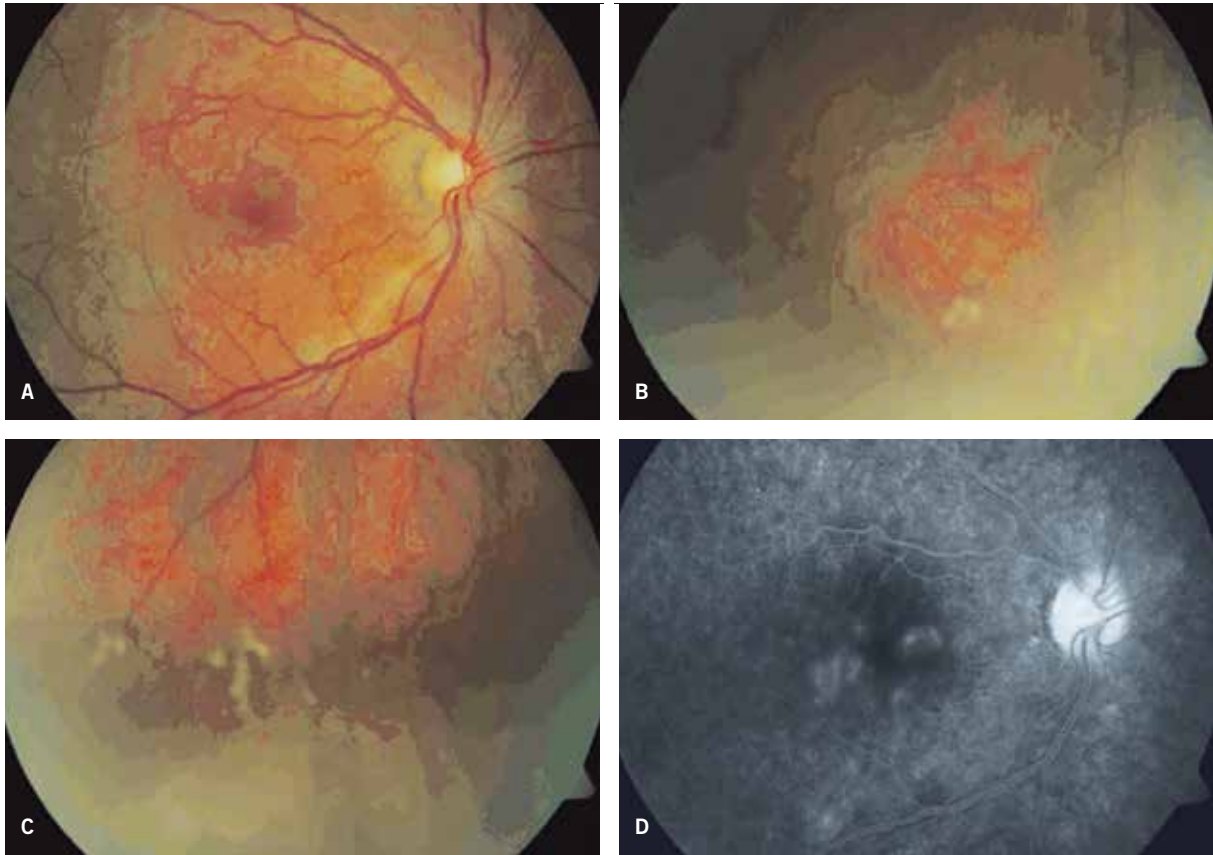


Figura 6.

Uveítis intermedia en varón de 54 años. Debut de sarcoidosis. Vitritis y presencia de *snow-balls* inferiores, sin otros hallazgos en la funduscopia. Angiografía fluoresceínica sin evidencia de vasculitis periférica y presencia de edema macular difuso.

la vascularización retiniana puede parecer normal, por biomicroscopía se aprecia cómo las venas periféricas presentan envainamientos y exudados perivasculares, llegando incluso a obliterarse. En ocasiones coexisten neovasos periféricos o centrales.

Son frecuentes los hallazgos angiográficos no sospechados por oftalmoscopia. Los vasos envainados tiñen sus paredes y rezuman el colorante, lo que es indicativo de vasculitis focal o difusa. La angiografía puede mostrar precozmente edema macular y justificar por tanto un tratamiento más agresivo; puede demostrar fuga del colorante en la zona macular aun cuando los espacios quísticos perifoveales no se identifican oftalmoscópicamente. A veces se puede complicar la uveítis intermedia con una membrana epirretiniana, que obliga a su tratamiento quirúrgico²⁰.

El edema macular quístico es la causa principal de reducción grave de agudeza visual en estos pacientes y se confirma mediante la angiografía fluoresceínica o mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Aunque responde bastante bien al tratamiento médico, la agudeza visual suele tardar en recuperarse varios meses.

Uveítis posterior

Entre el 25 y el 30 % de los pacientes con sarcoidosis ocular presentan alteraciones a nivel del segmento posterior del ojo. Es muy importante tener presente que cuando la retina está afectada la incidencia de afectación del sistema nervioso central por sarcoidosis es del 37 %.

La lesión más frecuente es la presencia de vitritis, que ya hemos comentado en el apartado anterior. Las opacidades vítreas pueden agruparse en cadenas adoptando la típica imagen en “collar de perlas”, si bien este hallazgo no es muy común en la sarcoidosis. Estos agregados de células inflamatorias se depositan predominantemente en la región inferior del vítreo, solapándose con frecuencia a los exudados inflamatorios observados en la uveítis intermedia.

La respuesta inflamatoria que se produce en el vítreo no corresponde a una enfermedad específica, por lo que el establecimiento de un diagnóstico etiológico supone el conocimiento de las patologías asociadas, la identificación de otras manifestaciones clínicas a nivel sistémico y un correcto enfoque de las pruebas de laboratorio e imagen¹⁹.

Aunque las lesiones coroideas constituyan el hallazgo morfológico más típico en los pacientes con sarcoidosis ocular, en forma de nódulos amarillentos generalmente múltiples, la lesión más frecuentemente observada en el fondo de ojo, tras la vitritis, es la presencia de vasculitis retiniana.

Los característicos hallazgos funduscópicos en la afectación del segmento posterior en la sarcoidosis muestran la presencia de una periflebitis. Aunque esta vasculitis que afecta a las venas es típica de la enfermedad, en ocasiones es subclínica y solo se evidencia tras la realización de una angiografía fluoresceínica.

La presencia de periflebitis es un hallazgo ciertamente típico de los pacientes con sarcoidosis. Aparece entre el 10 y el 17 % de los pacientes con sarcoidosis ocular²⁰. Suele ser una periflebitis de la zona periférica media de la retina y, en general, sin que exista una oclusión vascular significativa.

Sin embargo, existen diferentes publicaciones que han demostrado la recurrencia ocasional de la enfermedad vascular retiniana oclusiva. Suele corresponder a una periflebitis oclusiva de la media periferia retiniana, si bien se han documentado episodios de obstrucción de la vena central de la retina asociados a sarcoidosis. Los estudios histológicos han demostrado en estos pacientes el deterioro vascular existente debido al material inflamatorio granulomatoso.

La vasculitis típica es una periflebitis con envainamiento segmentario, aunque en menos ocasiones puede ser extenso. En ocasiones observamos hemorragia y exudación asociadas y nódulos en vítreo (*snow-balls*). Los exudados en

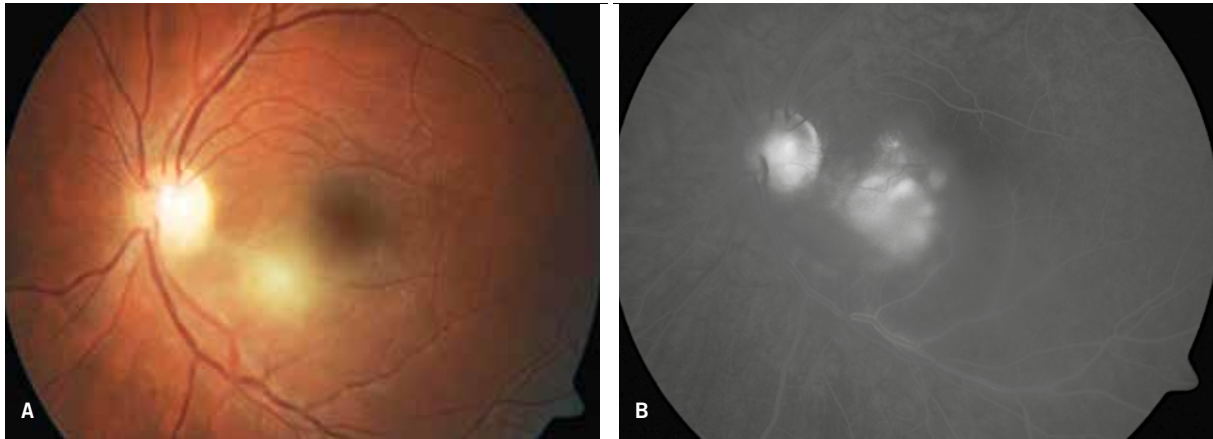


Figura 7.

Coroiditis focal y vitritis asociadas a periflebitis no oclusiva en varón de 21 años. Debut de sarcoidosis. Obsérvese el “escape vascular en manguito” en las fases tardías del angiograma.

“gota de cera de vela” (*candle wax drippings*) son infiltrados coriorretinianos perivasculares, pálidos y pequeños. Aparecen aproximadamente en un tercio de los pacientes con sarcoidosis histológicamente confirmada.

Pueden observarse dos tipos de exudados perivasculares, los cuales difieren en apariencia, distribución y pronóstico visual. El más común es el de localización periférica, que en fase activa se asocia a envainamiento venoso segmentario y vitritis. Suelen localizarse alrededor de vénulas retinianas en la periferia inferior o nasal. Evolucionan hacia la atrofia coriorretiniana. A menudo están presentes otras manifestaciones de inflamación del segmento anterior o posterior. Se han observado en estos casos nódulos que en algunas áreas se extienden desde las venas retinianas a través de la membrana limitante interna hasta el vítreo (fig. 7). Algunos vasos retinianos aparecen obliterados por la reacción inflamatoria.

El segundo tipo de exudados en “mancha de vela” (*taches de bougie*) son lesiones de coloración amarillo-anaranjada localizadas predominantemente a nivel de la coroides y en polo posterior y nasal. No se suelen asociar a vasculitis retiniana y el pronóstico visual es mejor que en las del primer tipo.

El término *taches de bougie* fue introducido por primera vez por Franceschetti en 1949 para describir múltiples y pequeñas lesiones coriorretinianas redondeadas, las cuales se situaban en la retina periférica y no se asociaban con vasculitis retiniana²¹. Este primer término original fue probablemente traducido al principio como “gotas en cera de vela” y, con la descripción inicial ya olvidada, consecuentemente usado para describir los diferentes hallazgos clínicos en la sarcoidosis, fundamentalmente los exudados perivenosos²².

La exudación perivascular en forma de “gotas de cera” y la periflebitis nodular y segmentaria son manifestaciones clínicas altamente asociadas con la sarcoidosis, por lo que su presencia debe elevar la posibilidad de sarcoidosis al plantearnos un correcto diagnóstico diferencial²³.

Se han descrito formas más graves de periflebitis en la sarcoidosis. La “retinopatía aguda de la sarcoidosis” cursa con la presencia de manguitos perivasculares extensos, oclusión vascular y hemorragias intrarretinianas. Estos casos más severos suelen complicarse con el desarrollo de neovascularización retiniana posterior²⁴.

La presentación de la sarcoidosis ocular como una retinopatía hemorrágica que semeja la enfermedad de Eals ha sido documentada en algunos casos. Asimismo, se han notificado oclusiones de rama y de vena central de la retina, desarrollo de no perfusión capilar y consecuente neovascularización, la cual, característicamente, puede responder bien al tratamiento antiinflamatorio esteroideo.

Se ha documentado que la existencia de vasculitis periférica puede llevar a la formación de microaneurismas en la periferia de la retina. Por tanto, cuando se detectan estos se debe realizar un despistaje de patología sistémica. También se ha asociado con la presencia de macroaneurisma arterial retiniano.

Aunque la periflebitis por sarcoidosis es, en ocasiones, subclínica y solo evidenciable con la realización de una angiografía fluoresceínica, la presencia de envainamientos venosos segmentarios y exudados perivenosos son hallazgos altamente sugestivos de la enfermedad²⁵. Al igual que ocurre con la mayoría de las manifestaciones de la sarcoidosis, la periflebitis tiende a resolverse de manera espectacular con la terapia con esteroides.

Las lesiones coroideas pueden ser solitarias o multifocales y localizarse en cualquier lugar del fondo de ojo, si bien suelen predominar en la retina inferior. Es típica la presencia de múltiples nódulos amarillentos, con frecuencia elevados, dispersos por la retina.

El desarrollo de coroiditis suele ser multifocal y tiene un pronóstico visual reservado, porque puede causar una pérdida de visión central por neovascularización coroidea secundaria, que puede ser peripapilar o asociarse con una cicatriz perirretiniana. La coriorretinitis focal puede asociar la presencia de afectación vascular en forma de periflebitis.

El espectro clínico de estas lesiones es amplio. Los granulomas coriorretinianos sarcoideos, con o sin levantamiento seroso de la retina, pueden presentarse como tumefacciones aisladas o coroiditis multifocal. Además, pueden aparecer como manifestaciones aisladas o asociadas a otros signos de inflamación intraocular^{26,27}.

La presencia de granulomas o infiltrados coroideos es realmente menos frecuente que la coriorretinitis en la sarcoidosis, aunque por su aspecto pueden resultar característicos²⁸. Lo más habitual es que sean múltiples, pequeños y de color amarillo pálido, afectando sobre todo a la retina inferior (fig. 8). Los granulomas coroideos solitarios son menos comunes y plantean un diagnóstico

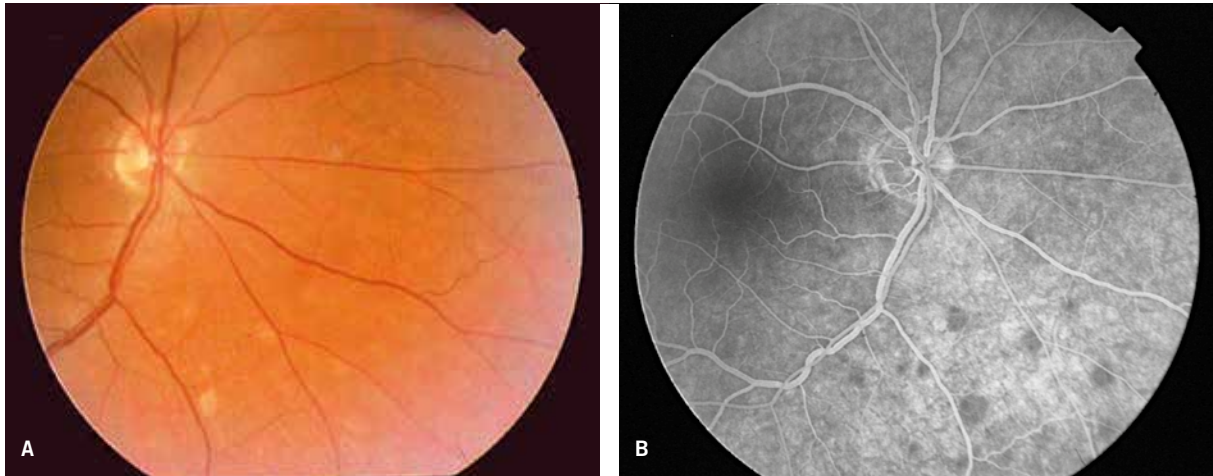


Figura 8.

Lesiones granulomatosas coroides como forma de presentación de sarcoidosis en varón de 42 años, acompañado de clínica sistémica subaguda. Lesiones nodulares hipofluorescentes en todas las fases del angiograma compatibles con nódulos coroides.

diferencial con un tumor metastático, aunque también con otras entidades, como el linfoma de células grandes²⁹. El granuloma sarcoideo puede aparecer también en el nervio óptico y conviene diferenciarlo del papiledema por afectación del sistema nervioso central.

El granuloma sarcoideo, por su aspecto y localización (zona periférica de la retina, nervio óptico, pars plana, coroides anterior), puede resultar en ocasiones difícil su identificación. La biomicroscopia ecográfica de alta resolución puede localizarlos, al igual que puede mostrar diversas formas de engrosamiento de la úvea²⁰.

También se han descrito lesiones coriorretinianas más profundas. Estas pueden variar de tamaño, desde granulomas pequeños, de características similares a los de Dalen-Fuchs, a nódulos coroides grandes que simulan un tumor metastático. El compromiso visual puede ser grave si se sitúan en la zona macular. El tratamiento con corticoides también ha disminuido estas lesiones.

El desprendimiento de retina exudativo no es común en los pacientes con uveítis sarcoidea, pero en ocasiones puede observarse en los casos en los que existen grandes granulomas coriorretinianos nodulares. En este contexto, el desprendimiento se sitúa en la retina neurosensorial y se puede resolver con el tratamiento con esteroides sistémicos.

En ocasiones solo observamos un moteado subretinal focal muy discreto (*spots*). Consiste en pequeñas lesiones amarillas retinianas que podemos observar sin otra evidencia de inflamación en el segmento posterior (descripción original de *taches de bougie*). Pueden encontrarse inicialmente en la periferia

retiniana, siendo lentamente progresivas con la aparición de nuevas lesiones que se localizan a nivel más posterior en el fondo de ojo. Al hacerse crónicas, estas lesiones muestran cambios atróficos con una apariencia que puede resultar similar a la de otras entidades, sobre todo Birdshot, drusas periféricas, lesiones de histoplasmosis, coroidopatía punctata interna y los nódulos de Dalen-Fuchs¹⁹.

Se ha descrito como entidad típica de la sarcoidosis en mujeres blancas de edad avanzada la coriorretinitis multifocal periférica, consistente en múltiples lesiones (más de 10) redondeadas en aspecto de “sacabocado” que se sitúan en la retina periférica y se asocian con inflamación intraocular. Esta entidad cursa con mayor frecuencia con edema macular cistoide (72 %) y un peor pronóstico visual².

La presencia de macroaneurismas arteriales en pacientes con sarcoidosis, que comentamos anteriormente, ha sido descrita con mayor frecuencia en pacientes mujeres de mayor edad que presentaban este cuadro de coriorretinitis multifocal periférica. Este hallazgo fue asociado con la existencia de una enfermedad cardiovascular severa.

En los pacientes con sarcoidosis ocular es poco frecuente la disminución de la agudeza visual secundaria a la formación de una membrana epirretiniana. En el caso de necesitar la realización de una vitrectomía con pelado de la membrana, deberíamos asegurarnos antes de controlar de forma óptima la inflamación intraocular, puesto que esta cirugía en este tipo de pacientes asocia con mayor frecuencia la aparición de cataratas y la recidiva de la membrana, que pueden conllevar la necesidad de una cirugía adicional.

El desarrollo de neovascularización retiniana aparece en menos del 5 % de los pacientes con sarcoidosis ocular, pero puede provocar una importante disminución de la agudeza visual si se produce hemorragia vítrea. Esta neovascularización podemos observarla tanto en la zona periférica de la retina como en la cabeza del nervio óptico.

La neovascularización retiniana periférica suele ser secundaria a la presencia de una enfermedad vascular oclusiva retiniana, sobre todo tras la oclusión de una rama venosa retiniana. En ocasiones el aspecto de las lesiones neovasculares en la periferia retiniana puede ser similar a los hallazgos que existen en la anemia drepanocítica. En la retinopatía por esta enfermedad, las anomalías más evidentes suelen hallarse en la retina periférica, en el área donde el calibre de las arteriolas se hace más pequeño en su alejamiento de la papila, pudiendo ver la enfermedad en diversos estadios: oclusiones arteriolas periféricas, anastomosis arteriovenosas periféricas, neovascularización prerretiniana y hemorragia vítrea.

En estos casos de anemia drepanocítica o falciforme, los neovasos pueden visualizarse bajo la forma de pequeñas líneas onduladas (*sea fans*); estos

neovasos prerretinianos pueden ser planos, pero lo más común es que estén sobreelevados, dando lugar a un riesgo importante de ruptura y hemorragia vítrea subsiguiente. En los pacientes con sarcoidosis podemos observar lesiones neovasculares de la zona periférica retiniana con aspecto de “ola de mar”, hallazgo típico de la enfermedad de los drepanocitos.

La neovascularización de la papila en casos de sarcoidosis ocular puede presentarse como consecuencia tanto de una obstrucción de rama venosa retiniana como de la vena central de la retina. Se han publicado casos en los que la neovascularización del nervio óptico en estos pacientes responde al tratamiento sistémico con corticoides, al igual que ocurre con la neovascularización coroidea periférica.

Sin embargo, en un estudio sobre la retinopatía sarcoidea proliferativa, se observó que los vasos retinianos nuevos se asociaron a la falta de perfusión capilar retiniana de la zona periférica concomitante, por lo que se postuló que el estímulo para la formación de la neovascularización retiniana, más que un efecto directo de la inflamación, es motivado por la falta de perfusión capilar secundaria a la obstrucción microvascular²⁰.

En cuanto al diagnóstico diferencial de las lesiones por sarcoidosis en el segmento posterior del ojo, hay que tener presente que los granulomas coriorretinianos sarcoideos, con o sin levantamiento seroso de la retina, pueden presentarse como tumefacciones aisladas o bien como coroiditis multifocal. Estas lesiones pueden aparecer solas o estar asociadas a otros signos de inflamación intraocular (fig. 9). Lesiones similares podemos observarlas en cuadros de tuberculosis, epitelio patía placoide multifocal posterior aguda, coroiditis serpigí nosa, hiperplasia linfoide reactiva, linfoma intraocular primario, retinocoroidopatía de Birdshot, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sífilis y coroiditis multifocal con panuveítis (tabla 3)¹⁹.

La manifestación intraocular más frecuente por tuberculosis es la presencia de granulomas corioideos o tubérculos. Pueden manifestarse como granulomas retinianos aislados o como múltiples lesiones con localización predominante en el polo posterior. Estos infiltrados pueden asociar una respuesta celular moderada en vítreo y un desprendimiento de retina exudativo. El diagnóstico de tuberculosis requiere un alto índice de sospecha clínica en el contexto sistémico del paciente y también de su área demográfica, puesto que las lesiones oculares por sí mismas no son específicas de tuberculosis.

La epitelio patía placoide multifocal posterior aguda (APMPPE) es un proceso inflamatorio bilateral que se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones amarillentas que se localizan a nivel del polo posterior. Son lesiones que pueden ser semajentes a las observadas en pacientes con sarcoidosis. En el caso de APMPPE no suele existir inflamación significativa en el segmento anterior del ojo y es característico la existencia de un pró dromo vírico que precede al cuadro ocular. En la angiografía fluoresceínica las lesiones agudas

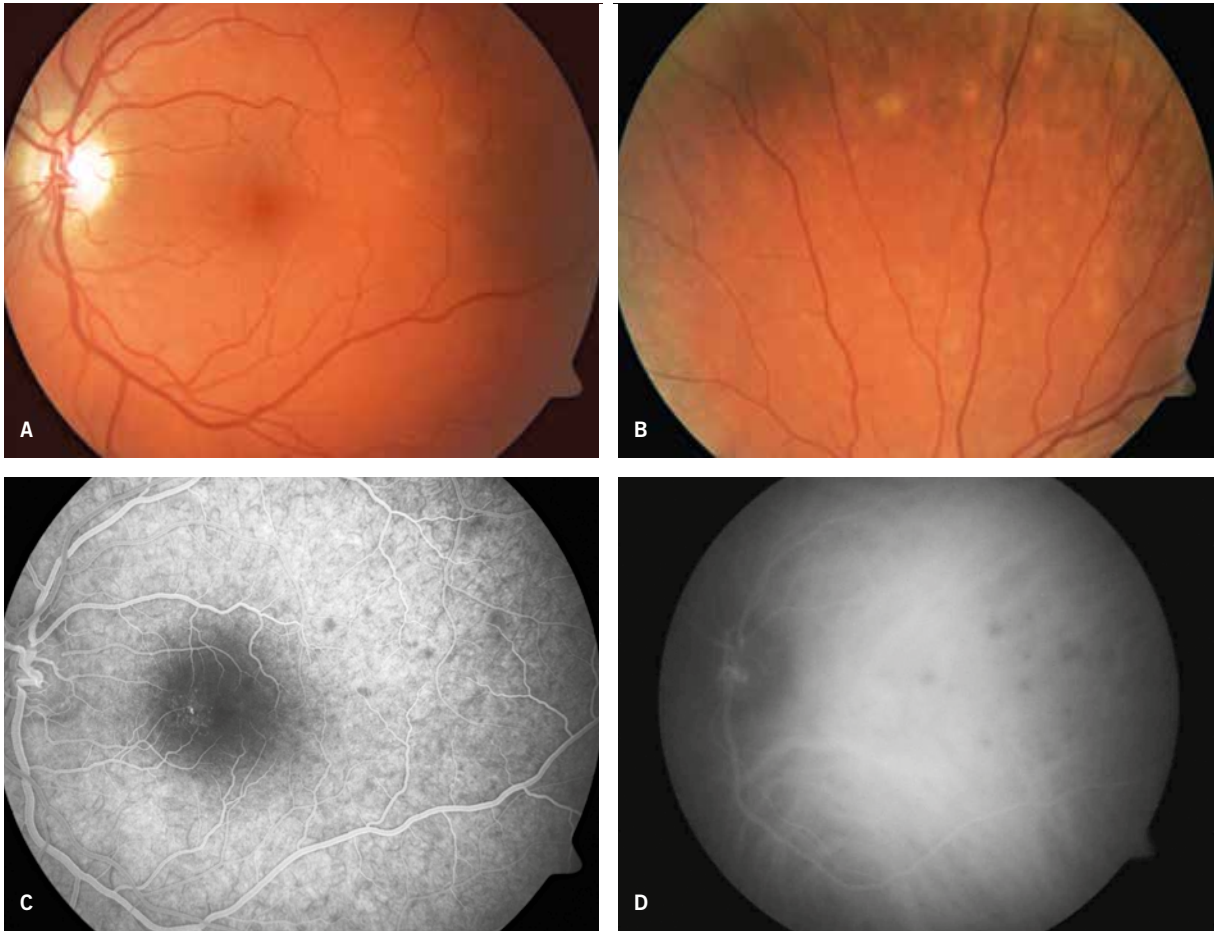


Figura 9.
Nódulos coroideos en
ecuador y periferia retiniana.
Angiografía fluoresceínica y
con verde de indocianina
donde se visualizan las
lesiones granulomatosas
coroideas.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de los granulomas coriorretinianos sarcoides y de la coroiditis multifocal por sarcoidosis

Tuberculosis ocular
Epiteliopatía placoide multifocal posterior aguda
Coroiditis serpiginosa
Hiperplasia linfoide reactiva
Linfoma intraocular primario
Retinocoroidopatía de Birdshot
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Sífilis ocular
Coroiditis multifocal con panuveítis

característicamente producen un bloqueo inicial de la fluorescencia y una tinción tardía. Tras la resolución, las áreas afectadas evolucionan hacia la cicatrización con alteración moteada e irregular del epitelio pigmentario. En general es una enfermedad de buen pronóstico, que suele resolverse sin tratamiento en torno a las 6 semanas.

La coroidopatía serpiginosa es un proceso más agresivo, aunque superficialmente recuerda a la APMPE, que produce una destrucción del epitelio pigmentario retiniano y de la coroides subyacente. Es típica la presencia de lesiones que adoptan un patrón en serpentina, con nuevas lesiones que se desarrollan en el borde de lesiones antiguas. Este patrón contrasta con las lesiones multifocales que con mayor frecuencia observamos en la sarcoidosis. Lesiones en placas en el fondo de ojo también las podemos encontrar en casos de sífilis, donde con mayor frecuencia aparecen en pacientes con VIH.

La hiperplasia linfoide reactiva del segmento posterior puede provocar múltiples infiltrados subretinianos, clínicamente indistinguibles de los producidos por la sarcoidosis. Es una entidad poco común y su diagnóstico, con frecuencia, se realiza tras excluir otros procesos con lesiones coroideas de aspecto similar. El linfoma intraocular primario puede producir lesiones coroideas o subretinianas similares o bien placas más extensas con lesiones del mismo tipo. Su diagnóstico resulta muchas veces complicado, en ocasiones por estar acompañado de un proceso inflamatorio en vítreo (que puede confundirse con un proceso inflamatorio primario) y, otras veces, por la buena respuesta inicial que suele existir al tratamiento con corticoides. No suele evidenciarse inflamación importante del segmento anterior (no se observan precipitados queráticos) ni existencia de sinequias posteriores. El diagnóstico se realiza mediante biopsia vítrea y la demostración de lesiones en el sistema nervioso central mediante RNM²⁹.

La retinocoroidopatía de Birdshot es una patología bilateral que se caracteriza por múltiples lesiones redondeadas, color crema, dispersas por la retina. Estas lesiones pueden presentar una distribución radial y suelen acompañarse de una iritis no granulomatosa, vitritis y edema macular cistoide. Es más frecuente en mujeres y existe una fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA A-29. La enfermedad de Birdshot no se asocia con ninguna patología sistémica.

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es una panuveítis granulomatosa bilateral, con rápida progresión, que puede estar precedida por un pródromo de tinnitus, vértigo, cefalea y meningismo. Las manifestaciones del segmento posterior del ojo incluyen tumefacción papilar, lesiones coroideas y, típicamente, desprendimientos serosos de la retina. Angiográficamente resulta típico el patrón de puntos multifocales de fluorescencia, con acumulación tardía del contraste en el espacio subretiniano. En la fase crónica de la enfermedad suele evidenciarse una despigmentación cutánea y del fondo del ojo, lo que diferencia a esta patología de otros cuadros de uveítis posterior.

La coroiditis multifocal con panuveítis es un diagnóstico de exclusión y su presencia provoca inflamación significativa tanto en vítreo como en el segmento anterior del ojo. El cuadro ha sido vinculado con la histoplasmosis ocular, y en los estadios avanzados provoca cambios pigmentarios en la retina y, con frecuencia, fibrosis subretiniana, que puede complicarse con el desarrollo de neovascularización coroidea. Aunque es infrecuente su relación con patologías sistémicas, hay que señalar que el mismo cuadro clínico se ha descrito en pacientes diagnosticados de sarcoidosis, y en otras ocasiones esta afectación ocular motivó el diagnóstico subsecuente de sarcoidosis¹⁹.

Aunque el diagnóstico diferencial es amplio, el aspecto morfológico que podemos observar en las lesiones que la sarcoidosis produce en el fondo de ojo puede resultar con frecuencia típico y a menudo nos orienta a su sospecha diagnóstica. En particular resulta significativo que la presencia de pequeñas lesiones amarillentas (*spots*) localizadas en la periferia retiniana que pueden resultar inespecíficas, las observamos con frecuencia en pacientes diagnosticados de sarcoidosis.

Cuando la sarcoidosis afecta al segmento posterior del ojo existe una mayor probabilidad que el sistema nervioso central también esté afectado. Por lo tanto, siempre que existan lesiones en el fondo de ojo por sarcoidosis, se debe descartar de forma razonable la existencia de afectación neurológica.

Manifestaciones neurooftalmológicas

La afectación de los pares craneales motores oculares es realmente poco frecuente en la sarcoidosis, si bien en ocasiones existe diplopía secundaria a la afectación del III, IV o VI par craneal. Muchas veces esta afectación se acompaña de otras manifestaciones a nivel neurológico, como encefalopatía o síndromes derivados de la afectación del hipotálamo o la hipófisis. Puede acompañarse de ptosis en los casos de afectación del III par o motor ocular común, al igual que ocurre con otras patologías que pueden dañar este nervio. El VII par craneal (nervio facial) se afecta con mayor frecuencia que los nervios motores oculares, siendo el par craneal más frecuentemente afectado en pacientes con sarcoidosis.

La diplopía puede existir por infiltración directa del nervio por la sarcoidosis o también por compresión, debido a lesiones por sarcoidosis que ocupan espacio, como hemos visto en el caso de los granulomas orbitarios.

La afectación del nervio óptico es más común que la de los nervios motores oculares. Están descritos porcentajes de afectación del mismo, según las series, entre el 0,5 y el 7 % de los pacientes con sarcoidosis ocular y entre el 5-38 % de los pacientes con neurosarcoidosis²⁰. El compromiso del nervio óptico o el quiasma está presente entre un tercio y la mitad de los pacientes con neurosarcoidosis, y la afectación es unilateral aproximadamente en el 65 % de los casos.

Estudios histológicos que demostraron la presencia del granuloma y otros estudios neurofisiológicos (potenciales evocados visuales) indican que existe un número considerable de casos con afectación subclínica. Además, la coexistencia de uveítis también puede ocultar la implicación del nervio óptico.

Podemos observar hallazgos inespecíficos en la cabeza del nervio óptico (papilitis), invasión directa del nervio o del disco óptico y también edema de papila por aumento de la presión intracraneal. El edema de papila sin invasión granulomatosa de la cabeza del nervio óptico también puede observarse en pacientes con uveítis crónica.

Por tanto, en un paciente con sarcoidosis el examen de la papila puede revelar manifestaciones muy variadas, como edema, congestión vascular, elevación de la cabeza del nervio óptico, presencia de hemorragias o atrofia óptica. Esta atrofia óptica puede ser secundaria a la invasión tisular directa por la sarcoidosis o ser resultado de la compresión por una “masa” cerebral².

La neuropatía óptica infiltrativa aislada como manifestación aislada de la sarcoidosis es rara. Si la lesión del nervio óptico es retrobulbar, la papila puede presentar un aspecto normal. Las lesiones retrobulbares infiltrativas del nervio óptico obligan a realizar un correcto diagnóstico diferencial, sobre todo con el glioma del nervio óptico y el meningioma.

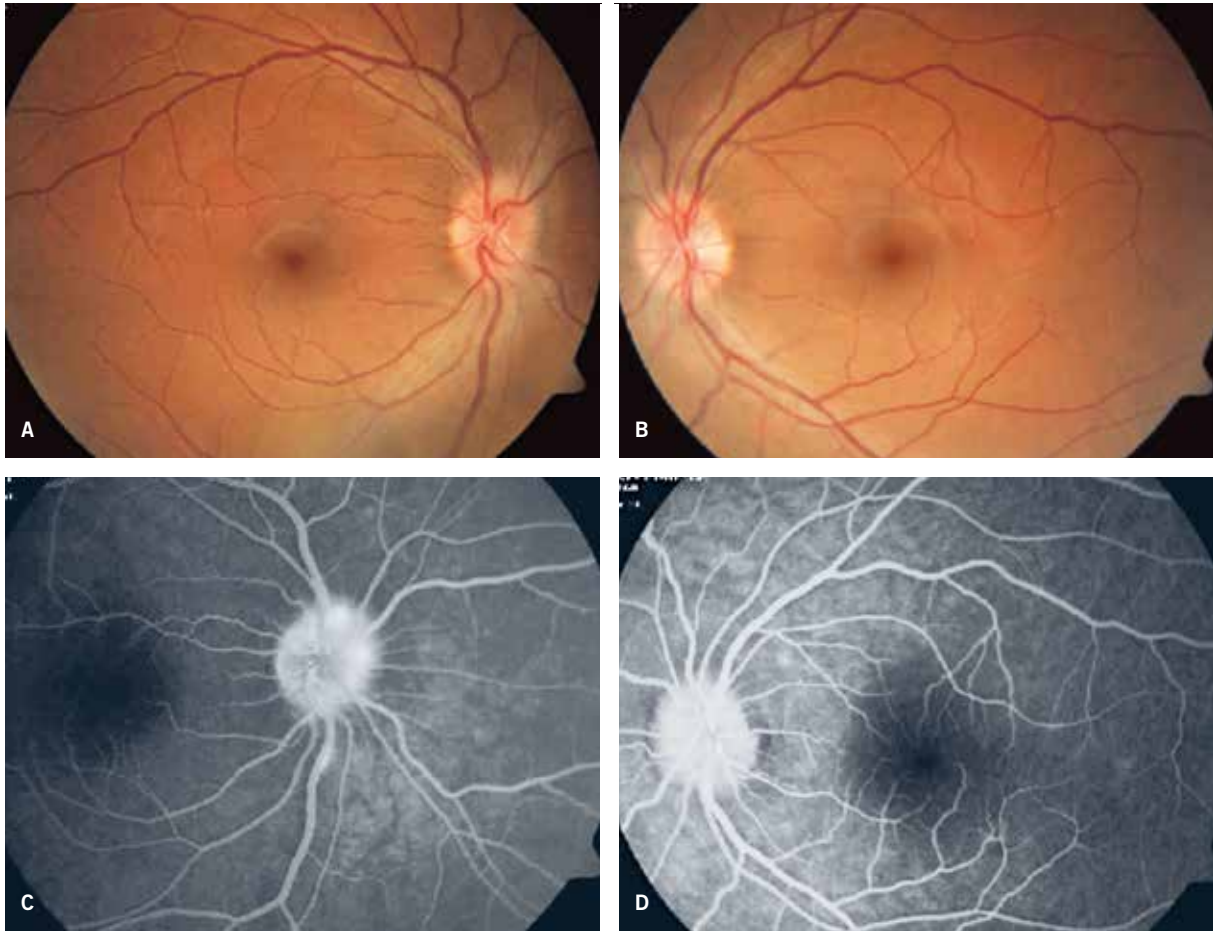


Figura 10.

Mujer de 26 años, debut de sarcoidosis con visión borrosa. Tumefacción en papilas de ambos ojos. La angiografía fluoresceínica pone de manifiesto dos lesiones compatibles con granulomas en la papila del OD asociada a alguna zona de periflebitis segmentaria.

La neuropatía óptica sarcoidea aislada, por tanto, puede mostrar en la exploración diversos grados de afectación: atrofia óptica, neuritis óptica o edema de papila. En ocasiones puede ser la primera manifestación de la sarcoidosis (fig. 10). Los hallazgos neurooftalmológicos en general pueden presentarse sin evidencia de enfermedad sistémica y eludir el diagnóstico hasta que se realiza una biopsia.

Como norma general, la afectación del nervio óptico es indicación de tratamiento sistémico y este debe ser considerado como tratamiento de la neurosarcoidosis. La asociación de metotrexato (o ciclofosfamida) a los corticoides sistémicos obtiene mejor respuesta que el tratamiento con corticoides de forma aislada.

En un estudio con 11 casos de sarcoidosis del nervio óptico se observó que solo 2 pacientes (18%) tenían un diagnóstico previo de sarcoidosis. La edad media de los casos fue de 32 años (16-48 años), con una relación varón-mujer de 1-2. En esta serie el 90% tenía afectación pulmonar, aunque subclínica. De

los 11 casos, 7 presentaban un granuloma en el nervio óptico (63%), 3 neuritis retrobulbar y 1 atrofia óptica y edema de papila en el ojo contralateral³⁰.

En otro estudio se establece la correlación entre la neurosarcoidosis y la afectación del nervio óptico. En 68 pacientes estudiados con neurosarcoidosis, en el 38% de los casos la primera manifestación fue la afectación del nervio óptico, generalmente como neuritis atípica. Hay que decir que en esta serie estaban diagnosticados previamente de sarcoidosis el 38% de los pacientes³¹.

En nuestro medio, se ha documentado en otro trabajo el diagnóstico en dos pacientes de neuropatía óptica por sarcoidosis sin clínica sistémica evidente. El primer caso, varón de 59 años, presentaba un granuloma en la papila del ojo izquierdo y atrofia óptica en el derecho. El segundo paciente, mujer de 45 años, presentó un papiledema bilateral y, a pesar del tratamiento, la paciente evolucionó a una baja visión. Se ha postulado como mecanismo etiopatogénico que los granulomas, al infiltrar el nervio óptico postlámina cribosa, comprimen el tejido vascular y nervioso, impidiendo el flujo axoplásmico. Resulta significativo observar que en ninguno de los dos casos descritos había clínica sistémica evidente de sarcoidosis³².

Existe otro caso publicado también en nuestro medio de una mujer de 36 años de edad con diagnóstico previo de coriorretinopatía central serosa, que presenta clínica actual de neuritis óptica. La resonancia magnética craneal evidencia un proceso expansivo en el nervio óptico derecho indicativo de meningioma. El diagnóstico de sarcoidosis del nervio óptico se estableció finalmente tras estudio histológico³³.

El nervio óptico es el segundo par craneal más frecuentemente afectado después del facial (VII). La afectación del nervio óptico se ha descrito clásicamente en cuatro formas: neuritis óptica, papiledema, granulomas del nervio y atrofia óptica³⁴. Además de la descripción de la neuritis óptica asociada a sarcoidosis, algunos autores han descrito casos de neurorretinitis con importante disminución de agudeza visual, papilitis, cambios maculares y escotomas centrales bilaterales.

El papiledema es la forma de afectación más frecuente. Puede ser secundario a una afectación intracraneal difusa con o sin aumento de la presión intracraneal, a una papilitis óptica o a una infiltración directa del nervio óptico por granulomas sarcoideos. Todos los procesos anteriores pueden producir atrofia óptica. Probablemente la manifestación más rara es la infiltración directa del nervio óptico por un granuloma sarcoideo. Es posible que muchos casos de papiledema y papilitis secundario a sarcoidosis no asociados a aumento de la presión intracraneal presenten infiltración del nervio óptico, aunque esto no pueda probarse sin confirmación histológica³⁴.

La afectación del nervio óptico se considera una manifestación de neurosarcoidosis. Cuando la retina está afectada, la incidencia de afectación del

sistema nervioso central por sarcoidosis es alta, se estima en torno al 37 %. Los estudios de RNM pueden mostrar un espectro variado de anomalías del sistema nervioso central asociado a neurosarcoidosis, siendo frecuente el hallazgo de lesiones en sustancia blanca semejantes a las de la esclerosis múltiple.

Existen publicaciones de casos de pacientes con afectación del nervio óptico que clínicamente semeja un tumor del nervio óptico³⁵, e incluso se ha documentado la presencia de un edema de papila bilateral por sarcoidosis que inicialmente se encuadró como pseudotumor cerebral³⁶.

Aunque la afectación del nervio óptico es relativamente rara en la sarcoidosis, estos pacientes presentan un riesgo significativamente alto de pérdida de visión. Pueden presentar lesiones multinodulares, edema o infiltración de la papila, edema yuxtapapilar o una atrofia óptica progresiva. Estos hallazgos son inespecíficos y, en ausencia de historia conocida de sarcoidosis o de otras alteraciones sugestivas de sarcoidosis ocular, es necesario para un correcto diagnóstico una minuciosa exploración por aparatos y un óptimo uso de las pruebas de imagen.

Situaciones clínicas similares de afectación del nervio óptico las observamos en las drusas, edema de papila por otras causas, infiltración del nervio por neoplasias o neuropatía óptica toxiconutricional. Por tanto, es muy importante tener presente estos cuadros a la hora de realizar un correcto diagnóstico diferencial.

Sarcoidosis en la edad pediátrica

En la infancia están referidas de forma clásica dos formas distintas de sarcoidosis. En general, en los menores de 4 años se describe una tríada constituida por *rash* cutáneo, uveítis y artritis. En cambio, en niños mayores y adolescentes se presenta como una enfermedad multisistémica, similar a la de los adultos, con frecuentes adenopatías y compromiso pulmonar, así como también síntomas y signos generales, como fiebre, astenia y malestar general.

Aunque se considera que la sarcoidosis generalmente es muy rara en niños, es muy importante tener presente la distinción entre las dos formas clínicas bien diferenciadas durante la infancia: la sarcoidosis preescolar, que se produce en niños menores de 4-5 años, y la sarcoidosis del niño mayor³⁷.

La sarcoidosis preescolar incluye los casos que se inician entre los primeros meses de vida y los 4 años de edad; se caracteriza por una tríada de erupción cutánea, artritis y uveítis. Como hemos comentado, la presencia de artritis y uveítis en niños pequeños hace que no sea infrecuente el diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil en casos de sarcoidosis infantil.

A partir de los 5 años de edad la sarcoidosis infantil cambia su forma de presentación y normalmente presentan enfermedad multisistémica. La forma más frecuente en el niño mayor de 5 años es un síndrome constitucional. Junto con estos síntomas generales, son frecuentes la fiebre y los síntomas pulmonares, pueden palparse adenopatías periféricas y puede existir hepatomegalia o esplenomegalia. El pulmón es el órgano más frecuentemente afectado. Los síntomas pulmonares son normalmente leves. La afectación del parénquima es usualmente un patrón intersticial, aunque se han descrito patrones nodulares, alveolares y fibrosis. Debemos recordar que el diagnóstico de sarcoidosis es por exclusión.

Se han presentado casos aislados de niños pequeños con afectación pulmonar y sistémicas. Se diagnosticó en nuestro medio una niña de 5 años sin antecedentes personales de interés, que consulta al servicio de urgencias por fiebre de 10 días de evolución, sin mejoría tras tratamiento antibiótico. Su pediatra habitual refiere que la paciente presenta, desde hace 5 meses, astenia, dolor abdominal periumbilical y febrícula intermitente. Presentaba lesiones pulmonares y linfadenitis abdominal al diagnóstico, sin evidencia de compromiso ocular³⁸.

La sarcoidosis es una causa bien conocida de uveítis en niños. Su presentación en estas edades es diferente de la de los adultos. Es menos probable que los niños jóvenes con sarcoidosis presenten afección pulmonar, y más probable que sufran una afección cutánea y artritis. Los valores séricos de ECA pueden ser mal interpretados, ya que los niños tienden a tener valores normales más altos que los adultos. Si se sospecha sarcoidosis en un niño, debería realizarse una evaluación reumatológica completa, incluidos cambios cutáneos y articulares; se considera que una radiografía de manos puede ser útil.

La afección ocular es más frecuente en niños más jóvenes con sarcoidosis que en niños mayores o adultos. La uveítis anterior es la manifestación más común, pero a diferencia de la uveítis asociada a AIJ, la sarcoidosis juvenil puede afectar a todos los segmentos del ojo, en forma de vasculitis retiniana, enfermedad coriorretiniana destructiva o inflamación del nervio óptico. La granulomatosis sistémica juvenil familiar puede producir enfermedad ocular idéntica a la vista en niños con sarcoidosis³⁹.

Al igual que ocurre con la sarcoidosis, la enfermedad de Behçet suele estar asociada a presentaciones multisistémicas, como uveítis y artropatía, por lo que deberían ser consideradas ambas entidades ante un niño con enfermedad del tracto uveal posterior asociado a artropatía.

En un estudio realizado en Dinamarca que incluyó a 46 niños menores de 16 años, se evidenció la existencia de iridociclitis en el 22 % de los casos, manifestación más frecuente tras el eritema nodoso. El pronóstico visual fue favorable con el tratamiento en la gran mayoría de los pacientes. Se relacionó la presencia de eritema nodoso como factor de buen pronóstico y la afectación del sistema nervioso central como dato de peor evolución clínica en estos pacientes⁴⁰.

En adolescentes la afectación ocular en la sarcoidosis es similar a la de los adultos. Si bien los síntomas sistémicos pueden resultar inespecíficos, en ocasiones la afectación ocular puede orientar al diagnóstico. En un niño de 13 años con historia de fatiga crónica, la exploración ocular demostró la existencia de una obstrucción de rama venosa retiniana sin que existiesen signos de iridociclitis. Se confirmó el diagnóstico de sarcoidosis, sospechada inicialmente por la afectación de los hilios pulmonares, y la respuesta de la periflebitis oclusiva fue satisfactoria al tratamiento con corticoides sistémicos⁴¹.

Aunque infrecuente en la infancia, el cuadro clínico de la sarcoidosis cuando afecta a niños menores de 4 años suele presentar una tríada característica, con presencia de exantema cutáneo, artritis y desarrollo de uveítis. En estos casos es poco frecuente que exista compromiso pulmonar, a diferencia de los niños mayores, en los que, al igual que sucede en adultos, la afectación pulmonar casi siempre está presente y suele resultar sugestiva a la hora de realizar una correcta filiación diagnóstica⁴².

En el diagnóstico diferencial en estas edades, hay que tener presente el síndrome de Blau, un trastorno inflamatorio crónico, que se caracteriza por una granulomatosis, que presenta un debut temprano, generalmente antes de los 4 años de edad. Característicamente está definido por la tríada clínica, consistente en artritis sistémica crónica, erupción cutánea y uveítis recurrente.

El síndrome de Blau se engloba, junto con la sarcoidosis de inicio precoz (EOS, del inglés *early-onset sarcoidosis*), dentro del grupo de enfermedades conocidas como granulomatosis sistémicas pediátricas o artritis granulomatosas pediátricas.

Diagnóstico de la sarcoidosis ocular

Hay que tener presente que la afectación ocular en la sarcoidosis puede adoptar cualquier patrón de uveítis y afectar a cualquier parte del globo ocular, desde la conjuntiva hasta el nervio óptico, sin que exista ningún patrón ocular específico de uveítis en la sarcoidosis. Como hemos comentado anteriormente, las manifestaciones de la enfermedad a nivel sistémico y la realización de las pruebas complementarias oportunas pueden realizar el diagnóstico de sarcoidosis en presencia de compromiso ocular.

Las diferentes manifestaciones oftalmológicas que podemos encontrar por la sarcoidosis carecen de especificidad para la enfermedad. El diagnóstico definitivo de confirmación resulta complicado en un porcentaje elevado de casos, si bien la biopsia de un nódulo conjuntival puede establecer el diagnóstico definitivo, conforme lo hemos reflejado en el capítulo correspondiente.

Un estudio reciente intenta demostrar la utilidad de la biopsia de las glándulas salivares menores en el diagnóstico de la sarcoidosis ocular. Realizando esta biopsia en 230 pacientes con uveítis de origen indeterminado, pero clínicamente compatible con sarcoidosis ocular, observaron la presencia de granulomas sarcoides en 7 de estos pacientes. Se postula, por tanto, que la biopsia de las glándulas lagrimales es una prueba diagnóstica útil, pero en la segunda línea de investigación en pacientes con uveítis granulomatosa y hallazgos radiológicos compatibles con sarcoidosis⁴³.

La angiografía fluoresceínica constituye la prueba complementaria más útil en el diagnóstico de la sarcoidosis ocular y en la monitorización de la enfermedad en el polo posterior. En presencia de vasculitis retiniana es indispensable su realización para el diagnóstico y en el seguimiento de la afectación vascular. Ya hemos reflejado la existencia de pequeñas áreas parcheadas de periflebitis, que muchas veces no identificamos en la visualización del fondo de ojo y que la angiografía con fluoresceína nos pondrá de manifiesto.

Al igual que ocurre en el grupo de enfermedades de manchas blancas, en las que existe un predominio de afectación a nivel coroideo, la angiografía con verde de indocianina puede resultarnos de gran utilidad en el estudio del compromiso coroideo por la sarcoidosis. Se cree que, aunque no todos los pacientes presenten alteraciones retinianas, todos los que muestren lesiones en el segmento posterior presentarán alteraciones coroideas en la angiografía con verde de indocianina.

Pueden existir lesiones coroideas hipofluorescentes en polo posterior y periferia media en tiempos precoces y medios tras la inyección de la indocianina, que pueden no mostrarse en la fundoscopia ni con la fluoresceína. Debido a la inflamación existente, en ocasiones se puede observar un aspecto difuso en los vasos coroideos. Además, existe un signo que se considera que

aparece en la totalidad de los pacientes y es la existencia de áreas difusas de hiperfluorescencia en las fases tardías de la angiografía con verde de indocianina debido a la tinción coroidea⁴⁴.

Tanto la autofluorescencia como la tomografía de coherencia óptica son instrumentos no invasivos muy útiles en la monitorización de la actividad inflamatoria. La autofluorescencia puede mostrar el grado de actividad de las lesiones en el segmento posterior y realizar un seguimiento del mismo, así como identificar lesiones en la papila, como los granulomas. La cuantía del edema macular cistoide y su evolución en base al tratamiento instaurado se obtiene de forma precisa y no invasiva mediante la OCT.

Recientemente se han revisado los criterios para el diagnóstico de la sarcoidosis ocular, teniendo en cuenta los signos clínicos sugestivos, las investigaciones de laboratorio adecuadas y los resultados de la biopsia, estableciéndose un consenso internacional de nomenclatura para la sarcoidosis ocular⁴⁵.

Se determinaron siete signos clínicos en el diagnóstico de la sarcoidosis ocular:

1. Precipitados endoteliales “en grasa de carnero” (granulomatosa) y/o nódulos del iris (Koeppe/Busacca)
2. Nódulos en la malla trabecular y presencia de sinequias anteriores periféricas
3. Opacidades vítreas en forma de bolas de nieve/hilos de perlas
4. Múltiples lesiones coriorretinianas periféricas (activas y/o atróficas)
5. Periflebitis nodular y/o segmentaria (+/- gotas de cera)
6. Granuloma del disco óptico y/o nódulos solitarios coroideos
7. Bilateralidad

Las pruebas de laboratorio o procedimientos de investigación que se consideraron con valor en el diagnóstico de la sarcoidosis ocular en pacientes con los mencionados signos intraoculares incluyen:

1. Prueba cutánea de la tuberculina negativa en un paciente vacunado con la BCG o en un paciente con una prueba de la tuberculina anteriormente positiva
2. Enzima convertora de la angiotensina sérica elevada en tres veces su valor normal o lisozima sérica elevada
3. Radiografía de tórax revela linfadenopatía hiliar bilateral

4. Pruebas anormales de las enzimas hepáticas
5. TC de tórax compatible en pacientes con una Rx de tórax negativa

Se establecieron cuatro niveles de seguridad para el diagnóstico de la sarcoidosis ocular (criterios diagnósticos) en pacientes en los que otras posibles causas de la uveítis habían sido excluidas:

1. Diagnóstico por biopsia, apoyado con una uveítis compatible fue etiquetada como sarcoidosis ocular definida.
2. Si la biopsia no se hizo, pero la radiografía de tórax fue positiva, mostrando linfadenopatía hiliar bilateral asociada con una uveítis compatible, la condición fue etiquetada como presunta sarcoidosis ocular.
3. Si no se hizo biopsia y la Rx de tórax no mostró linfadenopatía hiliar bilateral, pero hubo 3 de los mencionados signos intraoculares y 2 pruebas de laboratorio positivas, se denominó sarcoidosis ocular probable.
4. Si la biopsia de pulmón se llevó a cabo y el resultado fue negativo, pero al menos 4 de los mencionados signos y 2 investigaciones de laboratorio fueron positivas, la condición fue etiquetada como posible sarcoidosis ocular.

Las últimas revisiones en la literatura sobre el diagnóstico de sarcoidosis ocular intentan realizar un algoritmo basado en las conclusiones realizadas en el anterior taller internacional sobre sarcoidosis, proporcionando un esquema y enfoque simple para el diagnóstico de sarcoidosis ocular⁴⁶.

En una proporción considerable de los casos es el médico oftalmólogo quien ve por primera vez los pacientes que presentan la expresión ocular de la sarcoidosis. En los países donde la incidencia de la sarcoidosis es alta, como en Japón, se realiza un estudio completo ante un cuadro de uveítis compatible, aun sin afectación sistémica. Seguramente en países donde la incidencia de la enfermedad es menos alta, un método menos invasivo de filiación diagnóstica puede estar justificado en un primer momento⁴⁷.

Tratamiento y pronóstico de la sarcoidosis ocular

La indicación de tratamiento en pacientes con sarcoidosis resulta en ocasiones controvertida, puesto que en muchos casos la enfermedad remite espontáneamente. Se consideran indicaciones claras de tratamiento la afectación pulmonar progresiva, la enfermedad cardíaca y la afectación ocular⁴⁸.

Los fármacos de primera línea en el tratamiento de la sarcoidosis ocular son los corticoides, y en la mayoría de los pacientes se obtiene buena respuesta, si bien en ocasiones puede ser necesario el tratamiento de forma crónica. Son fármacos capaces de controlar de forma eficaz la inflamación ocular y muy usados por vía tópica, periocular o sistémica.

En tratamiento de la uveítis anterior se realiza en general con corticoides tópicos de forma intensiva, siendo necesario en ocasiones el tratamiento crónico. Se asocian en estos casos fármacos midriáticos de acción corta para evitar la aparición de sinequias y asimismo reducir el dolor existente producido por el espasmo del músculo ciliar. En algunos casos de uveítis anterior por sarcoidosis puede ser necesario el uso del fármaco por vía sistémica para un control óptimo de la inflamación ocular.

En la conjuntivitis crónica producida por la presencia de granulomas conjuntivales, la ciclosporina A al 0,5% puede resultar de gran utilidad, especialmente en los pacientes respondedores a los corticoides. Inicialmente debe usarse 4 veces al día y posteriormente establecer una pauta de mantenimiento de una gota al día⁴⁹.

Las indicaciones para el uso sistémico de los corticoides son la presencia de uveítis posterior, neuritis óptica y uveítis intermedia resistente al tratamiento periocular⁴⁸. En general, se considera que en la sarcoidosis todas las lesiones del segmento posterior son subsidiarias del tratamiento con corticoides sistémicos, aunque en los casos que no asocian pérdida visual, como los nódulos coriorretinianos periféricos o los manguitos vasculares, la indicación de tratamiento puede resultar controvertida²⁰.

Sin embargo, en presencia de obstrucción vascular, neovascularización coroidea, lesiones que involucran la mácula y lesiones en la papila óptica es obligado el tratamiento sistémico con corticoides, puesto que pueden producir una importante disminución de la agudeza visual.

La dosis de comienzo de prednisona suele establecerse en 1 mg/kg de peso/día, utilizándose habitualmente entre 40 mg/día y 80 mg/día. Para la afectación pulmonar se ha propuesto que una dosis inicial entre 20-40 mg/día de prednisona puede ser suficiente, y este supuesto podría aplicarse también para

la afectación ocular si no existe un inminente riesgo de pérdida visual, como en casos de neuritis óptica, donde se necesitan dosis más altas de corticoides. Tras el control inicial de la inflamación, se debe mantener una dosis baja de corticoesteroides sistémicos durante varios meses.

En la neuritis óptica relacionada con la sarcoidosis puede iniciarse el tratamiento con megadosis de metilprednisolona intravenosa, para luego usar la medicación oral a una dosis de 1-2 mg/kg/día y reducir gradualmente el tratamiento una vez se haya controlado la inflamación.

La inyección de 4 mg de triamcinolona intravítrea ha sido utilizada con éxito en casos de sarcoidosis ocular. Además de su uso en casos refractarios de edema macular quístico, ha sido utilizada con éxito en granulomas coroideos con mala respuesta al tratamiento sistémico con esteroides⁵⁰.

Recientemente se ha introducido en el mercado el dispositivo intravítreo de dexametasona, con liberación retardada y gradual del fármaco. Se han documentado casos de vasculitis retiniana y papilitis asociados a sarcoidosis tratados inicialmente con prednisona oral y con inyección subtenoniana sin control de la actividad inflamatoria. El uso del implante intravítreo de dexametasona en estos casos provocó un control de la inflamación, que persistía a los 6 meses de la inyección, sin el tratamiento asociado de corticoides orales⁵¹.

Al igual que en la sarcoidosis sistémica, los fármacos inmunosupresores y las nuevas terapias biológicas tienen su indicación en los casos refractarios al tratamiento con corticoides, en los que son corticodependientes (como ahorradores de corticoesteroides) o en casos de amenaza de la función visual. Su indicación muchas veces se realiza por la coexistencia de una afectación sistémica importante.

Al igual que ocurre en otras patologías, la afectación del segmento posterior en el caso de la sarcoidosis se considera como afectación del sistema nervioso central y, en consecuencia, el inmunosupresor de primera elección quizá sea el metotrexato (al igual que en la neurosarcoidosis), si bien otros fármacos, como la azatioprina o la ciclosporina, pueden ser eficaces. La aparición de efectos secundarios en el tratamiento con corticoides, como hemos comentado, es en ocasiones indicación de tratamiento inmunosupresor, como ocurre en la presencia de coriorretinopatía central serosa (figs. 11 y 12).

En los últimos tiempos se comienza a generalizar el tratamiento con terapias biológicas en uveítis no infecciosas refractarias al tratamiento convencional. No existe una amplia experiencia documentada sobre el uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) en la sarcoidosis ocular, pero sí existen publicaciones que muestran buenos resultados en el tratamiento de uveítis refractarias por sarcoidosis, al igual que ocurre con la afectación neurológica por la enfermedad.

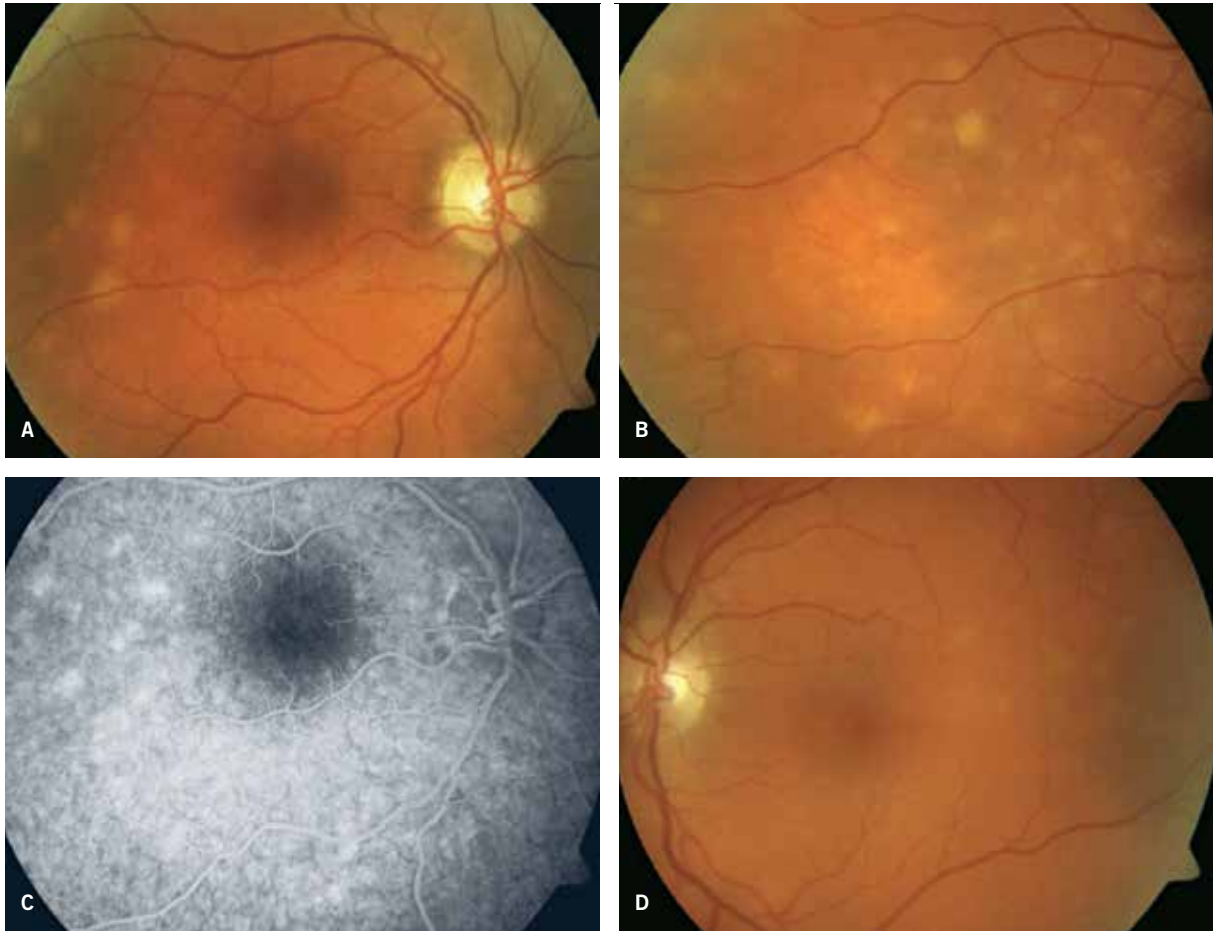


Figura 11.

Varón joven con múltiples lesiones retinianas, hiperfluorescentes, como debut de sarcoidosis, existiendo enfermedad sistémica con compromiso pulmonar. Lesiones que afectan a ambos ojos, pero más numerosas en el ojo derecho.

Cuando existe compromiso vascular, al igual que lo que ocurre en la enfermedad de Behçet, el infliximab ha mostrado resultados satisfactorios cuando los anteriores escalones terapéuticos (corticoides e inmunosupresores) no han funcionado⁵². También existen casos documentados de uveítis infantiles por sarcoidosis refractarias al tratamiento con esteroides e inmunosupresores que sí respondieron a la terapia con infliximab⁵³. Introducido posteriormente y con menores casos documentados, el adalimumab se ha mostrado igualmente eficaz en casos de uveítis refractarias, también en niños⁵⁴.

Existe controversia en el papel que los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral α pudieran tener como eficaces y asimismo como posibles inductores en las enfermedades autoinmunes. Una publicación reciente documenta 3 casos de sarcoidosis inducida por el tratamiento anti-TNF α en pacientes tratados por artritis reumatoide; dos de los casos corresponden al tratamiento con etanercept y uno al tratamiento con infliximab⁵⁵.

Es evidente el auge reciente que los fármacos biológicos están encontrando en el abordaje terapéutico de las diferentes manifestaciones de las distintas

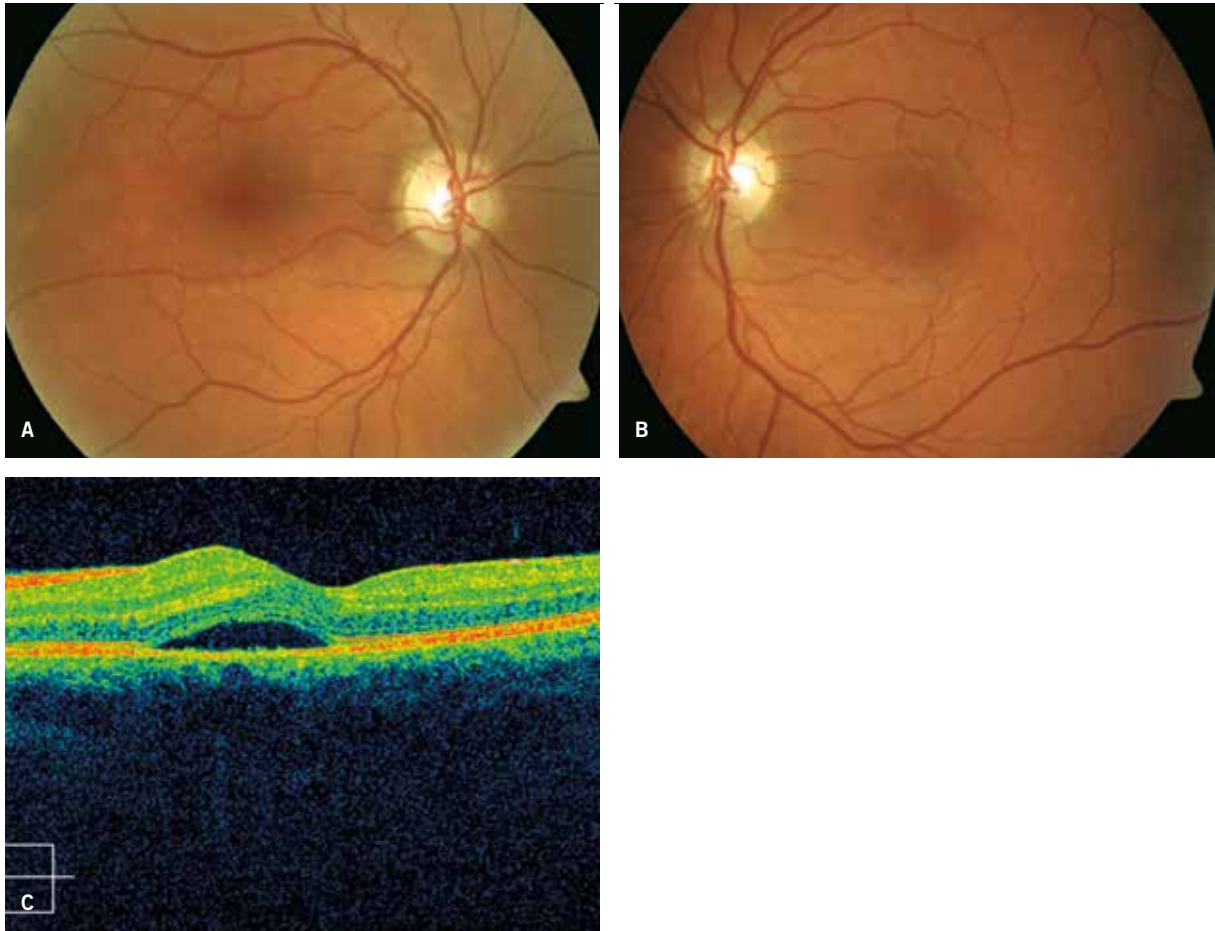


Figura 12.

Corresponde al paciente de la figura anterior. Tras el tratamiento con corticoides sistémicos existe una franca mejoría de las lesiones, pero se desarrolla una coriorretinopatía central serosa en el ojo izquierdo, lo que motiva el inicio del tratamiento con metotrexato y la disminución de la dosis de esteroides.

enfermedades autoinmunes. Esto es lo que está ocurriendo también en el caso de la sarcoidosis, donde cada vez más encontramos trabajos en la literatura que intentan demostrar el éxito terapéutico de estos agentes como fármacos de segunda línea. Para la sarcoidosis ocular refractaria al tratamiento convencional, el infliximab debe ser considerado en esta segunda línea de tratamiento, puesto que la evidencia actual indica que el infliximab obtiene una respuesta clínica mejor con menos complicaciones oculares que el etanercept⁵⁶.

El tratamiento de la neovascularización, secundaria a la inflamación mantenida de los vasos y a la posible oclusión de los mismos, puede inicialmente realizarse con corticoides, en muchas ocasiones con buena respuesta. Puede ser necesaria la fotocoagulación de áreas isquémicas para evitar complicaciones, como hemorragias vítreas o glaucoma neovascular. El uso de anti-VEGF intravítreo en neovascularización secundaria a uveítis en ocasiones es necesario, pero no existe mucha experiencia en su uso⁴⁸.

No es frecuente la necesidad de vitrectomía en los pacientes con inflamación ocular por sarcoidosis. Las indicaciones son la presencia de edema macular

quístico (si bien en la mayoría de las ocasiones suele responder al tratamiento con corticoides sistémicos, subtenonianos o intravítreos), el desarrollo de una membrana epirretiniana o la presencia de opacidades vítreas mantenidas a pesar del tratamiento farmacológico^{57,58}. La vitrectomía parece tener un papel muy beneficioso, con mejoría visual y control de la inflamación vítrea, en ojos con sarcoidosis y opacidades vítreas resistentes al tratamiento médico, reduciendo asimismo la necesidad de los corticoesteroides sistémicos⁵⁹.

Desde los orígenes de la enfermedad siempre se ha postulado una posible etiología infecciosa de la sarcoidosis, y esto ha llevado a la realización de tratamientos antimicrobianos con el fin de minimizar las dosis de corticoesteroides. Recientemente se han publicado casos de mejoría clínica de las manifestaciones sistémicas de la sarcoidosis en pacientes tratados con minociclina. A nivel ocular también se han publicado casos de respuesta satisfactoria al tratamiento con este antibiótico del grupo de las tetraciclinas: en una paciente de 41 años con afectación de la glándula lagrimal y la presencia de nódulos conjuntivales en el contexto de sarcoidosis, las lesiones se resolvieron 10 meses más tarde del inicio del tratamiento con minociclina⁶⁰.

Observando el comportamiento de la enfermedad en una paciente de 47 años con recurrencia de la sarcoidosis a nivel muscular y buena respuesta al tratamiento con minociclina, otros investigadores postulan que el efecto beneficioso de este antibiótico en los pacientes con sarcoidosis se deba más a un mecanismo de acción inmunomodulador que a un efecto antimicrobiano, puesto que la enfermedad mostró una rápida recurrencia al interrumpir la minociclina y, de nuevo, se obtuvo un óptimo control clínico al reintroducir el fármaco⁶¹.

La causa principal de disminución de agudeza visual es el edema macular quístico, aunque las dos complicaciones más frecuentes son la aparición de catarata y el desarrollo de glaucoma. Estas situaciones precisarán en ocasiones cirugía, siendo deseable para ello que exista un óptimo control de la inflamación ocular en los 6 meses anteriores.

En una revisión reciente de la enfermedad se hace incidencia en la importancia de la afectación ocular (30-60 % de los pacientes), se analizan nuevas herramientas para el diagnóstico (análisis vítreo o el 18-FDG PET para detectar lugares ocultos de la enfermedad) y se realza la importancia del implante intravítreo de corticoide en el tratamiento de la afectación intraocular⁶².

El pronóstico de las alteraciones oculares por la sarcoidosis es en general bueno, sobre todo si el tratamiento se realiza de forma adecuada y precoz.

Bibliografía

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. *Sarcoidosis*. N Engl J Med. 1997; 336: 1224-34.
2. Rothova A. *Ocular involvement in sarcoidosis*. Br J Ophthalmol. 2000; 84: 110-6.
3. Heiligenhaus A, Wefelmeyer D, Wefelmeyer E, Rösel M, Schrenk M. *The Eye as a Common Site for the Early Clinical Manifestation of Sarcoidosis*. Ophthalmic Res. 2010 Nov 23; 46 (1): 9-12.
4. Hunter DG, Foster CS. *Ocular manifestations of sarcoidosis*. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: Saunders, 1994; 443-50.
5. Spaide RF, Ward DL. *Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis*. Br J Ophthalmol. 1990; 74: 469-71.
6. Yanardag H, Pamuk ÖN. *Lacrimal gland involvement in sarcoidosis. The clinical features of 9 patients*. Swiss Med Wkly. 2003; 133: 388-91.
7. Demirci H, Christianson MD. *Orbital and adnexal involvement in sarcoidosis: analysis of clinical features and systemic disease in 30 cases*. Am J Ophthalmol. 2011 Jun; 151 (6): 1074-80.
8. Papadopoulos KI, Hornblad Y, Liljeblad H, et al. *High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis*. Eur J Endocrinol. 1996; 134: 331-6.
9. Heiligenhaus A, Wefelmeyer E, Schrenk M. *Tear-film deficiencies in patients with sarcoidosis; clinical study of 56 patients*. Klin Monbl Augenheilkd. 2002 Jul; 219 (7): 502-6.
10. De Boer JH, Sijssens KM, Smeekens AE, Rothova A. *Keratitis and arthritis in children with sarcoidosis*. Br J Ophthalmol. 2009 Jun; 93 (6): 835, 844.
11. Siracuse-Lee D, Saffra N. *Peripheral ulcerative keratitis in sarcoidosis: a case report*. Cornea. 2006 Jun; 25 (5): 618-20.
12. Pefkianaki M, Androudi S, Praidou A, Sourlas V, Zakyntinos E, Brazitikos P, Gourgoulis K, Daniil Z. *Ocular disease awareness and pattern of ocular manifestation in patients with biopsy-proven lung sarcoidosis*. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2011 Jul 12.
13. Dursun D, Akova YA, Bilezikçi B. *Scleritis associated with sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2004 Jun; 12 (2): 143-8.

- 14.** Babu K, Kini R, Mehta R. *Scleral nodule and bilateral disc edema as a presenting manifestation of systemic sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Jun; 18 (3): 158-61.
- 15.** Pérez-Campagne E, Guex-Crosier Y, Schalenbourg A, Uffer S, Zografos L. *Escleritis nodular posterior gigante compatible con sarcoidosis ocular simulando un melanoma de la coroides*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007 Sep; 82 (9): 563-6.
- 16.** Adán A, Baget M, De Llobet JM, Segura A, Marieges MT, Casaroli-Marano R. *Uveítis como manifestación inicial de sarcoidosis: estudio de 31 pacientes*. Med Clin (Barc). 2004; 122 (19): 748-52.
- 17.** Pila R, Rodríguez M, Holguin V, Viamontes S. *Afectaciones oculares en la sarcoidosis*. Annals d'Oftalmologia. 2003; 11 (2): 96-9.
- 18.** Sorribas M, Campos S. *Diagnóstico etiológico en uveítis*. Vigo: ACGO, 2010; 101.
- 19.** Cowan CL Jr. *Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Dec; 18 (6): 442-51.
- 20.** Jabs DA, Nguyen QD. *Sarcoidosis*. Ryan: Retina. Philadelphia: Saunders, 2009; 1599-607.
- 21.** Francheschetti A, Babel J. *La chorio-rétinie en "taches de bougie", manifestation de la maladie de Besnier-Boeck*. Ophthalmologica. 1949; 118: 701-10.
- 22.** Vrabec T, Augsburger J, Fischer D, Delmont J, Tashayod D, Israel H. *Taches de Bougie*. Ophthalmology. 1995; 11: 1712.
- 23.** Jones N, Mochizuki M. *Sarcoidosis: epidemiology and clinical features*. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Apr; 18 (2): 72-9.
- 24.** Margolis R, Lowder CY. *Sarcoidosis*. Curr Opin Ophthalmol. 2007 Nov; 18 (6): 470-5. Review.
- 25.** Atmaca LS, Atmaca-Sönmez P, Idil A, Kumbasar OO, Celik G. *Ocular involvement in sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2009 Mar-Apr; 17 (2): 91-4.
- 26.** Khanna A, Sidhu U, Bajwa G, Malhotra V. *Pattern of ocular manifestations in patients with sarcoidosis in developing countries*. Acta Ophthalmol Scand. 2007 Sep; 85 (6): 609-12.
- 27.** Kawaguchi T, Hanada A, Horie S, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M. *Evaluation of characteristic ocular signs and systemic investigations in ocular sarcoidosis patients*. Jpn J Ophthalmol. 2007 Mar-Apr; 51 (2): 121-6.

- 28.** Sheu SJ, Chang FP, Wu TT, Chuang CT. *Ocular sarcoidosis in southern Taiwan*. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Jun; 18 (3): 152-7.
- 29.** Birnbaum AD, Huang W, S Sahin, HH Tessler, DA Goldstein. *Ocular sarcoidosis misdiagnosed as primary intraocular lymphoma*. Retina. 2010 Feb; 30 (2): 310-6.
- 30.** Beardsley TL, Brown SV, Sydnor CF, Grimson BS, Klintworth GK. *Eleven cases of sarcoidosis of the optic nerve*. Am J Ophthalmol. 1984; 97: 62-77.
- 31.** Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley JW, et al. *Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management*. QJM. 1999; 92: 103-17.
- 32.** Asensio Sánchez VM, Corral Azor A, Bartolomé Aragón A, De Paz García M. *Sarcoidosis del nervio óptico*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003 Mar; 78 (3): 165-8.
- 33.** Valero S, Díaz B, Saucedo G, Yebra M. *Neurosarcoidosis aislada del nervio óptico*. MedClin (Barc). 2010; 135 (3): 135-42.
- 34.** Jampol L, Woodfin W, McLean E. *Optic nerve sarcoidosis*. Arch Ophthalmol. 1972; 87: 355-60.
- 35.** Jordan DR, Anderson RL, Nerad JA, Patrinely JR, Scrafford DB. *Optic nerve involvement as the initial manifestation of sarcoidosis*. Can J Ophthalmol. 1988 Aug; 23 (5): 232-7.
- 36.** Pelton RW, Lee AG, Orengo-Nania SD, Patrinely JR. *Bilateral optic disk edema caused by sarcoidosis mimicking pseudotumor cerebri*. Am J Ophthalmol. 1999 Feb; 127 (2): 229-30.
- 37.** Romero Gómez J, Martínez García S, Vera Casano A. *Sarcoidosis en la infancia*. Piel. 2003; 18: 306-12.
- 38.** Mesa Álvarez A, Anes González G, Ruiz del Árbol Sánchez P. *Sarcoidosis con afectación pulmonar y sistémica en una niña de 5 años*. Arch Bronconeumol. 2011; 47: 52-3.
- 39.** Gorroño-Echebarría MB. *Uveítis en niños*. An Pediatr Contin. 2004; 2 (5): 313-8.
- 40.** Milman N, Hoffman AL. *Follow-up sarcoidosis in children*. European Respiratory Journal. 2008 Mar; 31 (3): 592-8.
- 41.** Momtchilova M, Pelosse B, Ngoma E, Laroche L. *Branch retinal vein occlusion and sarcoidosis in a child: a case report*. J Fr Ophtalmol. 2011 Apr; 34 (4): 243-7.

- 42.** Choi DE, Birnbaum AD, Oh F, Tessler HH, Goldstein DA. *Pediatric uveitis secondary to probable, presumed, and biopsy-proven sarcoidosis*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2011 May 1; 48 (3): 157-62.
- 43.** Blaise P, Fardeau C, Chapelon C, Bodaghi B, Le Hoang P. *Minor salivary gland biopsy in diagnosing ocular sarcoidosis*. Br J Ophthalmol. 2011 Dec; 95 (12): 1731-4.
- 44.** Wolfensberger TJ, Herbort CP. *Indocyanine green angiographic features in ocular sarcoidosis*. Ophthalmology. 1999 Feb; 106 (2): 285-9.
- 45.** International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). Ocul Immunol Inflamm. 2009 May-Jun; 17 (3): 160-9.
- 46.** Wakefield D, Zierhut M. *Controversy: ocular sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Jan; 18 (1): 5-9.
- 47.** Papadia M, Herbort CP, Mochizuki M. *Diagnosis of ocular sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Dec; 18 (6): 432-41.
- 48.** Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Benítez del Castillo JM. *Actualización en el tratamiento de las uveítis*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 2007.
- 49.** Akpek EK, Ilhan-Sarac O, Green WR. *Topical cyclosporin in the treatment of chronic sarcoidosis of the conjunctiva*. Arch Ophthalmol. 2003 Sep; 121 (9): 1333-5.
- 50.** Chan WM, Lim E, Liu DT, Law RW, Lam DS. *Intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal granuloma in sarcoidosis*. Am J Ophthalmol. 2005 Jun; 139 (6): 1116-8.
- 51.** Myung JS, Aaker GD, Kiss S. *Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant*. Clin Ophthalmol. 2010 Dec 6; 4: 1423-6.
- 52.** Cruz BA, Reis DD, Araujo CA. *Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab*. Rheumatol Int. 2007 Oct; 27 (12): 1181-3.
- 53.** Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. *Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis*. Ophthalmology. 2006 May; 113 (5): 860-4.
- 54.** Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. *Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood*. Br J Ophthalmol. 2007 Mar; 91 (3): 319-24.

- 55.** Clementine RR, Lyman J, Zakem J, Mallepalli J, Lindsey S, Quinet R. *Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis*. J Clin Rheumatol. 2010 Sep; 16 (6): 274-9.
- 56.** Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, Ortego-Centeno N. *Tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for sarcoidosis*. Ther Clin Risk Mang. 2008 December; 4 (6): 1305-13.
- 57.** Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Yamashiro K, Ieki Y, Miura S, Miyahara S, Tamura H, Honda Y. *Pars plana vitrectomy for epiretinal membrane associated with sarcoidosis*. Jpn J Ophthalmol. 2003 Sep-Oct; 47 (5): 479-83.
- 58.** Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Yamashiro K, Miyamoto N, Ieki Y. *Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis*. Ophthalmology. 2001 Jun; 108 (6): 1140-4.
- 59.** Ieki Y, Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyamoto N, Miura S, Honda Y. *Pars plana vitrectomy for vitreous opacity associated with ocular sarcoidosis resistant to medical treatment*. Ocul Immunol Inflamm. 2004 Mar; 12 (1): 35-43.
- 60.** Park DJ, Woog JJ, Pulido JS, Cameron JD. *Minocycline for the treatment of ocular and ocular adnexal sarcoidosis*. Arch Ophthalmol. 2007 May; 125 (5): 705-9.
- 61.** Miyazaki E, Ando M, Fukami T, Nureki S, Eishi Y, Kumamoto T. *Minocycline for the treatment of sarcoidosis: is the mechanism of action immunomodulating or antimicrobial effect?* Clin Rheumatol. 2008 Sep; 27 (9): 1195-7.
- 62.** Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. *Sarcoidosis and uveitis*. Autoimmun Rev. 2014 Aug; 13 (8): 840-9.

Monoprost®

Colirio en solución en envase unidosis Latanoprost 50 microgramos/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Monoprost 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis. **2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost. Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost. Excipientes con efecto conocido: 1 ml del colirio en solución contiene 50 mg de hidroxisteato de macroglícolerol 40 (aceite de ricino polioxihidrogenado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución, en envase unidosis. La solución es ligeramente amarillita y opalescente, pH: 6,5-7,5. **OSMOLALIDAD:** 250-310 mOsmol/kg. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada): La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los ojo(s) afectado(s) una vez al día). El efecto óptimo se obtiene si Monoprost se administra por la noche. La dosificación de Monoprost no debe exceder más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. **Población pediátrica:** No se dispone de datos con Monoprost. **Forma de administración:** Una oftálmica. Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. En el caso de estar utilizando más de un medicamento tóxico oftálmico, dichos medicamentos se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos. Un envase unidosis contiene suficiente cantidad de colirio para tratar ambos ojos. Cada envase es para un solo uso. Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes. La solución contenida en un envase unidosis debe utilizarse para el tratamiento del (de los) ojo(s) afectado(s) inmediatamente tras su apertura. Dado que no se puede mantener la esterilidad tras la apertura del envase unidosis, tras la administración debe eliminarse inmediatamente el líquido sobrante. Los pacientes deben ser instruidos: para evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo o párpados, para utilizar el colirio en solución inmediatamente tras la primera apertura del envase unidosis y a desecharlo tras su uso. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto sobre la seguridad del latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.8). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscila entre un 7% y un 85%, y la incidencia más alta se observaba en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los 7% y un 85%, y la incidencia más alta se observaba en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado solo raramente. El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido. Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofácicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. El latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia. Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el período perioperatorio de la cirugía de cataratas. El latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes. El latanoprost debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su uso en los casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con los análogos de las prostaglandinas. Se han notificado casos de edema macular (ver sección 4.8), principalmente en los pacientes afácicos, en los pacientes pseudofácicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). El latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afácicos, en pacientes pseudofácicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, y en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, el latanoprost puede utilizarse pero con precaución. La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección 4.8. Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, cuyas notificaciones provienen en su mayoría de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, y ha revertido en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost. El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento. Monoprost puede producir reacciones en la piel porque contiene hidroxisteato de macroglícolerol 40 (aceite de ricino polioxihidrogenado). No hay disponibles actualmente estudios de seguridad a largo plazo con este excipiente. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se dispone de datos definitivos de interacción con otros medicamentos. Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No se ha establecido la seguridad de este medicamento en la utilización en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Monoprost no debe administrarse durante el embarazo. **Lactancia:** El latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna, por lo que Monoprost no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida. **Fertilidad:** No se dispone de datos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han efectuado estudios respecto al efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas hasta que esa situación se haya resuelto. **4.8 Reacciones adversas:** La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. Las reacciones adversas se clasifican, según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de que se dispone). **Infecciones e infestaciones:** Frecuencia no conocida: Queratitis herpética. **Trastornos oculares:** Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escorzo, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad) —la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa. Frecuentes: Errosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular. Poco frecuentes: Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis. Raros: Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticas; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, que en algunos casos provoca irritación ocular; hilera accesorio de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis). Frecuencia no conocida: Quiste de iris. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuencia no conocida: Cefalea, mareo. **Trastornos cardíacos:** Muy raros: Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente. Frecuencia no conocida: Palpitaciones. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Raros: Asma; exacerbación de asma y disnea. **Trastornos de la piel y del tejido**

subcutáneo: Poco frecuente: Erupción cutánea. Raros: Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuencia no conocida: Mialgias, artralgias. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy raros: Dolor torácico. **4.9 Sobredosis:** Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de Monoprost. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Monoprost: Un envase unidosis contiene 10 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico, sin inducir síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. La administración intravenosa de latanoprost en monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tóxico siete veces superior a la dosis clínica de Monoprost, no se indujo broncoconstricción. En caso de sobredosis con Monoprost, el tratamiento debe ser sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1 Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico:** PREPARADOS ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS, análogos de prostaglandinas. Código AIC: S01EE01. **Mecanismo de acción:** El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, es un agonista selectivo del receptor prostanoida FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. Los estudios en humanos y en animales indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, aunque se ha observado que en humanos existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida). **Efectos farmacodinámicos:** La reducción de la presión intraocular en humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas. En los ensayos pivoteales se ha demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia. Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar la utilización de latanoprost en combinación. Entre estos ensayos clínicos se han llevado a cabo estudios que indican que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo realizados (1 o 2 semanas) sugieren que el efecto del latanoprost es aditivo cuando se administra en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina). Los ensayos clínicos han mostrado que latanoprost no ejerce un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha encontrado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hematoacuosa. En los estudios en monos las dosis clínicas de latanoprost tuvieron efectos mínimos o nulos sobre la circulación sanguínea intraocular. Sin embargo, durante el tratamiento tóxico se pudo producir una hiperemia conjuntival o episcleral de leve a moderada. La administración crónica de latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos de monos y los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, tal y como se demostró mediante la angiografía fluoresceínica. Durante el tratamiento a corto plazo el latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofácicos humanos. No se ha encontrado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio. **Eficacia clínica y seguridad:** Se evaluó Monoprost en un estudio de tres meses de duración, aleatorizado, enmascarado para el investigador en el que se comparaba Monoprost sin conservantes con el producto de referencia latanoprost 0,05 mg/ml con conservantes en 404 pacientes afectados de hipertensión ocular o glaucoma. La variable de eficacia primaria fue el cambio en la presión ocular entre la línea basal y el día 84. En el día 84, la reducción de la presión intraocular inducida por Monoprost fue de -8,6 mmHg, es decir, un -36%. Fue similar al producto de referencia latanoprost 0,005% con conservantes.

Peor ojo (población cITT)	Monoprost	Producto de referencia
Basal (D0)	n Media ± SD	189 24,1 ± 1,8
D84	n Media ± SD	185 15,4 ± 2,3
Cambio medio (D0 - D84)	n Media ± SD [95% CI] E (SE)	185 -8,6 ± 2,6 [-9,0; -8,3]
Análisis estadístico	[95% CI]	0,417 ± 0,215 [-0,006; 0,840]

Este ensayo de tres meses mostró las siguientes reacciones adversas de Monoprost y el producto latanoprost de referencia, respectivamente: irritación, quemazón, picazón no después de la instilación (al D84, 6,8% para Monoprost y 12,9% para el producto latanoprost de referencia) e hiperemia conjuntival (al D84, 21,4% para Monoprost y 29,1% para el producto latanoprost de referencia). Respecto a las reacciones adversas sistémicas no se observó una mayor diferencia entre los dos grupos de tratamiento. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** El latanoprost (peso molecular de 432,58) es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost se transforma en una molécula biológicamente activa. **Absorción:** El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea. **Distribución:** Los ensayos realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tóxica. Después de la administración tóxica a monos, el latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior solo llegan cantidades mínimas del principio activo. Se midieron los niveles plasmáticos de latanoprost en un estudio piloto de tres meses de duración, cruzado y aleatorizado llevado a cabo con 30 pacientes hipertensos o con glaucoma. A los 30 minutos después de la instilación, casi todos los pacientes tenían valores por debajo del nivel de cuantificación (40 pg/ml). **Biotransformación y eliminación:** En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. La semivida plasmática es de 17 minutos en el hombre. En los estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetanor, ejercen una actividad biológica nula o pequeña, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. Generalmente el latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1.000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa a monos no anestesiados, producen un aumento de la frecuencia respiratoria, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En los estudios en animales no se ha observado que el latanoprost tuviera propiedades sensibilizantes. En los ojos de conejos y de monos no se han detectado efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En los monos, sin embargo, se ha observado que el latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris. El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser una estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, sin que se observen cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente. En los estudios de toxicidad crónica ocular, se ha demostrado que la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost también induce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores al nivel de la dosis clínica. Este efecto no se ha observado en humanos. Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de reversión de la mutación en bacterias, mutación genética en linfoma de ratón y en el ensayo de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios in vitro con linfocitos humanos. Se han observado efectos similares con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina natural, lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos. Los estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis no programada de ADN in vitro/in vivo en ratas fueron negativos e indicaron que el latanoprost no posee potencial mutagénico. Los estudios de carcinogenicidad en ratones y en ratas fueron negativos. En los estudios en animales no se ha encontrado que el latanoprost ejerza un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad con las dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embrioletales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día. La dosis de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) causó una toxicidad embriofetal significativa caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y de abortos, así como por una reducción en el peso fetal. No se ha detectado potencial teratogénico. **Toxicidad ocular:** No se observó ningún efecto tóxico local o sistémico con la administración ocular de Monoprost colirio a animales dos veces al día durante 28 días. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Hidroxisteato de macroglícolerol 40, sorbitol, carbómero 974P, macroglol 4000, edetato de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 2 años en el embalaje exterior. **Tras la primera apertura del sobre:** utilizar los envases unidosis dentro de los 7 días siguientes. **Tras la primera apertura del envase unidosis:** utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25 °C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Cajas que contienen 1, 2, 6 o 18 sobres (polietileno/aluminio/copolímero), que contienen cada una 5 envases unidosis (LDPE) con 0,2 ml solución de colirio en solución. Las presentaciones contienen 5 (1 x 5), 10 (2 x 5), 30 (6 x 5) o 90 (18 x 5) envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LABORATORIOS THEA - 12, RUE LOUIS BLENOT - 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2 (Francia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 76616. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2012. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis. PVP (IVA): 15,61 €.

TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO E HIPERTENSIÓN OCULAR



Potente control de la PIO

Respeto por la superficie ocular

1^{er} latanoprost sin conservantes

Monoprost[®]

Colirio en solución en envase unidosis Latanoprost 50 microgramos/ml

EFICACIA Y TOLERANCIA SE UNEN

Nuevo

**0 %
conservantes**

NO NECESITA NEVERA



LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN

COMPROMETIDOS CON EL GLAUCOMA

NUEVA
FÓRMULA

RETILOT

AHORA CON **RESVERATROL**



INNOVAR ES MIRAR LA DMAE
CON NUEVOS OJOS



1997 • 2014

LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN