

Enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria. Pseudotumor orbitario. Parte 1

Cristina Niño Rueda¹
Néstor Ventura Abreu²
Gabriel Arcos Villegas²
Liseth Salazar-Quiñones³
Pilar Cifuentes Canorea⁴
Eva Vico Ruiz⁵
Ángel Romo López⁶
Juan Antonio Troyano Rivas⁶
Rosario Gómez de Liaño⁷

1. Especialista en Oftalmología,
Doctor en Medicina y Cirugía,
Departamento de Órbita y Oculoplastia,
Hospital Clínico San Carlos de Madrid,
Profesor asociado a la UCM

2. Licenciado en Medicina y Cirugía,
Médico Interno Residente
(4.º año) en Oftalmología,
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

3. Licenciado en Medicina y Cirugía,
Médico Interno Residente
(3.º año) en Oftalmología,
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

4. Especialista en Oftalmología,
Departamento de Órbita y Oculoplastia,
Hospital General de Villalba, Madrid

5. Especialista en Oftalmología,
Doctor en Medicina y Cirugía,
Departamento de Órbita y Oculoplastia,
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

6. Especialista en Oftalmología,
Departamento de Órbita y Oculoplastia,
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

7. Especialista en Oftalmología,
Doctor en Medicina y Cirugía,
Departamento de Motilidad Ocular,
Hospital Clínico San Carlos de Madrid,
Profesor titular de Oftalmología UCM

INNOVACIÓN EN GLAUCOMA

Duokopt®

20 MG/ML DORZOLAMIDA + 5 MG/ML TIMOLOL · COLIRIO EN SOLUCIÓN

**2 MESES DE
TRATAMIENTO**

**0%
CONSERVANTES**

**A UN COSTE
INFERIOR¹**



EASYGRIP®

**Tecnología
patentada
FÁCIL USO**



▶ **Financiado por el
S.N.S.**

1. Nomenclator. Comparación PVP de Duokopt con Cosopt PF y Azarga.

POR UNA GENERACIÓN SIN CONSERVANTES

 **Thea**

Enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria. Pseudotumor orbitario. Parte 1

Índice

Introducción	4
Bibliografía	5
Prevalencia	6
Bibliografía	6
Etiopatogénesis	7
Bibliografía	8
Clasificación	11
Debut/presentación de la EIOI	11
Histopatología	11
Localización	11
Bibliografía	12
Clínica	13
Afectación inflamatoria orbitaria anterior/periescleritis/ esclerotonitis/pseudotumor orbitario inflamatorio anterior	13
Dacrioadenitis	15
Miositis	16
Afectación orbitaria posterior	17
Afectación intracraneal	17
Bibliografía	18
Diagnóstico	22
Pruebas de imagen	22
Tomografía computarizada (TC)	22
Resonancia magnética (RMN)	22
Anatomía patológica	24
Inmunoquímica y presencia de IgG4	25
Diagnóstico molecular	26
Consenso diagnóstico: cuándo y qué pruebas pedir	26
Entonces, ¿cómo ponemos en orden qué pruebas y cuándo debemos hacerlas?	27
Bibliografía	27

Introducción

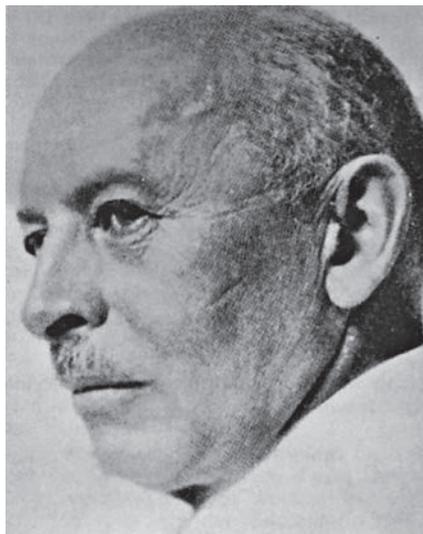
Al abordar el estudio de la órbita, vemos que las principales afectaciones tienen un origen (siguiendo la regla mnemotécnica VEIIN): Vascular, Endocrino, Inflamatorio, Infeccioso o Neoplásico¹.

La enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática (EIOI), previamente denominada “pseudotumor orbitario”, es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la presencia de lesiones orbitarias inflamatorias NO neoplásicas, NO infecciosas, ocupantes de espacio^{1,2}.

Este tipo de lesiones ya fue descrito en 1895 por Panas³, quien empleó el término “pseudoplasma” para referirse a aquellas lesiones con patrón de comportamiento clínico tumoral que o bien regresaron sin tratamiento, o bien en la biopsia/piezas de exenteración demostraron un componente exclusivamente inflamatorio.

En 1905, Arthur Birch-Hirschfeld¹² (1871-1945), oftalmólogo alemán, fue el primero en emplear el término “pseudotumor orbitario” en el texto publicado en la revista *German Ophthalmological Society* con el título “Diagnosis and Pathology of Orbital Tumors”. Allí el autor publicó una serie de 30 casos en los que, además de los dos supuestos contemplados por Panas, incluyó un tercero que recogía los casos de ausencia de masa pero demostración histopatológica de infiltrado inflamatorio difuso benigno. A los tres grupos los incluyó dentro de un nuevo término: “pseudotumor”¹⁴.

Figura 1.
Arthur Birch-Hirschfeld
(1871-1945)



En 1923, Benedict y Knight publicaron “Inflammatory pseudotumor” en una revista Anglo-Americana, donde describieron 6 casos con sospecha de neoplasma, pero durante la cirugía solo detectaron infiltración de tejidos blandos por linfocitos y leucocitos¹².

El término pseudotumor orbitario se reservó para designar una inflamación orbitaria difusa que excluía neoplasia, infección, inflamación sistémica o etiología inmune (Char y Miller 1993)¹³.

A estos casos se fueron añadiendo nuevos supuestos con diferentes manifestaciones clínicas, en muchos casos solapables, de patologías linfoides, neoplásicas, inflamatorias... por lo que el término pseudotumor orbitario fue cayendo en desuso⁵.

Algunos autores comenzaron a estar en desacuerdo con el diagnóstico de pseudotumor orbitario por ser antiguo y carecer de un significado claro, sugiriendo que las inflamaciones orbitarias debían ser, en la medida de lo posible, específicamente categorizadas¹². Por ello se optó por el término “Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática” (EIOI).

Hoy en día, gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas, la definición más precisa de Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática sería la de todo proceso orbitario inflamatorio inespecífico idiopático benigno que se caracterice por presentar un infiltrado linfocitario pleomorfo con fibrosis en grado variable⁶⁻¹⁰. Quedan excluidos de este grupo aquellas entidades locales/sistémicas de inflamación que cursen con compromiso conocido/tipificado orbitario y los tumores.

El compromiso inflamatorio puede abarcar cualquiera de las partes blandas de la órbita, produciéndose miositis, dacrioadenitis, perineuritis, escleritis... dando origen a inflamación orbitaria que cursa con signos claves de edema, eritema, dolor e impotencia funcional.

Para abordar esta patología resulta de importancia capital analizar la presentación y curso (irruptivo/agudo/subagudo/crónico), así como establecer una localización intraorbitaria (afectación grasa/muscular/glandular/anterior/posterior), pudiendo la lesión no respetar los septos y afectar de modo difuso a todos los tejidos, entre los que destacará la inflamación de uno de los componentes orbitarios¹¹.

Bibliografía

1. Albert&Jakobiec's. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia. Elsevier 2008: 2939-60.
2. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica*. 6th ed. Barcelona. Elsevier España 2009: 175.
3. Duke-Elder S. *System of Ophthalmology*. London. Henry Kimpton 1974.
4. Birch-Hirschfeld A. *Zur diagnose und pathologie der orbital tumoren*. Ber Dtch Ophthalmol Ges 1905; 32: 127.
5. Rootman J. *Why "orbital pseudotumour" is no longer a useful concept*. Br J Ophthalmol 1998; 82: 339-40.
6. Coop ME. *Pseudotumour of the orbit: a clinical and pathologic study of 47 cases*. Br J Ophthalmol 1961; 45: 513.

7. Jellinek EH. *The orbital pseudotumour and its differentiation from endocrine exophthalmos*. Brain 1969; 92: 35-68.
8. Blodi FC, Gass JD. *Inflammatory pseudotumor of the orbit*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaringol 1967; 71: 303-23.
9. Chavis RM, Garner A, Wright JE. *Inflammatory orbital pseudotumor. A clinicopathologic study*. Arch Ophthalmol 1978; 96: 1817-22.
10. Henderson JW, et al. *Orbital tumors*. 3rd ed. New York. Raven Press 1994: 1-448.
11. Moreiras JV, Prada MC. *Patología orbitaria*. Barcelona. Edika Med 2000: 155-220.
12. Grove AS, et al. *Orbital Pseudotumor - Historical Origin and Modern Relevance*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2013; 29 (5).
13. Gunalp I, et al. *Idiopathic orbital inflammatory disease*. Acta Ophthalmol Scand 1996; 71: 191-3.

Prevalencia

Hoy en día es difícil establecer la incidencia al incluir, según autores, algunas enfermedades inflamatorias específicas o inespecíficas dentro del término EIOI.

Es la tercera patología orbitaria más común a continuación de la enfermedad de Graves y enfermedades linfoproliferativas, y acontece entre el 5-8% de todas las masas orbitarias, con rango de edad de presentación tan amplio como de 5 a 75 años y sin diferencias raciales ni entre sexos^{1,2,4}.

Suele ser unilateral, aunque en niños la presentación bilateral es más frecuente que en adultos y abarca hasta el 16% de los tumores infantiles orbitarios³.

Bibliografía

1. Weber AL, Romo LV, Sabates NR. *Pseudotumor of the orbit: clinical, pathologic, and radiologic evaluation*. Radiol Clin North Am 1999; 37: 151-68, xi.
2. Heersink B, Rodrigues MR, Flanagan JC. *Inflammatory pseudotumor of the orbit*. Ann Ophthalmol 1977; 9: 17-29.
3. Weber AL, Jakobiec FA, Sabates NR. *Pseudotumor of the orbit*. Neuroimaging Clin N Am 1996; 6 (1): 73-92.
4. Moreiras JV, Prada MC. *Patología orbitaria*. Barcelona. Edika Med 2000: 155-220.

Etiopatogénesis

La causa de la Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática, tal y como queda expresado en su nombre, es desconocida.

Muchos estudios y series de casos han puesto de manifiesto posibles factores etiológicos, incluyendo enfermedades autoinmunes¹ y fármacos, como los bifosfonatos², Litio³ y quimioterápicos⁴. Derivados ergotamínicos^{5,6}, asbestos⁷ y predisposición genética⁸ han sido factores que se han barajado como factores de riesgo para la fibrosis peritoneal, enfermedad sistémica con muchas similitudes con la EIOI.

Bijlsma¹³ realizó en 2006 un estudio de casos-controles en los Países Bajos con pacientes que presentaban su primer episodio de inflamación orbitaria. Como criterios de inclusión, los pacientes debían presentar una inflamación orbitaria resistente a tratamiento antibiótico pero sí respondedora a corticoides, con una biopsia que manifestase tejido inflamatorio inespecífico, ausencia de causa local o sistémica que justificase dicha inflamación (descartándose tumores y enfermedades conocidas que cursaran con afectación orbitaria) y ser mayor de 18 años de edad. Los controles fueron pacientes que acudían al hospital para tratamiento exclusivamente de desprendimiento de retina de origen regmatógeno, para asegurar el cumplimiento de las visitas respecto a pacientes completamente sanos. Se realizaron cuestionarios a todos los 103 pacientes y 400 controles para determinar posibles factores de riesgo para padecer EIOI. Se obtuvo una relación significativa entre EIOI y:

- sexo femenino (los estrógenos muestran relación con el sistema inmune, mientras que la progesterona y los andrógenos disminuyen la activación inmunológica)^{10,11}
- edad joven
- nivel socioeconómico bajo
- índice de masa corporal alto (la obesidad se relaciona con procesos que cursan con inflamación crónica a través de la leptina producida por el tejido adiposo, liberadora de citocinas IL-1 e IL-6, mediadoras de la inflamación)⁹
- tratamiento con bifosfonatos
- edad joven en la concepción del primer hijo
- presencia de alguna enfermedad inmunológica preexistente que no explicase *per se* la inflamación orbitaria (ya descrita esta asociación por Mombaerts y Koornneef)¹².

Se aclara, por parte del autor, que el estudio caso-control es de valor limitado, puesto que puede describir asociación, pero no inferencia causal.

El análisis anatomopatológico de las lesiones suele mostrar un infiltrado inflamatorio celular pleomórfico con fibrosis reactiva en grado variable (polimorfo, hipocelular, difuso y multifocal, compuesto por linfocitos maduros, células plasmáticas, macrófagos y polimorfonucleares).

Algunos autores consideran la hiperplasia linfoide una variante del pseudotumor/EIOI^{14,15}. Sin embargo, por la epidemiología, clínica y anatomía patológica (infiltrado monomorfo hiper celular, unifocal, con poco estroma), se considera hoy en día una neoplasia linfoide^{16,17}. De hecho, tanto la hiperplasia linfoide como la hiperplasia linfomatosa son indiferenciables clínico-patológicamente y conllevan un riesgo (35% de incidencia) de desarrollo de un linfoma sistémico. Por esta razón se excluye hoy en día la hiperplasia linfoide reactiva (“pseudolinfoma”) del grupo de patologías que comporta el pseudotumor orbitario¹⁸⁻²¹.

Existen variaciones histológicas en la EIOI que pueden ser considerados como “subtipos”:

- La presencia de infiltrados con eosinófilos es más frecuentemente en niños, indicando una mayor progresión hacia la fibrosis.
- En ocasiones se demuestra infiltración granulomatosa que hace difícil el diagnóstico diferencial con la sarcoidosis (granulomas no caseificantes de células gigantes); si la enfermedad compromete sólo a la órbita, sin afectación sistémica, se considera un subtipo de pseudotumor inflamatorio²⁴.
- Algunas pocas muestras presentan áreas de vasculitis de predominio arteriolar, similar a una vasculitis por hipersensibilidad.
- Desmoplasia (producción excesiva de tejido conectivo, pobre en células y rico en fibras de colágeno por activación excesiva de los fibroblastos):
 - Condiciona mayor evolución hacia la fibrosis con afectación muscular, glandular y grasa, abocando en ocasiones en una “órbita congelada”.
 - Algunos subtipos son directamente fibrosantes, sin fase inflamatoria previa^{25,26}, cursando con una anatomopatología con más similitudes con una fibrosis retroperitoneal que con un pseudotumor típico^{27,28}.
 - Recientemente se han descrito casos desde 2001 de fibrosis sistémica, multiorgánica, donde los tejidos afectados presentaban un infiltrado inflamatorio con niveles significativos de IgG4³⁰ tanto en el propio tejido como, en algunos casos, también en sangre circulante. Si bien todavía no se conoce la relación causal entre la infiltración IgG4+ y la EIOI, sí se ha descrito que en dichos casos el paciente tiene más riesgo de poder padecer otras enfermedades sistémicas esclerosantes (fibrosis retroperitoneal, mediastínica...) y linfoma, por lo que la infiltración IgG4 tiene valor pronóstico.

Como posible causa se han barajado muchas hipótesis (origen inflamatorio, infeccioso, autoinmune...) sin todavía tener una respuesta clara. Han sido descritos anticuerpos contra antígenos de los músculos extraoculares²⁹. Probablemente se trate de una respuesta multifactorial que precipita una reacción de cicatrización aberrante^{22,23}.

Bibliografía

1. Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. *What is orbitalpseudotumor?* Surv Ophthalmol 1996; 41: 66-78.
2. Subramanian PS, Kerrison JB, Calvert PC, Miller NR. *Orbital inflammatory disease after pamidronate treatment for metastatic prostate cancer.* Arch Ophthalmol 2003; 121: 1335-6.
3. Dick AD, Atta H, Forrester JV. *Lithium-induced orbitopathy.* Arch Ophthalmol 1992; 110: 452-3.
4. Fortin D, Salame JA, Desjardins A, Benko A. *Technical modification in the intracarotid chemotherapy and osmotic blood-brain barrier disruption procedure to prevent the relapse of carboplatin-induced orbital pseudotumor.* AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 830-4.
5. Mitchinson MJ. *Methysergide and retroperitoneal fibrosis.* Lancet 1987; 1: 870.
6. Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, Dick DJ. *Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 79-81.
7. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. *Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis.* Lancet 2004; 363: 1422-6.
8. Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al. *Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin.* Arthritis Rheum 2006; 55: 126-30.
9. Bouloumie A, Curat CA, Sengenès C, et al. *Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8: 347-54.
10. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. *Estrogens and autoimmune diseases.* Ann N Y Acad Sci 2006; 1089: 538-47.
11. Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, et al. *Sex hormones and rheumatoid arthritis.* Autoimmun Rev 2002; 1: 284-9.
12. Mombaerts I, Koornneef L. *Current status in the treatment of orbital myositis.* Ophthalmology 1997; 104: 402-8.
13. Bjilmsa WR. *Doctoral Thesis: Progress in etiology, diagnosis, and treatment of idiopathic orbital inflammatory diseases.* Universiteit Utrecht. Nov 2011.
14. Coop ME. *Pseudotumour of the orbit: a clinical and pathologic study of 47 cases.* Br J Ophthalmol 1961; 45: 513.
15. Jellinek EH. *The orbital pseudotumour and its differentiation from endocrine exophthalmos.* Brain 1969; 92: 35-68.
16. Henderson JW, et al. *Orbital tumors.* 3rd ed. New York. Raven Press 1994: 1-448.
17. Jakobiec FA. *Lymphoid tumors.* In: Spencer WH. *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook.* 4th ed. Philadelphia. WB Saunders 1996: 2686-719.

- 18.** Jacobiec FA, Knowles DM. *An overview of ocular anexal lymphoid tumors.* Trans Am Ophthalmol Soc 1989; 87: 420-42; discussion: 442-4.
- 19.** Knowles DM, et al. *Lymphoid Hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular anexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987.* Hum Pathol 1990; 21: 959-73.
- 20.** Mauriello JA Jr, Flanagan JC. *Pseudotumor and Lymphoid tumor: distinct clinicopathologic entities.* Surv Ophthalmol 1989; 34: 142-8.
- 21.** Loeffler M, Hornblass A. *Lymphoid proliferative disorders of the orbit.* Ophthalmol Clin North Am 1991; 4: 125.
- 22.** Jakobiec FA. *Non-Infectious Orbital Inflammations.* In: Spencer WH. *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook.* 4th ed. Philadelphia. WB Saunders; 1996: 2822-43.
- 23.** Mombaerts I, et al. *What is Orbital Pseudotumor?* Surv Ophthalmol 1996; 41: 66-78.
- 24.** Mombaerts I, et al. *Idiopathic granulomatous orbital inflammation.* Ophthalmology 1996; 103: 2135-41.
- 25.** Kennerdell JS. *The management of sclerosing non-specific orbital inflammation.* Ophthalmic Surg 1991; 22: 512-8.
- 26.** Fuji H, et al. *Orbital Pseudotumor: histopathological classification and treatment.* Ophthalmologica 1985; 190: 230-42.
- 27.** Weissler MC, Miller E, Fortuna MA. *Sclerosing orbital pseudotumor: a unique clinicopathologic entity.* Ann Otol Rhinol Laringol 1989; 98 (7 Pt 1): 496-501.
- 28.** Rootman J, et al. *Idiopathic Sclerosing Inflammation of the Orbit. A distinct clinicopathologic entity.* Ophthalmology 1994; 101: 570-84.
- 29.** Atabay C, et al. *Serum antibodies reactive with the eye muscle membrane antigens are detected in patients with nonspecific orbital inflammation.* Ophthalmology 1995; 102: 145-53.
- 30.** Andrew N, et al. *IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review.* Acta Ophthalmol 2013; 91: 694-700.

Clasificación

Tras revisar la literatura, encontramos que la clasificación de la EIOI es compleja, pero con valor diagnóstico en función de varios criterios, como son:

Debut/presentación de la EIOI

- **Aguda:** cursa en horas/días
- **Subaguda:** cursa en semanas
- **Crónica:** cursa en meses/años

Histopatología⁶⁻¹²

- **Clásica:** infiltrado inflamatorio crónico con linfocitos pequeños, maduros, bien diferenciados, entremezclados con células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos; ocasionalmente aparecen también histiocitos y macrófagos.
- **Granulomatosa:** respuesta celular a base principalmente de infiltración histiocítica y células gigantes multinucleadas, en ocasiones conformando granulomas estructurados no caseificantes.
- **Esclerosante:** el tejido conectivo intersticial es desproporcionadamente grande y el infiltrado inflamatorio es paucicelular. Se presenta con fibrosis (ovillos de colágeno inmaduro con uniones laxas y múltiples fibroblastos).
- **Inespecífica:** no se puede incluir en ningún otro apartado.

Localización^{1,2-7,13-16}

- **Difusa:** masa orbitaria mal delimitada que desdibuja las estructuras orbitarias, de extensión variable, de posible extensión a partir del ápex orbitario hacia el margen posterior del globo, o adaptándose en su avance a los planos fasciales, el globo o los huesos orbitarios. De curso insidioso.
- **Apical:** con afectación clínica importante desde el debut por hacinamiento del ápex y compromiso principalmente de:
 - **Músculos extraoculares:** engrosamiento relativamente difuso de uno o varios músculos extraoculares (con o sin afectación de los tendones de dichos músculos), con discreta extensión del proceso inflamatorio a la grasa inmediatamente circundante, de modo que el perfil del músculo queda discretamente “difuminado”.
 - **Nervio óptico:** engrosamiento y realce de las tunicas del NO, sin compromiso de las fibras nerviosas y posible extensión a la grasa contigua.
- **Glándula lagrimal:** aumento difuso, globular de la glándula lagrimal con respeto de la forma de la glándula, que puede acompañarse de inflamación del tejido adyacente a la glándula, difuminando su contorno.
- **Esclera:** engrosamiento de la túnica úveo-escleral, que puede acompañarse de edema en el espacio de Tenon. Incluye periescleritis y escleritenonitis.
- **Inespecífica:** no cumple criterios de ningún otro apartado.

Combinando estos criterios, se obtiene una clasificación reproducible, accesible, plausible y completa¹⁷.

Bibliografía

1. Yuen SJ, Rubin PA. *Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome*. Arch Ophthalmol 2003; 121: 491-9.
2. Nugent RA, Rootman J, Robertson WD, et al. *Acute orbital pseudotumors: classification and CT features*. AJR Am J Roentgenol 1981; 137: 957-62.
3. Rootman J, Nugent R. *The classification and management of acute orbital pseudotumors*. Ophthalmology 1982; 89: 1040-8.
4. Sekhar GC, Mandal AK, Vyas P. *Non specific orbital inflammatory diseases*. Doc Ophthalmol 1993; 84: 155-70.
5. Gunalp I, Gunduz K, Yazar Z. *Idiopathic orbital inflammatory disease*. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 191-3.
6. Heersink B, Rodrigues MR, Flanagan JC. *Inflammatory pseudotumor of the orbit*. Ann Ophthalmol 1977; 9: 17-9.
7. Yan J, Qiu H, Wu Z, Li Y. *Idiopathic orbital inflammatory pseudotumor in Chinese children*. Orbit 2006; 25: 1-4.
8. Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. *What is orbital pseudotumor?* Surv Ophthalmol 1996; 41: 66-78.
9. Constantinidis J, Zenk J, Steinhart H, et al. *Diagnosis and therapy of pseudotumors of the orbits*. HNO 2000; 48: 665-70.
10. Blodi FC, Gas JD. *Inflammatory pseudotumour of the orbit*. Br J Ophthalmol 1968; 52: 79-93.
11. Swamy BN, McCluskey P, Nemet A, et al. *Idiopathic orbital inflammatory syndrome: clinical features and treatment outcomes*. Br J Ophthalmol 2007; 91: 1667-70.
12. Fujii H, Fujisada H, Kondo T, et al. *Orbital pseudotumor: histopathological classification and treatment*. Ophthalmologica 1985; 190: 230-42.
13. Hara Y, Ohnishi Y. *Orbital inflammatory pseudotumor: clinicopathologic study of 22 cases*. Jpn J Ophthalmol 1983; 27: 80-9.
14. George JL, Algan M, Lesure P. *Oculomotor disturbances due to idiopathic inflammatory orbital pseudotumor*. Orbit 1989; 8: 117-22.
15. Kennerdell JS, Dresner SC. *The nonspecific orbital inflammatory syndromes*. Surv Ophthalmol 1984; 29: 93-103.
16. Scott IU, Siatkowski RM. *Idiopathic orbital myositis*. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 504-12.
17. Bijlsma WR. *Doctoral Thesis: Progress in etiology, diagnosis, and treatment of idiopathic orbital inflammatory diseases*. Universiteit Utrecht. Nov 2011.

Clínica

Las manifestaciones clínicas son directamente proporcionales al grado de respuesta inflamatoria y están en relación con la localización y el tejido afectado. La presentación puede ser⁵¹:

EIOI AGUDA	EIOI SUBAGUDA	EIOI CRÓNICA
Evolución en días	Evolución en semanas	Evolución en meses/años
Exoftalmos	Menos florido:	Exoftalmos
Oftalmoplejia	Dolor difuso	Desplazamiento
Neuropatía con disminución de AV	Miositis variable	
Dolor intenso (más con movimientos oculares)	Infrecuente y moderada pérdida de AV	
En niños se acompaña de febrícula, frecuente presentación explosiva (dco dif con rabdomiosarcoma –más insidioso– o con infiltración leucémica –poco dolorosa–) y eosinofilia.		

La afectación unilateral es la norma en los adultos, mientras que en algunos pacientes, especialmente en niños, puede ser bilateral.

El curso suele ser agudo (evolución en horas o días), manifestando el paciente edema palpebral, dolor y eritema palpebral, que puede evolucionar a proptosis, oftalmoplejia (diplopía, ptosis) y disminución de AV en sus diferentes grados y combinaciones, cursando con remisión espontánea sin secuelas, con episodios intermitentes y prolongados de actividad sin remisión eventual, o como una inflamación prolongada con fibrosis progresiva, dando origen a una “órbita congelada” con presentación de la tríada clínica completa en grado severo.

El curso es más frecuentemente monofásico (no así en niños); puede ser recurrente, con nuevos episodios que aparecen incluso hasta 10 años más tarde^{2,6,9}.

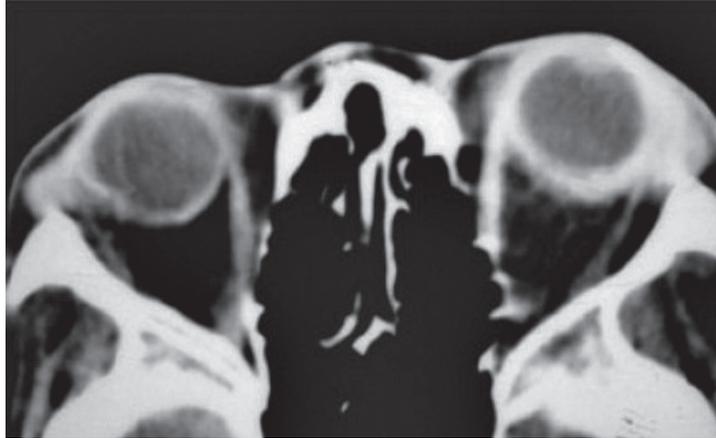
El ataque contra los diferentes tejidos diana determinan la variabilidad en la clínica: localizada en la órbita anterior, órbita posterior, músculos extraoculares, nervio óptico, glándula lagrimal... La afectación simultánea orbitaria y sinusal es una entidad infrecuente diferente.

Afectación orbitaria anterior/periescleritis/esclerotenonitis/pseudotumor orbitario inflamatorio anterior

Se trata del modo de afectación más frecuente. Encontramos:

- **Dolor:** frecuentemente agudo, puede llegar a ser transfixiante; si se afecta la esclera posterior, el dolor irradia hacia sien y área temporal⁴, y en ocasiones es necesario hacer un diagnóstico diferencial con el clúster¹⁶. Dolorosa también es la retropulsión, que no suele mostrar resistencia. Se puede acompañar de malestar general, pero afebril y sin compromiso sistémico.

Figura 2.
Aumento de señal a nivel glandular OI > OD, afectación esclerotenoniana y proptosis del OI



- **Edema y eritema palpebral:** mayor afectación de los párpados superiores. Ausencia de induración y adenopatía. El edema puede originar una ptosis mecánica.
- **Hiperemia y quemosis:** cuando se dan estos signos, se suelen acompañar de uveítis (especialmente en edad infantil⁶) pudiendo ser origen de glaucomas por obstrucción trabecular²⁰⁻²²; con menor frecuencia acompañan la iridociclitis, pars planitis y uveítis posterior^{14,15,17}.
- **Discreta proptosis**
- **Oftalmoparesias dolorosas:** la escleritis suele acompañarse de cierto grado de miositis al afectarse las inserciones musculares, pudiendo ocasionar diplopía y disminución de AV.
- **Perineuritis:** en casos de escleritis posterior, que pueden evolucionar hacia papilitis, OVR, OAR.

En el estudio de fondo de ojo se puede encontrar¹⁵:

- DC focal/anular y, en caso de rotura del diafragma iridocorneal, posible glaucoma de ángulo cerrado¹⁹
- Estrías coroideas
- DR exudativo
- EMQ
- Osteomas coroideos¹⁸

TAC

- Infiltrado con aspecto “rasgado” en áreas blandas de la órbita anterior que rodea al globo
- Aumento de espesor y realce de la esclera²³ (puede existir realce acompañante de MOES, glándula y NO)^{3,13}
- Remodelamiento óseo²³ por hiperostosis/esclerosis por osteítis crónica²⁵

RMN

Aumento de señal en los tejidos orbitarios anteriores y periorbitarios con hipo/iso-señal en T1 e hiperseñal en T2 respecto a los músculos en función del edema (hiperintenso).

ECO-B

- DR
- DC
- Aumento de la túnica esclerouveal¹⁵ en la afectación escleral posterior
- Efusión en:
 - Esclerostenitis con ensanchamiento del espacio virtual entre epiesclera y Tenon²⁶
 - Unión neuro-ocular entre perineuro y espacio subtenoniano (signo de la T)

AGF

Relleno parcheado en fase precoz, que deja una tinción punteada por escape y acúmulo de contraste en el espacio subretiniano en fase tardía. Puede también ayudar a mostrar casos que cursan con edema macular¹⁵.

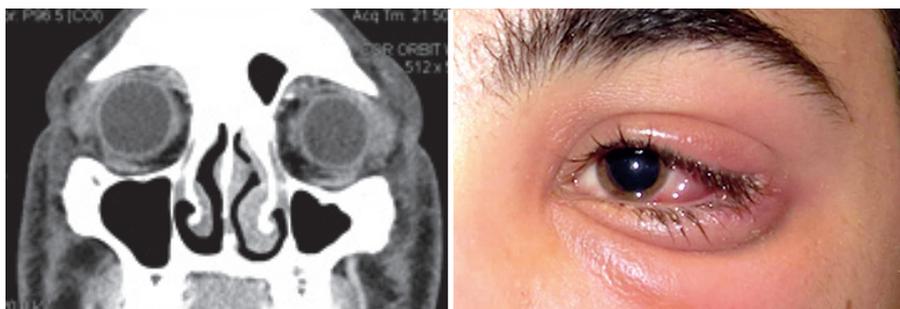
Dacrioadenitis

Aguda

- Dolor en el cuadrante superoexterno de la órbita
- Párpado superior con forma de “S itálica” por el edema y eritema palpebral mayor en el tercio externo

Figura 3.

Aumento de tamaño de la glándula lagrimal. Edema palpebral con ptosis del párpado superior mayor en tercio lateral (“en S itálica”), sugestiva de afectación de la glándula lagrimal



- Ausencia de induración que sugiera celulitis, aunque la glándula se hace palpable (marcadamente visible el lóbulo palpebral en el lateral del fórnix superior) y dolorosa
- Puede acompañarse de quemosis e inyección lateral
- En casos severos puede afectar a las inserciones de los músculos rectos superior y lateral, con oftalmoparesia dolorosa y diplopía
- Ausencia de proptosis
- Ausencia de pérdida visual

Crónica

- Masa dolorosa de instauración insidiosa a nivel de la fosa lagrimal
- TAC: aumento de tamaño de la glándula, ausencia de erosión ósea
- ECO-B: aumento de tamaño homogéneo glandular^{3,13}

Miositis

Pueden verse afectados uno/varios músculos de una/ambas órbitas y cursar de forma episódica aislada/múltiples episodios.

Figura 4.
Aumento de grosor del
músculo recto interno del OI



- Diplopía: por la restricción de los movimientos con ducciones forzadas positivas
- Dolor
- Inyección conjuntival o quemosis en el área de inserción tendinosa
- Proptosis por el efecto masa de la inflamación, siendo ocasional la retracción del globo al dirigir el paciente la mirada hacia el lado opuesto²⁷ del músculo inflamado
- Resistencia a la retropulsión
- Trocleítis
- Ptosis
- Pueden asociarse con escasa frecuencia:
 - Retracción palpebral²⁸
 - Hemorragia orbitaria o equimosis³⁴
- Han sido descritas patologías precedentes²⁹⁻³³, que frecuentemente se asocian a miositis, tales como:
 - Infección de vías respiratorias altas
 - Sinusitis
 - Asma
 - Rinitis alérgica
 - Enfermedad del suero
 - Vacuna de la gripe
 - Herpes zóster oftálmico
 - Y menos frecuentemente, enfermedades malignas y endocarditis de células gigantes
- TAC: muestra un aumento de tamaño del vientre y tendón muscular, con una imagen de inflamación que se extiende levemente a tejidos circundantes; los músculos más frecuentemente implicados son el recto medial y el recto superior.

Afectación orbitaria posterior

En la afectación orbitaria posterior, la clínica simula un “síndrome de ápex orbitario” con neuropatía óptica y oftalmoplejía, siendo menos frecuentes en esta localización de la inflamación el dolor, la proptosis y los signos externos¹³.

Figura 5.
Hiperseñal a nivel intracóni-
co-apical en órbita derecha



Neuropatía óptica por inflamación del perineuro, que ejerce compresión nerviosa por efecto masa y da lugar a:

- Pérdida de AV
- Discromatopsia
- Alteración campimétrica
- DPAR
- Edema del NO
- Posible defecto eferente si se afecta el ganglio ciliar¹²

TAC: aumento de realce y tamaño de las túnicas del NO con diversos grados de infiltración de la grasa orbitaria, tejido conectivo y músculos a nivel del ápex³⁵⁻³⁷.

Afectación intracraneal

Existe literatura que recoge afectación intracraneal, con complicaciones a nivel de pares craneales, hipopituitarismo, accidentes isquémicos transitorios y una mayor incidencia de linfoma del SNC³⁹⁻⁴⁴.

En menor grado se presenta con curso subagudo-crónico, siendo en este caso más frecuente el subtipo desmoplásico, con mayor fibrosis que inflamación, con afectación preferentemente muscular, dando origen a efecto masa, así como a limitación por fibrosis de los movimientos oculares.

Otro modo de presentación es la enfermedad inflamatoria crónica esclerosante. Se duda acerca de si es consecuencia de una afectación crónica recurrente o si en sí misma constituye una entidad clínico-patológica independiente^{1,2,5,10,11,38,39}.

En la mayoría de los casos, las lesiones esclerosantes presentan predilección por afectación de la órbita posterior, siendo raras las ocasiones en que se presenta como una masa densa anterior. Así pues, la clínica comprende:

- Disminución de AV
- Diplopía, tanto por compromiso muscular como fibrosis del tejido blando orbitario, que da lugar a una miopatía restrictiva
- Proptosis por efecto masa a nivel del ápex, que puede originar a su vez
- Neuropatía óptica compresiva o congestiva por disminución del drenaje venoso
- Dolor variable
- Puede asociarse a fibroesclerosis multifocal sistémica, patología que cursa con fibrosis retroperitoneal, mediastínica, colangitis esclerosante, tiroiditis esclerosante de Riedel, paquimeningitis... siendo en este caso bilateral la afectación orbitaria⁴⁵⁻⁴⁹. En muchos de estos casos existe un aumento de expresividad para IgG4 tanto en el tejido implicado como en sangre periférica.

Mención especial merece la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática infantil, afectación poco frecuente (sólo un 6-16% de todos los casos de EIOI se dan en población de 0-20 años), de presentación bilateral episódica recurrente. Se descarta para el diagnóstico que el paciente tenga afectación previa de base sistémica. Suele asociarse a uveítis anterior, así como iritis, incluso edema del NO, siendo un proceso que cursa con alta morbilidad⁶ por la temprana edad del paciente y las recurrencias. Puede darse tras una infección de vías respiratorias altas, siendo una entidad diferente a la sinusitis paranasal y frecuentemente mal diagnosticada como una celulitis orbitaria⁵⁰. Cursa con eosinofilia en sangre periférica hasta en el 30% de los casos, así como infiltración eosinofílica en las piezas de biopsia^{7,8}.

Bibliografía

1. Birch-Hirschfeld A. *Zur diagnose und pathologie der orbital tumoren*. Ber Dtch Ophthalmol Ges 1905; 32: 127.
2. Henderson JW, et al. *Orbital tumors*. 3rd ed. New York. Raven Press 1994: 1-448.
3. Kennerdell JS, Dresner SC. *The nonspecific orbital inflammatory syndromes*. Surv Ophthalmol 1984; 29: 93-103.
4. Jacobiec FA. *Non-infectious orbital inflammations*. In: Spencer WH, ed. *Ophthalmic pathology: an atlas and textbook*. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders 1996: 2822-43.
5. Mombaerts I, et al. *What is orbital pseudotumor?* Surv Ophthalmol 1996; 41: 66-78.

6. Mottow LS, Jacobiec FA. *Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in childhood. I. Clinical Characteristics.* Arch Ophthalmol 1978; 96: 1410-7.
7. Mottow-Lippa L, Jacobiec FA, Smith M. *Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in childhood. II. Results of diagnostic tests and biopsies.* Ophthalmology 1981; 88: 565-74.
8. Noguchi H, et al. *Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in orbital pseudotumor.* Ophthalmology 1991; 98: 928-32.
9. Rootman J, Robertson W, Lapointe JS. *inflammatory diseases.* In: Rootman J, ed. *Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach.* Philadelphia. JB Lippincott 1988: 159-79.
10. Kennerdel JS. *The management of sclerosing nonspecific orbital inflammation.* Ophthalmic Surg 1991; 22: 512-8.
11. Rootman J, et al. *Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit. A distinct clinicopathologic entity.* Ophthalmology 1994; 101: 570-84.
12. Braig RF, Romanchuk KG. *Recurrence of orbital pseudotumor after 10 years.* Can J Ophthalmol 1988; 23: 187-9.
13. Rootman J, Nugent R. *The classification and management of acute orbital pseudotumors.* Ophthalmology 1982; 89: 1040-8.
14. Bertelsen TI. *Acute sclerotenonitis and ocular myositis complicated by papillitis, retinal detachment and glaucoma.* Acta Ophthalmol (Copenh) 1960; 38: 136-52.
15. Benson WE. *Posterior scleritis.* Surv Ophthalmol 1988; 32: 297-316.
16. Rubin PA, Chen VN, Acquadro MA. *Cluster headache presenting with orbital inflammation.* Ophthalmic Surg Lasers 1996; 27: 143-6.
17. Allen JD, France TD. *Pseudotumor of the orbit and peripheral uveitis.* J Pediatr Ophthalmol 1977; 14: 33-4.
18. Katz RS, Gass JD. *Multiple choroidal osteomas developing in association with recurrent orbital inflammatory pseudotumor.* Arch Ophthalmol 1983; 101: 1724-7.
19. Bernardino CR, et al. *Angle-closure glaucoma in association with orbital pseudotumor.* Ophthalmology 2001; 108: 1603-6.
20. Gass JD. *Retinal detachment and narrow angle glaucoma secondary to inflammatory pseudotumor of the uveal tract.* Am J Ophthalmol 1967; 64 (Suppl): 612-21.
21. Kurtz S, et al. *Orbital pseudotumor presenting as acute glaucoma with choroidal and retinal detachment.* Ger J Ophthalmol 1993; 2: 61-2.
22. Wilhelmus KR, Grierson I, Watson PG. *Histopathologic and clinical associations of scleritis and glaucoma.* Am J Ophthalmol 1981; 91: 697-705.
23. Chaques VJ, et al. *Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of posterior scleritis.* Ann Ophthalmol 1993; 25: 89-94.

24. Flanders AE, et al. *CT characteristics of orbital pseudotumors and other orbital inflammatory processes.* J Comput Assis Tomogr 1989; 13: 40-7.
25. Quaghebeur G, et al. *The incidence and relevance of bone sclerosis in orbital pseudotumour.* Clin Radiol 1996; 51: 123-6.
26. Kenney AH, Hafner JN. *Ultrasonic evidence of inflammatory thickening and fluid collection within the retrobulbar fascia: the T sign.* Ann Ophthalmol 1977; 9: 1557-63.
27. Moorman CM, Elston JS. *Acute orbital myositis.* Eye 1995; 9 (pt 1): 96-101.
28. Mannor GE, et al. *Outcome of orbital myositis. Clinical features associated with recurrence.* Ophthalmology 1997; 104: 409-13; discussion: 414.
29. Ludwig I, Tomsak RL. *Acute recurrent orbital myositis.* J Clin Neuroophthalmol 1983; 3: 41-7.
30. Purcell JJ Jr, Taulbee WA. *Orbital myositis after upper respiratory tract infection.* Arch Ophthalmol 1981; 99: 437-8.
31. Slavin ML, Glaser JS. *Idiopathic orbital myositis: report of six cases.* Arch Ophthalmol 1982; 100: 1261-5.
32. Thuraijan G, et al. *Poliarthropathy, orbital myositis and posterior scleritis: an unusual adverse reaction to influenza vaccine.* Br J Ophthalmol 1997; 36: 120-3.
33. Kawasaki A, Bourat FX. *An unusual presentation of herpes zoster ophthalmicus: orbital myositis preceding vesicular eruption.* Am J Ophthalmol 2003; 136: 574-5.
34. Reifler DM, Leder D, Rexford T. *Orbital hemorrhage and eyelid ecchymosis in acute orbital myositis.* Am J Ophthalmol 1989; 107: 111-3.
35. Curtin HD. *Pseudotumor.* Radiol Clin North Am 1987; 25: 583-99.
36. Trokel SL, Hilal SK. *Submillimeter resolution CT scanning of orbital diseases.* Ophthalmology 1980; 87: 412-7.
37. Nugent RA, et al. *Acute orbital pseudotumors: classification and CT features.* AJR Am J Roentgenol 1981; 137: 957-62.
38. Cervellini P, et al. *Sclerosing orbital pseudotumor.* Ophthalmologica 1986; 193 (1-2): 39-44.
39. Abramovitz JN, et al. *Sclerosing orbital pseudotumor.* Neurosurgery 1983; 12: 463-8.
40. Edwards MK, et al. *Invasive orbital pseudotumor - CT demonstration of extension beyond orbit.* Neuroradiology 1982; 23: 215-7.
41. Mahr MA, Salomao DR, Garrity JA. *Inflammatory orbital pseudotumor with extension beyond the orbit.* Am J Ophthalmol 2004; 138: 396-400.
42. Olmos PR, et al. *Fibrosing pseudotumor of the sella and parasellar area, producing hypopituitarism and multiple cranial nerve palsies.* Neurosurgery 1993; 32: 1015-21; discussion: 1021.

- 43.** Bourrat FX, et al. *Idiopathic orbital inflammation (orbital inflammatory pseudotumour): an unusual cause of transient ischaemic attack*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 88-90.
- 44.** Hudson HL, et al. *Pseudotumor associated with CNS lymphoma*. J Neuroophthalmol 1996; 16: 208-11.
- 45.** Comings DE, et al. *Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing colangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease*. Ann Intern Med 1967; 66: 884-92.
- 46.** Richards AB, et al. *Pseudotumor of the orbit and retroperitoneal fibrosis. A form of multifocal fibrosclerosis*. Arch Ophthalmol 1980; 98: 1617-20.
- 47.** Aylward GW, et al. *Orbital involvement in multifocal fibrosclerosis*. Br J Ophthalmol 1995; 79: 246-9.
- 48.** Schonder AA, et al. *Bilateral recurrent orbital inflammation associated with retroperitoneal fibrosclerosis*. Br J Ophthalmol 1985; 69: 783-7.
- 49.** Levine MR, et al. *Multifocal fibrosclerosis. Report of a case of bilateral idiopathic sclerosing pseudotumor and retroperitoneal fibrosis*. Arch Ophthalmol 1993; 111: 841-3.
- 50.** Berger JW, Rubin PA, Jakobiec FA. *Pediatric orbital pseudotumor: case report and review of the literature*. Int Ophthalmol Clin 1996; 36: 161-77.
- 51.** Moreiras JV, Prada MC. *Patología orbitaria*. Barcelona. Edika Med 2000: 155-220.

Diagnóstico

El diagnóstico de EIOI es un diagnóstico de exclusión. Se deben descartar enfermedades sistémicas inflamatorias, neoplásicas, malformaciones congénitas, traumatismos o restos de cuerpos extraños y procesos infecciosos¹. Si se sospecha una determinada entidad, se deben orientar las pruebas complementarias hacia dicha entidad.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática (EIOI) son de uso casi obligatorio. Se pueden emplear actualmente tanto la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RMN) y ecografía. Su empleo no arroja signos característicos, ya que muchos hallazgos los encontramos tanto en las formas idiopáticas como en las secundarias; pero sí para localizar con más precisión la zona de tejido que está más afectado, así como el diagnóstico diferencial con otras patologías orbitarias.

Tomografía computarizada (TC)

Es la técnica de elección. Aunque los hallazgos son inespecíficos, encontraremos un aumento del realce en los tejidos afectados tras la administración de contraste y un aumento de la infiltración grasa orbitaria. Además, se trata de la prueba más accesible, ya que habitualmente es la que está disponible en Urgencias, y permite una mayor precisión de la definición de la estructura anatómica afectada, así como el descarte de otras patologías, como la erosión ósea en algunos tumores^{2,3}.

Resonancia magnética (RMN)

La indicación de la RMN es la de corroborar el diagnóstico en pacientes en los que coexistan dudas. Esto, no obstante, dependerá de la localización, si ya la sabemos de antemano: aquellos pacientes con sospecha de afectación del nervio óptico o extensión extraorbitaria se beneficiarán de una RMN¹. Cuando se emplea el gadolinio, podemos encontrar:

- T1: las áreas de inflamación las veremos hipointensas respecto a la grasa e isointensas respecto al músculo.
- T2: isointensa o ligeramente hiperintensa respecto a la grasa.

Estos hallazgos no son característicos de la EIOI y se ven en otras etiologías de enfermedad inflamatoria específica. Sin embargo, permite descartar otras entidades que cursan con mayor hiperintensidad en la secuencia T2, como los hematomas o las lesiones sugestivas de malignidad⁴.

En 1986, se empezó a describir otra técnica, la DWI RMN o técnica de difusión, empleada para distinguir áreas de infarto, debido al aumento de la

fracción intracelular de agua. Con esta técnica podemos obtener dos tipos de imágenes: las de DWI y los mapas obtenidos a partir del cálculo de coeficiente de difusión aparente (ADC). Empleando esta técnica, Kapur y colaboradores hipotizaron que, en los linfomas, dado el incremento de celularidad, el DWI estaría aumentado, mientras que en los procesos inflamatorios habría una mayor difusión de líquido en los tejidos adyacentes. En su estudio, compararon pacientes con linfomas, celulitis orbitaria y EIOI, encontrando⁵:

- Mayor intensidad en DWI y menor ADC (menor intensidad) para los linfomas.
- Isointensidad en DWI y aumento de ADC en los procesos inflamatorios.

En la misma línea, Sepahdari y colaboradores encontraron que la DWI permite distinguir entre pseudotumor orbitario y linfomas, con sensibilidad y especificidad del 100% cuando se aplican valores umbrales de $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ de ADC y una ADC ratio de 1,2, aunque no permite una especificidad tan alta para distinguir entre lesiones tumorales benignas y malignas⁶.

La última mejora en la RMN la encontramos con la técnica de RMN dinámica con contraste (DCE). En este tipo, el estudio dinámico –y no una imagen estática– de la distribución del contraste con gadolinio nos permitiría distinguir las curvas de captación y lavado de contraste para un determinado tejido, encontrando así curvas con pendiente inicial de subida más elevadas para aquellos tejidos con mayor vascularización y menor tejido intersticial⁷. En esta línea, Sun y colaboradores encontraron que la combinación de DWI y DCE RMN lograba más de un 80% de sensibilidad y especificidad a la hora de distinguir entre linfomas y la EIOI⁸.

Podemos encontrar las siguientes características radiológicas en los diferentes subtipos⁹:

Dacrioadenitis

En la imagen radiológica, encontraremos una glándula aumentada de tamaño, con aspecto “almendrado” y que afecta tanto a la porción palpebral como a la orbitaria. A diferencia de un proceso linfoproliferativo, no mostrará un aspecto redondeado y bien definido. Encontraremos, como se ha descrito para la RMN, que presentará un aspecto isointenso respecto al músculo en T1. En las secuencias de difusión, irá a favor de la dacrioadenitis la ausencia de hiperintensidad más característica de los linfomas.

Miositis

La lateralidad y el número de músculos afectados en las pruebas de imagen ayudan al diagnóstico diferencial en la miositis. Habitualmente, en la EIOI vemos inflamación y aumento de tamaño que afecta a uno o varios músculos, habitualmente de manera unilateral, con alteración de la grasa, tendón y unión musculotendinosa, aunque la ausencia de esta no excluye el diagnóstico de EIOI. La presencia de bilateralidad, afectación predominante de los rectos inferior y medial, y la ausencia de afectación a nivel de la inserción orientan más

hacia la orbitopatía tiroidea. En los casos en los que la duda diagnóstica sea un linfoma, la RMN con difusión es la prueba recomendada.

Celulitis

No existen muchos hallazgos radiológicos que la diferencien de las celulitis de etiología infecciosa, si bien podemos encontrar una afectación desde hipo hasta hiperintensa en la EIOI, mientras que en la infecciosa habitualmente veremos un aumento de señal en T2. La presencia de un absceso, la afectación de los senos y el contexto clínico (diabetes, cirugía reciente) orientarán más hacia la infección, mientras que la presencia de afectación del seno venoso, dilatación de las venas superiores oftálmicas o la presencia de erosión ósea en la TC apoyarán el diagnóstico de fístula carótido-cavernosa, trombosis del seno venoso o granulomatosis con poliangiitis, respectivamente.

Perineruitis óptica

Aunque es difícil de distinguir de una neuritis óptica, habitualmente encontraremos un aumento de intensidad alrededor del nervio en tanto que afecta más a la vaina del nervio y tejidos adyacentes, más que al nervio en sí. En T2 con supresión grasa podemos apreciar además un aumento de la intensidad, lo que lo distingue habitualmente del meningioma del nervio óptico.

Masa focal

Las masas orbitarias correspondientes con EIOI aparecen habitualmente como masas separadas de la glándula y de los músculos. En T2 suelen aparecer como hipointensas y en T1 como una masa ligeramente hiperintensa con marcado realce con gadolinio. Si se quiere distinguir de un linfoma, lo más recomendable es usar la RMN DWI; por el contrario, en las metástasis orbitarias, habitualmente aparecen hiperintensas en T2, excepto en las metástasis de cáncer de mama.

Anatomía patológica

La toma de una biopsia puede ser necesaria en aquellos casos en los que la exploración sistémica y las pruebas radiológicas no nos ayuden a descartar otros procesos. La toma de la muestra puede hacerse con aspiración con aguja fina (PAAF)¹; sin embargo, el tejido obtenido puede no ser suficiente y no mostrar todos los cambios histológicos. Por ello, algunos autores defienden que la biopsia debe obtenerse mediante acceso directo al tejido, y para aumentar su rentabilidad diagnóstica debería seguir los siguientes criterios¹⁰:

- Previo al uso de corticoides sistémicos, dado que podría alterar la celularidad de la muestra tras inducir la apoptosis linfocitaria
- Cirugía mínimamente traumática
- Toma de muestra de varias áreas de la lesión
- Biopsia suficientemente grande (6×6×6 mm)
- Almacenamiento en solución salina, sobre todo en los casos en los que se quiera descartar un proceso linfoproliferativo

En el análisis histopatológico de la muestra, podemos encontrar:

Dacrioadenitis¹¹

Los fragmentos de glándula lagrimal suelen presentar infiltración linfoplasmocitaria de grado variable y destrucción del tejido glandular, que puede dividirse en tres estadios que pueden coexistir:

- Fase 1: fibrosis inmadura, con preservación de los ductos y los acinos.
- Fase 2: tejido fibroso poco maduro, con atrofia de los acinos y preservación de los ductos.
- Fase 3: tejido fibroso maduro, con atrofia de ductos y acinos.

Miositis¹²

Las muestras obtenidas presentan un infiltrado polimórfico no específico, con grados variables de granulomas y esclerosis, aunque también se han encontrado células plasmáticas y eosinófilos, entre otros.

En los casos en los que se realice la biopsia, aunque se trate de una cirugía no exenta de riesgos, la frecuencia de estos es baja. En una serie de 166 pacientes, se observó un 4,2% de complicaciones (7 casos: una hemorragia retrobulbar sin pérdida de visión, cuatro pacientes con diplopía, un paciente con simbléfaron transitorio y un paciente con un granuloma conjuntival). Los pacientes con diplopía fueron aquellos en los que el abordaje fue mediante orbitotomía lateral (frente al acceso mediante orbitotomía anterior)¹³.

Las series publicadas muestran que la biopsia confirma, en un gran porcentaje, que los hallazgos inflamatorios se corresponden con EIOI. En una serie de Shields de 1.264 pacientes, se observó que la EIOI suponía un 74% de los pacientes con “lesiones inflamatorias” (11% de todas las biopsias orbitarias), siendo el segundo diagnóstico más frecuente tras el linfoma no Hodgkin¹⁴; mientras que en una serie de Ting y colaboradores, suponían hasta un 39% de todas las biopsias orbitarias¹³.

Inmunohistoquímica y presencia de IgG4

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es una enfermedad sistémica descrita por primera vez en 2001, originada por la infiltración fibro-inflamatoria de varios órganos. La afectación oftalmológica es variable (4-34%) y afecta con más frecuencia a la glándula lagrimal, aunque también a los músculos rectos, párpados y nervio óptico¹⁵. Por la clínica, la localización y las características inflamatorias, se postuló que muchas formas de EIOI clasificadas como idiopáticas hasta el momento podrían pertenecer a esta categoría. Estos pacientes presentan habitualmente más fibrosis con disposición estoriforme, flebitis obliterante e infiltración linfoplasmocitaria, y algunas series encontraron que hasta un 40% de las biopsias identificadas presentaban positividad para IgG4¹⁶.

Sin embargo, lo que inicialmente parecía la solución diagnóstica a muchos casos de EIOI, se ha visto que no es así. Estos mismos autores observaron que los pacientes reclasificados no presentaban características clínicas ni radiológicas que diferenciaron ambos cuadros¹⁶. Además, se ha visto que la presencia de IgG4 o no en el tejido no es una variable discreta, si no que el cociente IgG4+/IgG+ y la presencia de células IgG4+ por campo es un continuo desde ninguna expresión hasta niveles elevados¹⁷. Así pues, dependerá de los criterios diagnósticos empleados para determinar si existe o no IgG4-RD; así, en un estudio retrospectivo de Andrew y colaboradores, se observó que, empleando los criterios diagnósticos de IgG4-RD descritos por Deshpande y colaboradores¹⁸, solo un 5,4% serían realmente rediagnosticados como IgG4-RD¹⁷.

Diagnóstico molecular

El término EIOI es impreciso, y, como se ha visto, implica varias entidades. En un intento de perfilar la etiología y ayudar al diagnóstico, se ha estudiado la expresión génica de las muestras obtenidas como EIOI. En una serie de publicaciones de Rosenbaum y colaboradores, los autores observaron que la expresión de RNA de las muestras obtenidas, agrupadas en un análisis de coordenadas principales, presentaban una gran heterogeneidad, aunque estaban más cerca espacialmente de la granulomatosis con poliangeítis. Aplicando la obtención de expresión de RNA a un algoritmo, los autores observaron que la precisión diagnóstica llegaba hasta un 76%, frente al 49% y 58% de acierto que mostraban dos patólogos expertos mediante el análisis histopatológico de la muestra. Estos autores han llegado a plantear que algunos de los casos de EIOI podrían ser formas frustras de la otrora conocida como enfermedad de Wegener^{19,20}.

Consenso diagnóstico: cuándo y qué pruebas pedir

Hasta ahora se ha expuesto el arsenal terapéutico para llegar al diagnóstico de la EIOI. Sin embargo, en la práctica clínica no se sigue un esquema clásico ni un algoritmo diagnóstico establecido que ordene por relevancia o rentabilidad dichas pruebas. Podría ser, incluso, que algunas, como la anatomía patológica, pasaran a ser una opción diagnóstica de segunda línea, si consideramos que algunos autores defienden el uso de corticoides como método para llegar a un diagnóstico “ex juvantibus”²¹, argumentando que:

- Cuando se descartan clínicamente otras entidades, los pacientes que reciben tratamiento oral con corticoides muestran una muy buena respuesta.
- En comparación con la biopsia, la morbilidad generada es mucho menor.
- Es un proceso más barato y rentable que la realización de la biopsia.
- Aunque se llegue a un diagnóstico de precisión, muchas de las entidades inflamatorias, como la IgG4-RD o la orbitopatía tiroidea, responden al mismo tratamiento y con esquemas similares.

Entonces, ¿cómo ponemos en orden qué pruebas y cuándo debemos hacerlas?

En un intento de lograr un algoritmo diagnóstico, en 2017 se ha publicado un consenso de criterios diagnósticos, elaborado por un panel de expertos en EIOI, empleando el método Delphi con un cuestionario, que fue respondido de manera anónima y en tres rondas por un grupo de expertos en EIOI a nivel mundial. De esta manera, las recomendaciones de la publicación del grupo de Mombaerts y colaboradores²² consensuaron que:

- La valoración más precisa de la EIOI no miosítica se logra con indicadores clínicos, RMN o en su defecto TC, hallazgos de laboratorio normales y biopsia incisional.
- Para la EIOI miosítica, se debe basar el diagnóstico en los criterios clínicos, RMN o TC, pruebas de laboratorio normales y respuestas a corticoesteroides (definido como mejoría de los signos y síntomas en las primeras 48 horas de la administración de prednisolona sistémica a dosis de 1 mg/kg de peso/día).

Criterios histopatológicos, pruebas de laboratorio y definición de respuesta a corticoides*

INDICADORES HISTOPATOLÓGICOS ORDENADOS DE MAYOR A MENOR RELEVANCIA (PARA LAS MUESTRAS OBTENIDAS DE AFECTACIÓN GLANDULAR Y DE GRASA ORBITARIA)

- Infiltrado linfoplasmocitario (puede incluir neutrófilos, eosinófilos, hisitocitos y macrófagos)
- Ausencia de inflamación granulomatosa y/o vasculitis
- Ausencia de necrosis
- Células plasmáticas IgG4+, en número <30/campo de gran aumento, o un cociente IgG4+/IgG >40%
- Fibrosis

RESPUESTA A LOS CORTICOIDES

- Mejoría significativa dentro de las 48 horas después de la administración sistémica de prednisolona (1 mg/kg peso/día)
- No es válida para las respuestas en EIOI no miosítica
- No debe confundirse respuesta rápida con rebrote tras disminuir la dosis

PRUEBAS DE LABORATORIO

1. Recuento de serie leucocitaria, plaquetas, calcio y pruebas de función hepática
2. VSG y PCR
3. Ac PR3 (cANCA), IgG4, ECA, lisozima
4. Según la estructura anatómica:
 - 4.1. Glándula lagrimal: anti RO, anti LA, factor reumatoide, Ac anti-péptido cíclico citrulinado, Ac anti-proteína citrulinada, títulos de ANA
 - 4.2. Músculos extraoculares: T3, T4, TSH, TRAb

*Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, et al. *Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach*. JAMA Ophthalmol 2017; 135 (7): 769. VSG: velocidad de sedimentación glomerular, ECA: enzima convertidora de angiotensina, Ac: anticuerpo, ANA: anticuerpos antinucleares, TSH: hormona estimulante del tiroides, TRAb: anticuerpo antirreceptor de la TSH

Bibliografía

1. Gordon LK. *Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge*. Eye (Lond) 2006; 20 (10): 1196-206. doi: 10.1038/sj.eye.6702383.
2. Arbizu Duralde A, Sánchez Orgaz M. *Diagnóstico por la imagen en patología ocular y orbitaria*. 1.ª ed. Madrid. Sociedad Española de Oftalmología 2017.

3. Nugent RA, Rootman J, Robertson WD, Lapointe JS, Harrison PB. *Acute orbital pseudotumors: classification and CT features*. AJR Am J Roentgenol 1981; 137 (5): 957-62. doi:10.2214/ajr.137.5.957.
4. Atlas SW, Grossman RI, Savino PJ, et al. *Surface-coil MR of orbital pseudotumor*. AJR Am J Roentgenol 1987; 148 (4): 803-8. doi:10.2214/ajr.148.4.803.
5. Kapur R, Sepahdari AR, Mafee MF, et al. *MR imaging of orbital inflammatory syndrome, orbital cellulitis, and orbital lymphoid lesions: the role of diffusion-weighted imaging*. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30 (1): 64-70. doi:10.3174/ajnr.A1315.
6. Sepahdari AR, Aakalu VK, Setabutr P, Shieh-morteza M, Naheedy JH, Mafee MF. *Indeterminate orbital masses: restricted diffusion at MR imaging with echo-planar diffusion-weighted imaging predicts malignancy*. Radiology 2010; 256 (2): 554-64. doi:10.1148/radiol.10091956.
7. Morales Pérez JM, Cano Rodríguez A, Sobrino Guijarro B, Martínez Moya M, Encinas Tobajas VM. *Dynamic magnetic resonance imaging in the diagnosis of tumors and pseudotumors of the musculoskeletal system*. Radiologia 2012; 54 Suppl 1 (SUPPL. 1): 38-49. doi:10.1016/j.rx.2012.06.002.
8. Sun B, Song L, Wang X, et al. *Lymphoma and inflammation in the orbit: Diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI*. J Magn Reson Imaging 2017; 45 (5): 1438-45. doi:10.1002/jmri.25480.
9. Pakdaman MN, Sepahdari AR, Elkhamary SM. *Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis*. World J Radiol 2014; 6 (4): 106-15. doi:10.4329/wjr.v6.i4.106.
10. Mombaerts I, Rose GE, Garrity JA. *Orbital inflammation: Biopsy first*. Surv Ophthalmol 2016; 61 (5): 664-9. doi:10.1016/j.survophthal.2016.03.002.
11. Mombaerts I, Cameron JD, Chanlalit W, Garrity JA. *Surgical debulking for idiopathic dacryoadenitis: A diagnosis and a cure*. Ophthalmology 2014; 121 (2): 603-9. doi:10.1016/j.ophtha.2013.09.010.
12. Fraser CL, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey P. *Ocular myositis*. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13 (3): 315-21. doi:10.1007/s11882-012-0319-7.
13. Ting DSJ, Perez-Lopez M, Chew NJ, Clarke L, Dickinson AJ, Neoh C. *A 10-year review of orbital biopsy: the Newcastle Eye Centre Study*. Eye (Lond) 2015; 29 (9): 1162-6. doi:10.1038/eye.2015.95.
14. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. *Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1*. Ophthalmology 2004; 111 (5): 997-1008. doi:10.1016/j.ophtha.2003.01.002.
15. Derzko-Dzulynsky L. *IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa*. Curr Opin Ophthalmol 2017; 28 (6): 617-22. doi:10.1097/ICU.0000000000000427.
16. Deschamps R, Deschamps L, Depaz R, et al. *High prevalence of IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder in 25 patients with orbital*

inflammation: a retrospective case series. Br J Ophthalmol 2013; 97 (8): 999-1004. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303131.

17. Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, Selva D. *An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD.* Br J Ophthalmol 2015; 99 (3): 376-81. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305545.

18. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease.* Mod Pathol 2012; 25 (9): 1181-92. doi:10.1038/modpathol.2012.72.

19. Rosenbaum JT, Choi D, Wilson DJ, et al. *Molecular diagnosis of orbital inflammatory disease.* Exp Mol Pathol 2015; 98 (2): 225-9. doi:10.1016/j.yexmp.2015.01.009.

20. Rosenbaum JT, Sibley CH, Choi D, Harrington CA, Planck SR. *Molecular diagnosis: Implications for ophthalmology.* Prog Retin Eye Res 2016; 50: 25-33. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.11.001.

21. Dagi Glass LR, Freitag SK. *Orbital inflammation: Corticosteroids first.* Surv Ophthalmol 2016; 61 (5): 670-3. doi:10.1016/j.survophthal.2016.01.005.

22. Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, et al. *Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach.* JAMA Ophthalmol 2017; 135 (7): 769. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.1581.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Duokopt 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada mililitro contiene 22,25 mg de dorzolamida hidrocloruro correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. Solución transparente incolora a ligeramente amarillenta, con un pH entre 5,3 y 5,9, y una osmolaridad de 240-300 mOsmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Este medicamento está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tóxico no es suficiente. **Posología y forma de administración:** Posología: La dosis es una gota de Duokopt dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados. **Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes.** Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia de la formulación combinada dorzolamida/timolol en pacientes de 0 a 18 años de edad. No se ha establecido la seguridad en niños de edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad (para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos ≥ 2 y < 6 años). Forma de administración: Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tóxico, Duokopt y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia. Se debe instruir a los pacientes para evitar que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean. También se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión. Se debe informar a los pacientes de las siguientes instrucciones de uso: Antes de utilizar el medicamento por primera vez, deben asegurarse de que el precinto de seguridad está intacto. Después, tienen que arrancar el precinto de seguridad para abrir el frasco. 1. Antes de cada uso, los pacientes deben lavarse bien las manos y sacar el tapón del extremo del frasco. Deben evitar el contacto de los dedos con la punta del frasco. Tienen que presionar hacia abajo varias veces con el frasco boca abajo, a fin de activar el mecanismo de bombeo hasta que aparezca la primera gota. Este proceso solamente es necesario efectuarlo la primera vez de utilización del frasco y no es necesario repetirlo en las siguientes administraciones. 2. Deben colocar el pulgar en la pestaña de la parte superior del frasco y el índice en la base del mismo. A continuación, tienen que colocar el dedo medio en la segunda pestaña de la base del frasco. Han de sostener el frasco boca abajo. 3. Para utilizarlo, deben inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás y sostener el frasco gotero en posición vertical sobre su ojo. Con el dedo índice de la otra mano, tienen que tirar del párpado inferior ligeramente hacia abajo. El espacio creado se llama saco conjuntival inferior. Deben evitar el contacto de la punta del frasco con los dedos o los ojos. Para aplicar una gota en el saco conjuntival inferior del (de los) ojo(s) afectado(s), han de presionar brevemente, pero con firmeza, el frasco. Debido a que la dosificación es automática, se libera exactamente una gota en cada bombeo. Si la gota no cae, deben agitar suavemente el frasco con el fin de eliminar la gota restante de la punta. En este caso, tienen que repetir el paso 3. 4. Cuando se hace oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante dos minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local. 5. Inmediatamente después de su uso, deben cerrar la punta del frasco con el capuchón. **Contraindicaciones:** Duokopt está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*; enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad obstructiva crónica grave; bradicardia sinusual, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinuauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, choque cardiogénico; insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica. Estas contraindicaciones están basadas en los principios activos y no son exclusivas de la combinación. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Efectos sistémicos: Aunque se trate de una aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente betaadrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloques betaadrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tóxica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. Reacciones cardiovasculares/respiratorias: **Trastornos cardíacos:** Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes, y se debe considerar la terapia con otros ingredientes activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas. Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. **Trastornos vasculares:** Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej., formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud). **Trastornos respiratorios:** Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte, debido a broncoespasmos en pacientes con asma después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. Duokopt se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. Insuficiencia hepática: Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Insuficiencia renal: No ha sido estudiado el uso de este medicamento en pacientes que sufren insuficiencia renal, por tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Ver sección *Contraindicaciones*. Inmunología e hipersensibilidad: A pesar de ser de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. La dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, lo cual ocurre también en las sulfonamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, se pueden presentar el mismo tipo de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves, como el síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En caso de ocurrir signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este preparado. Con el uso de este medicamento se han observado efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloruro. Si se producen dichas reacciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Duokopt. **Reacciones anafilácticas:** Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia de alergia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas. Tratamiento concomitante: **Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica:** La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Duokopt contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan este medicamento. **Otros agentes betabloqueantes:** El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No está recomendado el uso de dos bloques betaadrenérgicos tóxicos (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). No se recomienda el uso de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Retirada del tratamiento: Como con betabloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual. Efectos adicionales del bloque beta: **Hipoglucemia/diabetes:** Los betabloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, dado que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda. Los betabloqueantes pueden, también, enmascarar los signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas. **Anestesia quirúrgica:** Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonista sistémicos, p. ej., de la adrenalina. Se debe informar al anestesiista si el paciente está utilizando timolol. La terapia con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis. Efectos oculares: El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado. Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos preexistentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usan dorzolamida. Existe un incremento potencial de desarrollar edema corneal en pacientes con un recuento bajo de células de endotelio. Se deben tomar precauciones al prescribir Duokopt a este grupo de pacientes. **Desprendimiento coroidal:** Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamientos supresores acuosos (p. ej., timolol, acetazolamida) después de los procedimientos de filtración. **Enfermedades corneales:** Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución. Al igual que con el uso de otros fármacos antiangulosa, se ha notificado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial. Utilización de lentes de contacto: Este medicamento no se ha estudiado en pacientes usuarios de lentes de contacto. Uso en deportistas: Este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con Duokopt. En un estudio clínico, se utilizó la formulación dorzolamida/timolol conjuntamente con los siguientes tratamientos sistémicos sin que hubiesen evidencias de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico, y hormonas (p. ej., estrógenos, insulina, tiroxina). Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, medicamentos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloques betaadrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucosídeos digitales, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia. Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol, se ha notificado un betabloqueante sistémico potenciado (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión). Aunque la formulación de dorzolamida/timolol con conservantes por sí sola tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente

se ha comunicado midriasis como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antihipertensivos. Los agentes bloques betaadrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: Duokopt no se debe utilizar durante el embarazo. Dorzolamida: No se dispone de datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección *Periodo de validez*). Timolol: No existen datos adecuados sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si se administra este medicamento hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida. Lactancia: Se desconoce si la dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia de peso de la prole. Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes, en la leche materna, suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de betabloqueantes en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Duokopt. Fertilidad: Se dispone de datos para cada sustancia activa, pero no en la combinación fija de dorzolamida hidrocloruro y timolol maleato. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de este medicamento en colirio en solución, no se esperan efectos en la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Duokopt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; como en otros medicamentos oftálmicos, la instilación de gotas en el ojo puede causar visión borrosa transitoria. Hasta que esto no se haya resuelto, los pacientes no deben conducir o manejar máquinas. **Reacciones adversas:** En un estudio clínico para la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes, las reacciones adversas observadas fueron coincidentes con las observadas previamente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, dorzolamida hidrocloruro y/o timolol maleato. En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. Alrededor del 2,4 % de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales, y aproximadamente el 1,2 % de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis). En un estudio comparativo, doble ciego, a dosis repetida, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes ha demostrado tener un perfil de seguridad similar a la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. El timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tóxica es más baja que para la administración sistémica. Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con la formulación de dorzolamida/timolol sin conservantes o alguno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. **Los acontecimientos adversos, según su frecuencia, como se describe a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** Clasificación de órganos del sistema (MedDRA): **Trastornos del sistema inmunológico:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia. Frecuencia no conocida: prurito. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Frecuencia no conocida: hipoglucemia. **Trastornos psiquiátricos:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: depresión*. Raras: insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria. **Trastornos del sistema nervioso:** *Formulación de dorzolamida hidrocloruro, colirio en solución.* Frecuentes: cefalea*. Raras: mareos*, parestesia*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Frecuentes: cefalea*. Poco frecuentes: mareos*, síncope*. Raras: parestesia*, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral. **Trastornos oculares:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* Muy frecuentes: ardor y escozor. Frecuentes: inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo. *Formulación de dorzolamida hidrocloruro, colirio en solución.* Frecuentes: inflamación del párpado*, irritación del párpado*. Poco frecuentes: iridociclitis*. Raras: irritación con enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal*, hipotonia ocular*, desprendimiento coroidal (después de la cirugía de filtración)*. Frecuencia no conocida: sensación de cuerpo extraño en el ojo. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular, incluyendo blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal y ojos secos*. Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono del tratamiento miótico en algunos casos)*. Raras: ptosis, diplopia, desprendimiento coroidal después de la cirugía de filtración* (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Frecuencia no conocida: picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal. **Trastornos del oído y del laberinto:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: tinnitus*. **Trastornos cardíacos:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: bradicardia*. Raras: dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco. Frecuencia no conocida: bloqueo atriocentricular, insuficiencia cardíaca. **Trastornos vasculares:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Frecuentes: sinusitis. Raras: respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo. *Formulación de dorzolamida hidrocloruro, colirio en solución.* Raras: epistaxis*. Frecuencia no conocida: disnea. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: disnea*. Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente)*, insuficiencia respiratoria, tos*. **Trastornos gastrointestinales:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Muy frecuentes: dispepsia. *Formulación de dorzolamida hidrocloruro colirio en solución.* Frecuentes: náuseas*. Raras: irritación de garganta, boca seca*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: náuseas*, dispepsia*. Raras: diarrea, boca seca*. Frecuencia no conocida: disgeusia, dolor abdominal, vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Raras: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. *Formulación de dorzolamida hidrocloruro, colirio en solución.* Raras: erupción cutánea*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: alopecia*, erupción psoriasisiforme o exacerbación de psoriasis*. Frecuencia no conocida: erupción cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: lumbos espasmos sistémicos. Frecuencia no conocida: migraña. **Trastornos renales y urinarios:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Poco frecuentes: urolitiasis. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: enfermedad de Peyronie*, disminución de la libido. Frecuencia no conocida: disfunción sexual. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Formulación de dorzolamida hidrocloruro, colirio en solución.* Frecuentes: astenia/fatiga*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: astenia/fatiga*. *Estas reacciones adversas se observaron también con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes durante la experiencia postcomercialización del producto. *Se han observado reacciones adversas adicionales con los betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes. Notificación de sospechas de reacciones adversas:* Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis:** No existen datos disponibles en humanos acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con o sin conservantes. Síntomas: Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato, que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloques betaadrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central. Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrocloruro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfgia. Tratamiento: El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxietilcelulosa, manitol (E421), citrato de sodio (E331), hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH, agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años. Tras la primera apertura del frasco: 2 meses. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Frasco multidosis (PEHD) de 5 ml (mínimo con 125 gotas sin conservantes) o 10 ml (mínimo con 250 gotas sin conservantes), con una bomba y un sistema de ayuda a la dispensación y un capuchón protector de seguridad. Tamaños de envase: Caja con 1 frasco de 5 ml. Caja con 1 frasco de 10 ml. Una caja con 3 frascos de 5 ml. Tres cajas con 1 frasco de 5 ml envuelto en una lámina protectora. Una caja con dos frascos de 10 ml. Dos cajas con un frasco de 10 ml envuelto en una lámina protectora. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATOIRES THEA, 12, RUE LOUIS BLERIOT, 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2, FRANCIA. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2017. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Frasco de 10 ml. **PVP IVA:** 24,23 €.



ZADITEN[®]

Ketotifeno 0,25 mg/ml colirio en solución • 20 unidosis



UN NUEVO AMANECER EN LA NUTRICIÓN OCULAR

REUTILUT®

Nueva fórmula con trans-resveratrol
y vitamina D



 **Thea** innovación en salud ocular

