

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

## NEUROFTALMOLOGÍA

### 5

## Neuropatía óptica isquémica

Francisco J Muñoz Negrete, Elisabet de Dompablo,  
Julio J González-López, Gema Rebolleda Fernández

Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Universidad de Alcalá



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA

La neuropatía óptica isquémica (NOI) es un infarto del nervio óptico. Se clasifica en anterior (NOIA) o posterior en función de la presencia o ausencia de edema del disco óptico en el momento de la pérdida visual. En función de su etiología se clasifica en arterítica (NOIA-A) y no arterítica (NOIA-NA), siendo ésta última mucho más frecuente con una incidencia anual de 2-10/100.000 en adultos mayores de 50 años.

## NEUROPATIA OPTICA ISQUEMICA ANTERIOR

En función del modo de presentación podemos diferenciar dos formas de NOIA: NOIA clásica o típica y NOIA atípica (menos frecuente y de más complejo diagnóstico) (tabla 1).

Tabla 1. Características diferenciales entre NOIA-NA típica y atípica

	NOIA TÍPICA	NOIA ATÍPICA
Edad	>45 años	Cualquiera
Inicio	Brusco	Insidioso
Factores de riesgo	Sí	No
Papila riesgo ojo adelfo	Sí	No
Evolución del edema	Desaparece < 2-3 meses	Persiste > 2-3 meses
Recurrencia ipsilateral	Raro	+/-
Casos bilaterales	Si anemia o hipotensión severa (cirugía cardíaca, espinal...)	+/-

## NOIA NO ARTERITICA

Es la causa más frecuente de neuropatía óptica aguda anterior en mayores de 50 años y representa el 90-95% de NOI.

### Patogénesis

**Episodio agudo y transitorio de hipoperfusión** de la cabeza del nervio óptico (arterias ciliares posteriores cortas).

Factores de riesgo sistémicos: Dislipemia, diabetes mellitus, tabaco e hipertensión arterial, aunque el factor desencadenante suelen ser episodios de hipotensión arterial nocturna. Otros factores asociados son las hemorragias agudas masivas (hipovolemia), anemias e hipercoagulabilidad. El síndrome de apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo independiente de NOIA, probablemente en relación con la hipotensión nocturna.

Factores de riesgo oculares: El más importante es la llamada «papila de riesgo» (crowded disc). Se trata de un nervio óptico de tamaño normal, con ausencia o mínima excavación papilar y con la lámina cribosa anteriorizada, lo que determina un compromiso de espacio a nivel de la cabeza del nervio óptico. Otros factores oculares son las

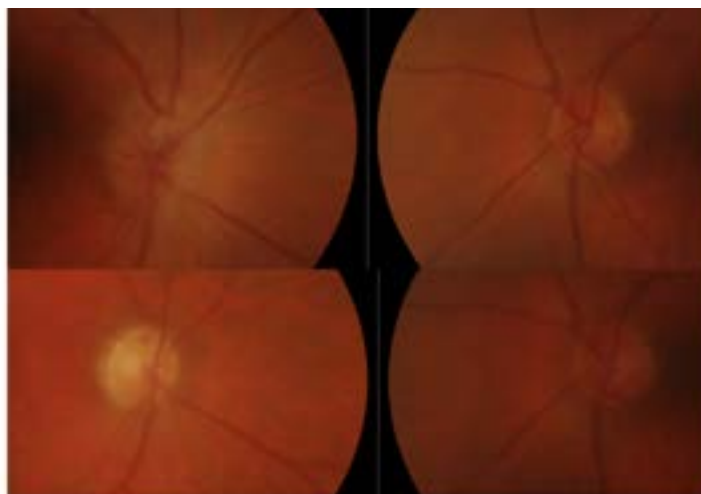
drusas de nervio óptico (pueden deterinar NOIA en jóvenes) y la PIO alta. La perfusión del NO está relacionada directamente con la tensión arterial e inversamente con la PIO, por lo que de madrugada suelen coincidir el pico de máxima hipotensión arterial y de mayor PIO y por tanto de mínima perfusión del NO, que puede caer a niveles críticos y desencadenar el episodio de NOIA en ojos predisuestos.

### Clínica

La presentación típica es una pérdida visual monocular **brusca e indolora, sin síntomas premonitorios** (en casos asociados a drusas del nervio óptico pueden referir episodios de pérdida de visión transitoria), **frecuentemente al despertar**. La agudeza visual puede variar inicialmente entre la normalidad a percepción de luz, pudiendo empeorar en los primeros días de la evolución. Se acompaña de defecto pupilar aferente relativo (DPAR) y defecto campimétrico. Aunque la afectación del ojo adelfo tras un periodo de latencia variable es relativamente común (25% a los 3 años), la presentación bilateral simultánea es infrecuente y suele relacionarse con un cuadro de anemia y/o hipotensión arterial severa (NOIA perioperatoria).

### Diagnóstico

Fondo de ojo: Se observa edema papilar que puede ser difuso, sectorial o altitudinal, con hemorragias en llama y/o exudados algodonosos en la superficie o margen del disco óptico. El edema se resuelve de forma gradual en 6-12 semanas, dando paso a la atrofia papilar. Si transcurrido este periodo el edema persiste, estaremos ante una forma de NOIA atípica (Tabla1) y será preciso solicitar una prueba de imagen orbitaria y craneal para descartar patología infiltrativa o compresiva. En el ojo adelfo encontramos una «papila de riesgo» (fig. 1).

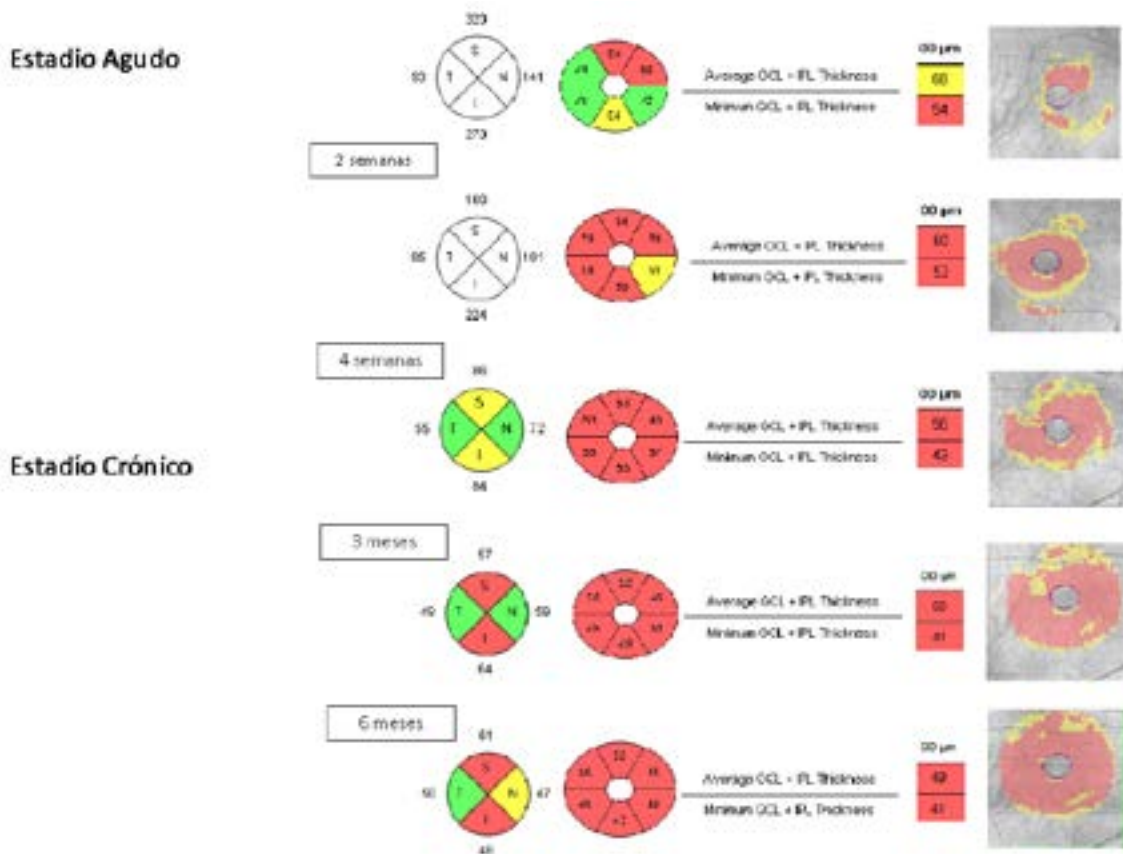


**Figura 1:** En la parte superior episodio agudo de NOIA-NA de OD con edema de papila y hemorragias en llama peripapilares, en OI se observa una papila de riesgo no excavada. En la parte inferior se aprecia la atrofia de papila de OD en la fase crónica.

Exploraciones complementarias

**Perimetría.** No existe un defecto perimétrico específico, siendo más frecuentes los defectos inferiores (46%: arciforme ínferonasal y altitudinal inferior). También es posible la aparición de escotoma central, altitudinal superior o pérdidas difusas.

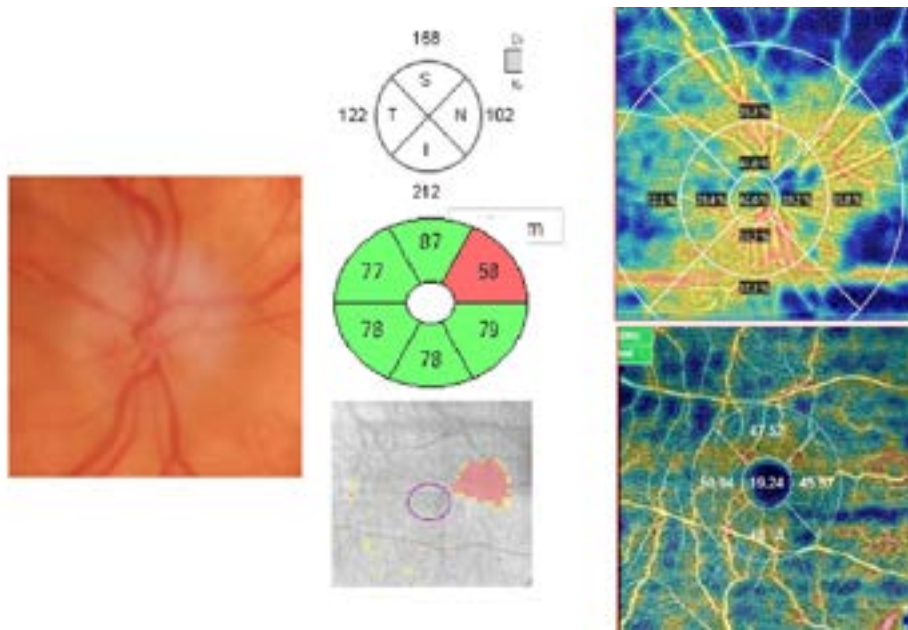
**OCT.** En fase aguda se observa engrosamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, que irá disminuyendo gradualmente, pasando por una fase de pseudonormalidad hacia una reducción significativa a partir del 2º-3º mes de seguimiento. El estudio de la capa de células ganglionares puede anticipar el daño estructural desde la fase aguda (biomarcador de daño estructural precoz). Mediante Angio-OCT se ha observado disminución de la densidad vascular a nivel macular y peripapilar desde fases iniciales (figs. 2 y 3).



**Figura 2:** En la fase aguda la OCT de CFNR muestra engrosamiento, pero ya se aprecia daño de las células ganglionares. Al mes hay una pseudonormalidad de la CFNR de la retina porque el edema residual enmascara la atrofia de la CFNR. En la fase crónica, tanto el OCT de CFNR como las células ganglionares muestran reducción.

5. Neuropatía óptica isquémica

Francisco J Muñoz Negrete, Elisabet de Dompablo, Julio J González-López, Gema Rebolleda Fernández



**Figura 3:** NOIA en fase aguda. Se observa edema de papila en la retinografía. En la OCT (hilara central) engrosamiento de la CFNR, reducción del sector superotemporal de la capa de células ganglionares. En la derecha en la angio-OCT peripapilar y macular se observan áreas isquémicas (azules) correspondientes.

**Otras exploraciones:** El diagnóstico de la NOIA-NA típica es principalmente clínico y no es necesario ninguna prueba complementaria adicional, salvo solicitud de reactantes de fase aguda para descartar la variante arterítica (tabla 2).

**Tabla 2. Diagnóstico Diferencial NOIA arterítica y no arterítica**

	ARTERÍTICA	NO ARTERÍTICA
Sexo	Mujer 2:1	=
Edad media	70	60
Síntomas constitucionales	Si	No
VSG/PCR	Elevadas	normal
Arterioesclerosis	+/-	++++
Amaurosis Fugax	++	-
AV	< 0,1	>0,1
Papila	Edema blanco-pálido/excavación papilar normal	No excavación
Historia natural	No mejoría	Mejoría 16-43%
Ojo adelfo	54-95%	15%

**Pronóstico**

Aunque se han descrito casos con leve mejoría de AV, la mayoría presentan una pérdida de visión estable tras la resolución del edema del disco óptico.

**NOIA-NA incipiente o pre-sintomática** precede en ocasiones a la aparición de una NOIA típica. Se caracteriza por la presencia de edema de papila sin pérdida de visión ni perimétrica y sin otra causa que lo justifique, siendo un diagnóstico de exclusión. Progresa a la forma típica en el 45% de los casos, ya sea en las primeras semanas (20%) o de forma demorada. En algo más de la mitad de los casos, existe historia de NOIA-NA típica en el ojo adelfo.

### Tratamiento

En el momento presente no hay ningún tratamiento efectivo. Los corticoides sistémicos no mejoran la evolución de la visión y asocian importantes efectos secundarios. Está en marcha un ensayo clínico en marcha evaluando la inyección subcutánea de RPh201, un extracto botánico de goma de mascar.

Teniendo en cuenta la patogenia del cuadro, es fundamental el control de los factores de riesgo cardiovasculares para prevenir la afectación del ojo adelfo. Es recomendable la monitorización de la tensión arterial 24 h, para detectar dips nocturnos (episodios de hipotensión arterial nocturna), y en caso necesario reajustar el tratamiento antihipertensivo, evitando si fuera posible su administración nocturna. Asimismo, se deberían evitar otros fármacos asociados a hipotensión nocturna como los sedantes o los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. También podría ser de utilidad la reducción de la PIO en caso de estar elevada.

### NOIA ARTERITICA (NOIA-A)

La NOIA-A es una complicación devastadora de la arteritis de células gigantes (ACG) o enfermedad de Horton, vasculitis sistémica de los **vasos de medio y gran calibre**. Representa un 5-10% de las NOIA. Es una emergencia médica por el riesgo de ceguera bilateral irreversible.

### Epidemiología

Su incidencia en España es de alrededor de 10 casos/100.000 habitantes mayores de 50 años. Afecta mayoritariamente a mujeres y su incidencia aumenta con la edad, disparándose a en mayores de 70 años.

### Patogénesis

Existe un claro componente genético, asociado a los HLA-DRB1\*0401 y \*0404.

La respuesta inmune está mediada por células dendríticas, macrófagos y linfocitos T CD4+, y están implicadas las IL 6 y 10, el interferón  $\gamma$ , TNF $\alpha$ , VEGF, MMP-9, NO sintasa, TLR-4. Se afectan predominantemente las arterias temporales, oftálmicas, ciliares poste-

riores y vertebrales, aunque también puede afectar arterias craneales, aorta, subclavias y coronarias.

Se han observado patrones cíclicos de incidencia, por lo que se han planteado hipótesis sobre supuestas causas ambientales o infecciosas, en las que se ha implicado a *Mycoplasma*, *Chlamydia* y parvovirus 19.

### Clínica

Se caracteriza por una cefalea de comienzo reciente, sensibilidad en el cuero cabelludo en la región temporal (alodinia), claudicación mandibular (signo más específico) y síntomas constitucionales como anorexia, astenia, fiebre, malestar y pérdida de peso. En una cuarta parte de pacientes puede no haber síntomas constitucionales (**arteritis células gigantes oculta**).

Es frecuente encontrar arrosariamiento, prominencia o pulso ausente (este último signo se asocia con más frecuencia a biopsias positivas) en la región de la arteria temporal.

Como manifestaciones extracraneales destacan dolores en miembros, mialgias, artralgias y signos de polimialgia reumática.

Las manifestaciones oculares tienen una presencia variable (14-70%). Se ha descrito que alrededor de un 30% se presentan inicialmente con clínica visual. Pueden presentar amaurosis fugax, oclusiones arteriales retinianas y coroideas, síndrome isquémico ocular, parálisis de pares oculomotores o NOIA-A.

La NOIA-A se caracteriza por pérdida severa de visión a nivel de cuentadedos, frecuentemente bilateral. En el fondo de ojo encontramos un edema de disco pálido (fig. 4). En la fase de atrofia se observa excavación papilar similar a la glaucomatosa, pero sin atrofia parapapilar. Menos frecuente es la NOI posterior, en la que inicialmente el fondo de ojo es normal. En los casos unilaterales se acompaña de DPAR.



**Figura 4:** NOIA arterítica con edema de papila pálido (blanco tiza).

También pueden presentar cuadros de isquemia del segmento posterior, como oclusión de arteria central de la retina, oclusión de rama o de arteria ciliarretiniana. También pueden presentar coroidopatía isquémica o síndrome isquémico ocular, indicativo de hipoperfusión a nivel de la arteria oftálmica.

En relación con isquemia cerebral (2 al 4% de pacientes) pueden presentar ceguera cortical, cualquier defecto neuro-oftalmológico en función del área isquémica o defectos campimétricos homónimos.

Finalmente puede haber diplopía por isquemia oculomotora. Puede afectarse cualquier nervio oculomotor o combinación, siendo el más frecuente el III par con respeto pupilar. También pueden encontrarse oftalmoparesias inespecífica (Miopatía isquémica).

### Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de la ACG es clínico junto a pruebas de laboratorio. La confirmación diagnóstica es histopatológica.

- **Pruebas de laboratorio.** Se asocia a aumento de reactantes de fase aguda (Velocidad de sedimentación globular -vsg-, proteína C reactiva -PCR- y trombocitosis). La elevación de PCR tiene el máximo valor predictivo aislado y la combinación de ellos presenta una elevada sensibilidad y especificidad. Por otra parte, la presencia de valores normales tampoco excluye definitivamente ante una sospecha clínica alta (11% de los pacientes con ACG pueden tener una VSG menor de 50 mm en la primera hora, y un 5% menos de 40).
- **Biopsia arteria temporal.** Se debe realizar lo antes posible **dentro de 2 semanas del comienzo del tratamiento corticoideo**. Se han descrito un 86% de positividad incluso en biopsias realizadas 4 semanas tras inicio de tratamiento corticoideo. Inicialmente se practicará biopsia unilateral siguiendo la **ley de Sutton (en el lado y en el área donde el paciente presente molestias)**, y el objetivo es obtener un fragmento de al menos unos 2 cm de longitud. Aunque es una prueba muy específica, la sensibilidad de la misma varía entre el 83 y el 90%. El hallazgo de un infiltrado inflamatorio en las 3 capas de la arteria, con células gigantes, fragmentación de la lámina elástica interna e hiperplasia de la íntima confirma el diagnóstico.
- **Ultrasonografía doppler de arterias temporales o axilares.**
  - Signo del halo no compresible: engrosamiento circunferencial hipoecoico alrededor de la luz arterial. Desaparece tras 2-3 semanas de tratamiento. S: 69% E:82% (Si signo bilateral E: 100%).
  - Signo de la Compresión: S: 76% E 100%.

### Tratamiento

Se trata de una emergencia médica, con la finalidad de **evitar complicaciones vasculares sistémicas y preservar la visión del ojo adelfo**. Ante una sospecha alta se debe instaurar corticoterapia sistémica a altas dosis o pulsos de megadosis sin esperar al resultado de la biopsia. La dosis se irá disminuyendo poco a poco conforme se normalizan



los reactantes de fase aguda. Recientemente se ha introducido el uso de inmunomoduladores para ahorro o en sustitución de los corticoides, siendo el tozilizumab el de elección en el momento presente.

## NEUROPATIA OPTICA ISQUEMICA POSTERIOR

Es menos frecuente que la forma anterior y su etiología es diversa:

- NOIP arterítica: relacionada con ACG u otras vasculitis (poliarteritis nodosa, LES, granulomatosis eosinófila – Churg-Strauss...).
- NOIP no arterítica: comparte factores patogénicos con la NOIA-NA. Diagnóstico de exclusión, debiendo descartarse otras causas, como:
  - Hipotensión aguda/hipovolemia.
  - Enfermedad carotídea.
  - Trastornos compresivos o infiltrativos.
  - Inflamatorios: herpes zoster, LES, poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangeítis (Wegener).
- NOIP peri-operatoria: asociada a cirugías largas, acompañadas de hipotensiones sistémicas, pérdidas importantes de sangre y posición prono con compresión del globo ocular. Frecuentemente bilaterales.

### Clínica

Se caracteriza por un cuadro de pérdida brusca e indolora de visión, sin edema de papila inicial y con aparición de atrofia óptica en las 3-8 semanas posteriores.

Diagnóstico:

La NOIP es un diagnóstico de exclusión. Se deben descartar causas compresivas mediante pruebas de neuroimagen y causas inflamatorias o infiltrativas.

## OTRAS NOI

La **neuropatía óptica tras cirugía** intraocular es rara. Su etiología es desconocida y, a diferencia de la NOIA típica es menos frecuente la presencia de disco de riesgo en el ojo adelfo y una menor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares. Según su momento de aparición, se diferencia una forma precoz (asociada a picos de hipertensión ocular) y una forma tardía (más común, normalmente en los primeros 6 meses). Si existen antecedentes de NOIA tras cirugía de catarata, el riesgo de un nuevo episodio en el ojo adelfo aumenta.

### Neuropatía óptica asociada a Fármacos

- **Amiodarona:** Se han descrito episodios de NOIA unilateral y bilateral (secuencial o simultánea). Cursa con pérdidas visión de comienzo insidioso y progresión

lenta. El edema de papila tiene una duración más prologada que en las formas típicas y puede ser reversible tras la retirada del fármaco.

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5):** son utilizados para el tratamiento de la disfunción sexual masculina y de la hipertensión pulmonar. Datos de ensayos clínicos demostraron un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo de la incidencia de NOIA-NA en pacientes que usan inhibidores de la PDE5, posiblemente por el efecto hipotensor de estos fármacos y la disregulación de la vía del óxido nítrico.
- **Interferon alfa:** Existe una posible relación entre NOIA-NA y el uso de interferón alfa. De media, el episodio ocurre entre 4 y 5 meses tras el inicio del tratamiento, puede ser bilateral en hasta un 67% de los casos. Ante la sospecha, se recomienda suspender el tratamiento, siendo parcialmente reversible.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bossert M, Prati C, Balblanc JC, Lohse A, Wendling D. Aortic involvement in giant cell arteritis: current data. *Joint Bone Spine* 2011; 78:246–51.
- Ching J, Smith SM, Dasgupta B, Damato EM. The role of vascular ultrasound in managing giant cell arteritis in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 2020 Mar-Apr;65(2):218-226.
- De Dompablo E, García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. Ganglion cell analysis at acute episode of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage. A prospective study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Sep;254(9):1793-800.
- Fard MA, Ghahvechian H, Sahrayan A, Subramanian PS. Early macular vessel density loss in acute ischemic optic neuropathy compared to papilledema: implications for pathogenesis. *Transl Vis Sci Technol.* 2018; 7:10.
- Gonzalez-Lopez JJ, González-Moraleja J, Burdaspal-Moratilla A, Rebolleda G, Nuñez-Gomez-Alvarez MT, Muñoz-Negrete FJ. Factors associated to temporal artery biopsy result in suspects of giant cell arteritis: a retrospective, multicenter, case–control study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91: 763-768.
- González-López JJ, González-Moraleja J, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. A calculator for temporal artery biopsy result prediction in giant cell arteritis suspects. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(8): e98-e100.
- Lyons HS1, Quick V2, Sinclair AJ3,4, Nagaraju S5, Mollan SP6. A new era for giant cell arteritis. *Eye (Lond).* 2020 Jun;34(6):1013-1026.
- Niederkohr RD, Levin LA. Management of the patient with suspected temporal arteritis a decision-analytic approach. *Ophthalmology.* 2005;112(5):744.
- Raizada K, Margolin E. Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. 2020 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 32644471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644471/>
- Rath EZ, Hazan Z, Adamsky K, Solomon A, Segal ZI, Levin LA. Randomized Controlled Phase 2a Study of RPh201 in Previous Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2019 Sep;39(3):291-298.
- Rebolleda G, Contreras I, Muñoz Negrete FJ, Noval S, Fernández-Buenaga R, Pérez-López M. Edema de disco monocular en mayores de 45 años. Rebolleda G, Muñoz FJ. *Protocolos en Neuro-oftalmología.* Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: MAC LINE SL., 2010:38-46.
- Rebolleda G, Pérez-López M, Casas-Llera P, Muñoz-Negrete FJ. Treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar;251(3):1031-2.
- Rebolleda G, Perez-Lopez M, Casas-Llera P, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Visual and anatomical outcomes of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high dose systemic corticosteroids. *Graeffes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 Jan;251(1):255-60.
- Rebolleda G, García-Montesinos J, Dompablo E, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, González-López JJ. Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2017 Feb;101(2):143-149.
- Rebolleda G, Díez-Álvarez L, García Marín Y, de Juan V, Muñoz-Negrete FJ. Reduction of peripapillary vessel density by optical coherence tomography angiography from the acute to the atrophic stage in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Ophthalmologica.* 2018; 26:1–9.
- Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2001;45(2):140.
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317.
- Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1921.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

- 1. Con respecto a la Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, ¿qué afirmaciones son correctas?**
  - a) Suele precederse de episodios de pérdida de visión transitoria (amaurosis fugax).
  - b) La resolución del edema de papila da paso a palidez papilar y aumento de excavación.
  - c) Algunos casos pueden experimentar mejoraría de la agudeza visual inicial en las primeras semanas de la evolución.
  - d) No existe predilección por sexo.
  - e) La forma presintomática se caracteriza por presencia de edema de papila sin pérdida de visión ni perimétrica y sin otra causa que lo justifique.
  
- 2. Con respecto a la Neuropatía óptica anterior, ¿qué afirmaciones son correctas?**
  - a) La causa más frecuente es la forma no arterítica.
  - b) Las formas arteríticas son más frecuentes en mujeres.
  - c) La elevación de reactantes de fase aguda confirma la etiología arterítica.
  - d) Los corticoides a altas dosis han demostrado ser beneficiosos en todas las formas de neuropatía óptica.
  - e) Se ha visto una asociación entre ciertos haplotipos del HLA-DRB1 y la incidencia de neuropatía óptica isquémica no arterítica.

- 3. ¿Cuáles de estos fármacos se han asociado con aumento de riesgo de Neuropatía óptica isquémica anterior?**
- a) Interferón alfa.
  - b) Interferón beta.
  - c) Sildenafil.
  - d) Tadalafilo.
  - e) Azatioprina.
- 4. ¿Cuáles de las siguientes complicaciones oculares son características en la arteri-  
tis de células gigantes?**
- a) Neuropatía óptica isquémica anterior.
  - b) Oclusiones arteriales retinianas.
  - c) Oclusiones venosas retinianas.
  - d) Parálisis oculomotoras.
  - e) Ictus hemorrágicos.