

Carrera de Especialista en Toxicología

Facultad de Medicina

Universidad de Buenos Aires

*“Neuropatía óptica de causa
toxicológica”*

Autor: Médica María Sol García Puglisi

Tutor: Profesora Titular Regular de

Toxicología. María Rosa González

Negri

- 2017 -

Indice de temas

1. Introducción
2. Evaluación del paciente con neuropatía óptica
3. Causas más frecuentes de neuropatía óptica tóxica
 - a. Medicamentosas
 - i. Etambutol
 - ii. Isoniacida
 - iii. Linezolid
 - iv. Amiodarona
 - v. Anti Factor de Necrosis Tumoral α
 - vi. Interferón α
 - vii. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5
 - b. Monóxido de carbono
 - c. Solventes orgánicos
 - d. Ambliopía alcohol – tabaco
 - e. Metanol
 - f. Metales
 - i. Plomo
 - ii. Talio
 - iii. Mercurio
4. Abordaje del paciente con neuropatía óptica tóxica
5. Referencias
6. Bibliografía

Introducción

La neuropatía óptica es una condición clínica que implica alguna anomalía o daño al nervio óptico. Las causas de neuropatía óptica pueden clasificarse en congénitas, como por ejemplo la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber, y adquiridas; dentro de éstas últimas caben destacar las neuropatías glaucomatosas, inflamatorias, compresivas, infiltrativas, isquémicas, tóxicas y nutricionales.

La neuropatía óptica de origen toxicológico involucra distintas condiciones médicas que provocan una alteración de la visión como consecuencia de un daño al nervio óptico secundario a la acción de un tóxico. El daño primario, sin embargo, puede involucrar otras estructuras de la vía óptica como la retina, el quiasma o las cintillas ópticas. Clínicamente, se caracteriza por presentar uno o más de los siguientes signos:

- Agudeza visual disminuída para visión de cerca y de lejos. En general, la pérdida de la agudeza visual es lenta, progresiva, bilateral y simétrica, y no se acompaña de dolor.
- Discromatopsia: alteración de la visión de los colores que afecta principalmente al rojo y al verde. Suele ser un signo de aparición temprana.
- Disminución de la sensibilidad al brillo de la luz, que puede persistir incluso después de que la agudeza visual se haya recuperado.
- Disminución de la sensibilidad a los contrastes.
- Defecto del campo visual central o centrocecal por afectación del haz papilomacular.
- Defecto de conducción pupilar aferente.

El nervio óptico es susceptible de ser dañado por distintas sustancias, incluyendo fármacos, metales, alcoholes, hidrocarburos, monóxido de carbono y tabaco. Si bien se desconoce el mecanismo de lesión de la mayoría de dichos tóxicos, se postula una vía final común que implica un daño a nivel mitocondrial, ya que clínicamente se comportan como las neuropatías ópticas hereditarias de origen mitocondrial.

Las neuropatías ópticas tóxicas (NOT) pueden a su vez ser desencadenadas por déficits nutricionales, incluyendo las vitaminas tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), cobalamina (B12) y el ácido fólico. Se debe tener en cuenta que muchos pacientes expuestos en forma crónica a determinadas sustancias como el alcohol y el tabaco suelen además presentar deficiencias nutricionales que pueden contribuir a desarrollar una NOT. Las manifestaciones clínicas de las neuropatías ópticas de origen toxicológico y las de origen nutricional son similares, por lo que la diferenciación entre ambas suele ser dificultosa ⁽¹⁻⁴⁾.

Evaluación del paciente con neuropatía óptica

El diagnóstico de la neuropatía óptica requiere de una historia clínica detallada y un minucioso examen clínico oftalmológico. Los motivos que llevan al paciente a la consulta suelen ser: la disminución de la agudeza visual, la dificultad en la percepción de contrastes, y la menor percepción de los colores.

La disminución de la agudeza visual es lenta, progresiva, bilateral y simétrica, y característicamente no se acompaña de dolor. Comienza como un borramiento o aspecto de turbidez a nivel del punto de fijación (escotoma relativo), que luego progresa a un escotoma central o centrocecal ya que se suele afectar el haz papilomacular; los pacientes con dicha afectación manifiestan dificultades en la lectura. Si bien la disminución de la agudeza visual puede terminar en ceguera, esto no es habitual, a excepción de las intoxicaciones severas por metanol.

La evaluación del campo visual en estos pacientes es esencial, y suele revelar un escotoma central simétrico con preservación de la visión periférica. Además se observa un borramiento de los márgenes de los defectos del campo visual, que es más evidente y fácil de graficar con objetivos de colores, sobre todo el rojo.

La discromatopsia es un signo de aparición temprana, y suele constituir el primer síntoma. Los pacientes refieren que perciben algunos colores como menos brillantes, particularmente el rojo, y en algunos casos pierden totalmente la capacidad de distinguir entre diferentes tonalidades. La dificultad en la percepción de los colores es desproporcionada con respecto a la disminución de la agudeza visual. Se debe realizar un examen de visión cromática con el Test de Ishihara para detectar esta alteración, teniendo en cuenta que hasta un 7% de la población masculina puede presentar un defecto congénito de la visión de los colores en la gama rojo-verde.

La respuesta pupilar a la luz y a la acomodación suele estar conservada; no se observa un defecto pupilar aferente relativo ya que la afectación es bilateral y simétrica.

En estadios tempranos, el fondo de ojo revela un disco óptico de apariencia normal, si bien puede encontrarse edema de papila e hiperemia en intoxicaciones agudas. Si el daño al nervio óptico no se interrumpe, puede sobrevenir la atrofia del mismo. Sin embargo, la suspensión del agente agresor no siempre se traduce en un freno de la progresión de la enfermedad.

Si la presentación clínica es atípica, o no surge en la anamnesis una causa evidente que justifique el cuadro, se debe solicitar una neuroimagen para descartar otras causas de neuropatía óptica. El estudio más apropiado es la resonancia nuclear

magnética de nervio óptico y quiasma, con y sin contraste; en las neuropatías ópticas de causa toxicológica y nutricional, no se observan hallazgos patológicos.

Las pruebas electrofisiológicas, como los potenciales evocados visuales y el electroretinograma, también pueden contribuir al diagnóstico, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Los potenciales evocados visuales demuestran una marcada disminución de la amplitud, con latencia conservada. El patrón del electroretinograma puede descartar alteraciones de la retina, y permite detectar toxicidad ocular por drogas cuando el paciente aún se encuentra en la etapa subclínica.

Por otra parte, dentro de la evaluación del paciente se deben tomar en cuenta los diagnósticos diferenciales, y solicitar los exámenes complementarios pertinentes para descartarlos (como por ejemplo, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico para descartar una causa nutricional)⁽¹⁻⁴⁾.

Causas más frecuentes de NOT

- Medicamentosas

El ojo es un órgano complejo en el que una mínima alteración puede traducirse en un importante defecto funcional; es por esto que los efectos adversos relacionados a drogas con impacto a nivel ocular deben pesquisarse en todos los pacientes que estén bajo tratamiento con una droga con toxicidad ocular conocida, aunque esta sea infrecuente. Si no se detecta tempranamente, el daño puede ser irreversible y la afectación de la visión volverse permanente.

La pequeña masa del ojo y su rica vasculatura hacen que este órgano sea particularmente vulnerable a un posible daño por la administración sistémica de drogas, ya que estas condiciones favorecen una distribución selectiva a tejidos específicos como la retina o el nervio óptico.

Los efectos adversos oftalmológicos relacionados a drogas a su vez se relacionan a diversos factores, como por ejemplo los niveles terapéuticos de la droga, y la duración del tratamiento. El tiempo de latencia hasta la aparición de los síntomas es variable, y el daño puede persistir incluso luego de la suspensión del agente agresor.

A continuación se detallarán aquellas drogas que con mayor frecuencia pueden provocar una NOT⁽⁵⁻⁶⁾.

Etambutol

El etambutol es una droga de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis, y sus efectos a nivel ocular se describieron en los años sesenta cuando se comenzó a

utilizar para tal fin. La neuritis óptica es un efecto adverso potencialmente grave pero afortunadamente poco frecuente en pacientes que reciben etambutol a dosis estándar.

El mecanismo exacto de toxicidad no ha sido identificado; sin embargo, se postula que estaría relacionado a la capacidad del etambutol y su metabolito de quelar cobre a nivel de las células ganglionares de la retina y sus axones en el nervio óptico, lo cual a su vez podría afectar la actividad de la citocromo c oxidasa mitocondrial y provocar la neuropatía óptica.

La forma de presentación es variable, pero se suele manifestar como una pérdida progresiva, bilateral y simétrica de la agudeza visual, no dolorosa, o como una discromatopsia a predominio de la gama rojo-verde. Al igual que en las neuropatías ópticas secundarias a otras causas, el defecto del campo visual más frecuentemente hallado es un defecto central, con visión periférica conservada y acompañado de un fondo de ojo normal.

Las manifestaciones oculares se presentan en forma tardía, generalmente a partir del segundo mes de tratamiento (la media de latencia entre el inicio del etambutol y los efectos tóxicos es de 3 a 5 meses); incluso se han reportado casos de toxicidad a los 12 meses de haber iniciado la droga. Sin embargo, no hay evidencia de que pueda ocurrir daño ocular una vez suspendido el tratamiento.

La toxicidad del etambutol no sólo está relacionada a la duración del tratamiento, sino también a la dosis. La incidencia reportada de neuritis retrobulbar asociada a etambutol varía desde el 18% en pacientes recibiendo dosis de 35 mg/kg/día por más de dos meses, descendiendo a 5-6% en pacientes recibiendo 25 mg/kg/día, y es menor al 1% en paciente recibiendo 15 mg/kg/día (dosis inicial habitual). Sin embargo, se han reportado casos de toxicidad con dosis de 12 mg/kg/día, de manera que no hay una dosis segura de etambutol que esté libre de riesgo de desarrollar una neuritis óptica, sobre todo en pacientes que tengan asociado algún factor agravante, como el deterioro de la función renal (ya que esta droga se elimina principalmente por esta vía).

Los pacientes en tratamiento con etambutol deben ser monitoreados clínicamente con evaluaciones periódicas de la agudeza visual, visión cromática y campimetría para detectar oportunamente un posible deterioro de la función visual. Cuando se encuentra disponible, la tomografía de coherencia óptica es un estudio que permite objetivar el daño al nervio óptico, ya que mide el grosor de las capas de la retina y detecta el daño secundario a etambutol en estadios precoces. Una vez hecho el diagnóstico, la droga se debe suspender inmediatamente.

La reversibilidad de la neuritis óptica por etambutol está discutida. Clásicamente, se la describe como una toxicidad dosis y tiempo dependiente,

reversible con la suspensión de la droga, con un período de recuperación que puede extenderse durante semanas o meses dependiendo del daño. Sin embargo, se han reportado casos de daño ocular permanente por etambutol, aún con una discontinuación temprana del mismo. La potencial toxicidad es impredecible, por lo que la droga debe ser prescrita con cautela.

En aquellos pacientes con diagnóstico de tuberculosis que reciben tratamientos combinados y que desarrollan una neuropatía óptica es frecuente que se sospeche en primer lugar del etambutol como posible desencadenante; sin embargo, en aquellos pacientes que no evolucionan favorablemente o incluso empeoran tras la suspensión del etambutol, se deben considerar otras drogas con potencial toxicidad ocular (1,2,3,6-10).

Isoniacida

La isoniacida, otra droga de primera línea en el tratamiento y la profilaxis contra la tuberculosis, también se ha asociado a neuropatía óptica y deterioro de la función visual. En estos casos, al igual que en los pacientes que presentan polineuropatía periférica por esta droga, está indicada la administración de piridoxina 100 – 200 mg/día, además de la discontinuación de la isoniacida. Teniendo en cuenta que el tratamiento para la tuberculosis requiere de la combinación de más de una droga, en aquellos pacientes que reciben tratamiento combinado con isoniacida y etambutol y desarrollan una neuritis óptica grave, se deben suspender ambas en forma conjunta (2,3,9,10).

Linezolid

El linezolid es un antibiótico sintético del grupo de las oxazolidinonas que se utiliza en el tratamiento de infecciones severas por bacterias Gram positivas (estafilococos y estreptococos meticilino resistentes, enterococos vancomicina resistentes), y es una droga de segunda línea en el tratamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente. Suele reservarse para el tratamiento de infecciones graves donde otros antibióticos han fracasado. Los pacientes en tratamiento con linezolid deben ser monitoreados para detectar los efectos adversos graves que se relacionan a esta droga, como son la mielosupresión, la neuropatía periférica y óptica, y la acidosis láctica.

El linezolid inhibe la síntesis proteica bacteriana, pero no actúa sobre la síntesis de proteínas citoplasmáticas en las células del huésped. Sin embargo, la administración prolongada de dicha medicación sí puede alterar la síntesis de proteínas mitocondriales; se postula que la neuropatía óptica asociada al linezolid está causada por esta disfunción mitocondrial.

Los datos sobre la prevalencia de neuropatía óptica en pacientes tratados con linezolid son muy variables; algunos estudios de cohortes y series de casos demostraron una baja prevalencia (de entre 1,3 y 3,3%), mientras que meta análisis más recientes evidenciaron prevalencias de 8% y 13,2%.

La neuropatía óptica secundaria a linezolid parece depender del tiempo de exposición, manifestándose entre los 5 y 10 meses de tratamiento (media de 9 meses). La seguridad en la administración de linezolid se ha establecido hasta los 28 días; sólo dos de los casos de neuropatía óptica se dieron en un período de tiempo menor.

En el caso del linezolid, el déficit de la visión es reversible con la suspensión del mismo; en cambio, la neuropatía periférica no suele mejorar ^(3,6,11,12).

Amiodarona

La amiodarona es un potente antiarrítmico con un amplio espectro de efectos adversos, pudiendo afectar distintos órganos de la economía, entre ellos el ojo. Si bien el efecto adverso a nivel ocular más frecuente son los microdepósitos corneales que raramente se traducen en una alteración de la visión, casi el 2% de los usuarios pueden desarrollar una neuropatía óptica con alteración de la función visual. Estos casos se suelen presentar no antes de los 9 meses de exposición, pero se debe tener en cuenta que el tratamiento con amiodarona puede ser mucho más prolongado por la persistencia de las arritmias que justifican la indicación de la medicación.

La amiodarona es una molécula catiónica anfófila de larga vida media que posee grupos hidrofóbicos que le permiten ingresar a los lisosomas y unirse irreversiblemente a los lípidos polares, inhibiendo además la actividad de las enzimas fosfolipasas. De esta manera forma complejos droga-lípidos que no pueden ser destruidos y son consecuentemente acumulados como cuerpos de inclusión citoplasmáticos en distintos tejidos, incluyendo el nervio óptico. Se cree que esta lipodosis inducida estaría involucrada en el desarrollo de varios de los efectos adversos relacionados a la amiodarona, pero el mecanismo exacto de lesión se desconoce. A diferencia de otras neuropatías ópticas inducidas por drogas, en este caso el efecto es independiente de la dosis.

Los hallazgos clínicos de la neuropatía óptica asociada a amiodarona son similares a los de la neuropatía óptica isquémica no arterítica (NOI-NA), la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual por afectación del nervio óptico en pacientes mayores de 50 años. Estas condiciones se diferencian por su lateralidad, los hallazgos en el fondo de ojo y la duración del edema de papila.

En la NOI-NA, la pérdida de visión es de instalación aguda, y generalmente unilateral. En la neuropatía óptica por amiodarona, en cambio, la disminución de la agudeza visual es insidiosa, y en hasta dos tercios de los casos es bilateral de inicio.

Si bien en ambas entidades el fondo de ojo evidencia un edema de papila, en la NOI-NA el mismo suele resolver en pocas semanas, mientras que en la neuropatía por amiodarona este tiempo se prolonga, con una media de 3 meses luego de la interrupción del tratamiento.

Sin embargo, debido a que muchos de los pacientes que requieren amiodarona presentan varios factores de riesgo cardiovascular asociados, algunos autores postulan que los pacientes diagnosticados con neuropatía óptica secundaria a amiodarona podrían en realidad considerarse como pacientes con una neuropatía óptica isquémica. Este punto es controvertido; no obstante, todos los autores concuerdan en que los pacientes tratados con esta medicación deben ser monitoreados para detectar tempranamente esta complicación que, aunque infrecuente, puede provocar una importante morbilidad. La distinción entre ambos cuadros, empero, no es un dato menor, ya que la sustitución de la amiodarona por otro antiarrítmico no siempre es bien tolerada por el paciente ^(1,2,3,6,13,14).

Anti Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)

Los agentes anti TNF- α se utilizan en el tratamiento de un amplio rango de trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoidea y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se los asocia con enfermedades desmielinizantes, tanto centrales como periféricas, entre ellas la neuritis óptica.

No obstante, algunos autores sostienen que la relación entre los anti TNF- α y las enfermedades desmielinizantes podría ser casual, ya que la prevalencia de esclerosis múltiple en individuos tratados con estos agentes y la población general es similar. Otros argumentan que la enfermedad inflamatoria de base del individuo que motiva el tratamiento con anti TNF- α sería la condición que predispone a los pacientes a desarrollar enfermedades desmielinizantes.

A pesar de la controversia respecto de si los anti TNF- α son la causa de dichas enfermedades desmielinizantes, si desenmascaran un trastorno subyacente, o si simplemente estos hechos se relacionan de forma casual, es recomendable monitorear la función visual en estos pacientes^(3,15).

Interferón alfa

Los interferones son glicoproteínas que se encuentran naturalmente en el organismo, y actúan modificando respuestas biológicas. El interferón alfa-2a es una forma sintética del interferón alfa, utilizado en el tratamiento de enfermedades virales crónicas y antineoplásicas por su acción antiproliferativa e inmunomoduladora.

Si bien es infrecuente, entre las 3 semanas y los 6 meses de tratamiento con interferón puede presentarse una neuropatía óptica isquémica secundaria al depósito

de inmunocomplejos a nivel de la microcirculación del nervio óptico, seguida de una respuesta inflamatoria local que provoca isquemia retinal. A diferencia de la NOI-NA de causa idiopática, que son la mayoría, la disminución de la agudeza visual no es aguda y unilateral, sino bilateral y subaguda. Al igual que con neuropatías ópticas de otro origen, el defecto del campo visual suele ser central, siendo la discromatopsia un signo que se presenta tempranamente. La reversibilidad del cuadro dependerá del daño instalado antes de la detección del mismo y la interrupción de la exposición⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Inhibidores de la Fosfodiesterasa tipo 5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como el sildenafil, son empleados en el tratamiento de la disfunción eréctil. Se estima que en algunos países son utilizados por hasta el 2% de la población masculina mayor de 65 años.

Para el sildenafil están descriptos distintos efectos adversos oftalmológicos, y se lo asocia con el desarrollo de neuropatía óptica isquémica secundaria a su capacidad de aumentar los niveles de óxido nítrico, que a su vez provoca vasodilatación, pudiendo interferir con la autorregulación de la circulación a nivel del nervio óptico.

La dosis recomendada es de 25-50 mg, pudiendo aumentarse hasta 100 mg tres veces por semana; dosis mayores aumentan la frecuencia de efectos adversos, sin aumentar la eficacia. Sin embargo, se han reportado casos de NOI-NA asociados al uso de sildenafil en dosis de 50 mg, con frecuencias de uso variables.

Nuevamente se presenta la controversia respecto de si es la droga la que desencadena este efecto adverso, o si las condiciones basales de los usuarios, debido a su edad y comorbilidades, son las que en realidad condicionan el desarrollo de la neuropatía óptica isquémica. La Organización Mundial de la Salud y la Food and Drug Administration de Estados Unidos determinaron que la relación causal entre el sildenafil y la NOI-NA es “posible”^(3,19,20).

- **Monóxido de carbono**

El monóxido de carbono (CO) es una causa frecuente de intoxicación accidental, con elevada morbimortalidad. Es un gas que se genera a partir de la combustión incompleta de compuestos que contienen carbono, y no posee características organolépticas que permitan detectarlo, de allí su peligrosidad.

Las fuentes de CO son múltiples, incluyendo todos aquellos artefactos que se utilizan para generar calor a partir de la combustión, como por ejemplo estufas, salamandras y hornos, así como motores y generadores eléctricos, e incendios de cualquier origen.

La fisiopatología detrás de la intoxicación por CO es compleja; en primer lugar, el CO se une a la molécula de hemoglobina y disminuye su capacidad de transporte de oxígeno, al tiempo que genera un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, dificultando la cesión de oxígeno a los tejidos. De esta manera genera una hipoxia generalizada que puede afectar a cualquier órgano de la economía, pero impacta mayormente a aquellos órganos con un consumo basal de oxígeno mayor, tales como el cerebro y el miocardio.

Pero la toxicidad del CO no se puede explicar únicamente por sus efectos sobre la hemoglobina. La injuria celular secundaria a la hipoxia genera una cascada inflamatoria que a su vez daña la microvasculatura cerebral, y promueve la formación de radicales libres del oxígeno y la consecuente peroxidación lipídica, pudiendo afectar las vainas de mielina neuronales. Simultáneamente al estrés oxidativo perivascular, hay activación de aminoácidos excitatorios que también promueven el daño neuronal.

Debido a la susceptibilidad del sistema nervioso central a la hipoxia, los pacientes que sufren una intoxicación por CO pueden presentar síntomas neurológicos y/o psiquiátricos en forma persistente a partir del episodio agudo o en forma diferida luego de un período de mejoría aparente, constituyendo el síndrome neurológico tardío. En este contexto, pueden manifestar alteraciones de la función visual, que son mucho más infrecuentes que otras manifestaciones neuropsiquiátricas tales como amnesia, apraxia, disfunciones cognitivas, parkinsonismo, entre otras.

La disminución de la agudeza visual en el contexto de esta intoxicación suele tener un origen central, por detrás del quiasma óptico, y no guardar relación con eventos isquémicos a nivel de las estructuras oculares propiamente dichas. Por esta razón, las manifestaciones clínicas que se sucedan en consecuencia serán variables, y dependerán de las áreas afectadas a nivel de la vía óptica y la corteza visual.

Las secuelas visuales pueden manifestarse abruptamente en el episodio de intoxicación aguda, o presentarse en forma diferida luego de días, semanas o meses de la exposición. Un grupo interdisciplinario de médicos en Turquía ⁽²¹⁾ presentó en 2008 el caso de una paciente de 21 años que tras recuperarse de una intoxicación aguda grave por CO presentó un importante deterioro de la agudeza visual, que le impedía leer, 4 años más tarde. En dicha oportunidad se le realizó una tomografía por emisión de positrones que evidenció un metabolismo disminuido a nivel de la corteza occipital bilateral. A pesar del tiempo transcurrido desde la intoxicación, se le indicaron un total de 50 sesiones de oxígeno hiperbárico, posterior a las cuales la paciente demostró mejoría clínica (aumento de la agudeza visual de 0.2 a 0.5, lo cual le permitía leer) y de los exámenes complementarios, con un aumento del metabolismo basal a nivel de la corteza occipital.

Asimismo, Ersanli y col. ⁽²³⁾ reportaron los casos de dos mujeres que, habiendo superado una intoxicación aguda por CO, y luego de varios días de mostrarse asintomáticas, evidenciaron una pérdida de la visión casi completa. En ambos casos se indicaron múltiples sesiones de oxígeno hiperbárico, con mejoría significativa de la agudeza visual.

El tratamiento de la intoxicación por CO consiste en implementar las medidas de soporte necesarias, y administrar oxígeno al 100% tan pronto como sea posible. Para los casos de mayor gravedad, se indica la administración de oxígeno hiperbárico, ya que no sólo permite eliminar más rápidamente el CO y aumentar la oferta de oxígeno a los tejidos, sino que además posee propiedades antiinflamatorias y previene la peroxidación lipídica, interfiriendo de esta manera con los mecanismos involucrados en el desarrollo de secuelas neurológicas. La latencia y el número de sesiones de oxígeno hiperbárico óptimos, así como su verdadero rol en la prevención del desarrollo del síndrome neurológico tardío no están establecidos, debido a la falta de evidencia concluyente. Sin embargo se postula que debe indicarse idealmente dentro de las 6 horas de la exposición, y hasta las 24 horas posteriores.

No obstante, los casos arriba referidos parecen demostrar que la implementación de dicho tratamiento puede ser beneficiosa incluso años después de la intoxicación. El antecedente de pacientes que presentaron evidente mejoría clínica con tratamientos diferidos es alentador y debe impulsar la búsqueda de nueva evidencia que permita reglamentar dicha terapéutica⁽²¹⁻²⁴⁾.

- Solventes orgánicos

Los solventes orgánicos son un grupo de hidrocarburos relativamente volátiles que se utilizan ampliamente en la industria (combustibles, pinturas, limpieza en seco, pegamentos, entre otros) para disolver y remover materiales insolubles en agua. Se sabe que el uso regular y la exposición a estas sustancias tienen un efecto neurotóxico, con impacto en el sistema nervioso central y periférico, así como en los órganos sensoriales.

Los solventes orgánicos utilizados en la industria de la limpieza en seco son hidrocarburos clorados, como el tetracloroetileno; actúan como agentes limpiadores que permiten remover las manchas de grasa y aceite de la ropa. La exposición a dichos solventes se ha asociado a defectos visuales tanto en trabajadores como en individuos expuestos por vivir en las proximidades de locales de limpieza en seco.

Jiménez Barbosa y col. ⁽²⁵⁾, en el año 2014, llevaron a cabo un estudio donde evaluaron la función visual en 33 trabajadores de dicha industria y los compararon con 35 individuos pareados por sexo y edad que no estaban expuestos a solventes

orgánicos. En concordancia con reportes previos, encontraron que los trabajadores expuestos presentaban alteración en la discriminación de colores, particularmente de la gama azul-amarillo, y en la percepción de contrastes lumínicos. Asimismo, evaluaron aspectos más complejos de la visión, como la detección y reconocimiento de formas y patrones de movimiento, que requieren de la integración de los aspectos básicos de la imagen (como color y contraste) y su procesamiento en niveles más altos del sistema visual. Los trabajadores expuestos demostraron un rendimiento significativamente inferior en dichas pruebas al compararlos con los no expuestos. No se encontró una correlación significativa entre las distintas alteraciones de la función visual y los años de exposición a solventes orgánicos, lo que sugiere que existen factores individuales tales como variaciones metabólicas, estado nutricional, factores inmunogenéticos, entre otros, que determinan la forma específica en la que cada individuo reacciona frente al tóxico.

Schreiber y col. ⁽²⁶⁾ investigaron los efectos sobre la visión en individuos con exposición ambiental a tetracloroetileno por residir o trabajar en edificios compartidos con locales de limpieza en seco. Encontraron que los expuestos presentaban una marcada disminución en la percepción de contrastes con respecto al grupo control, si bien no hubo diferencias significativas en la visión cromática ni en la agudeza visual entre ambos grupos.

Estos hallazgos remarcan la importancia de la regulación estricta de los niveles permitidos de exposición a solventes orgánicos en el ámbito laboral; los trabajadores del rubro pueden implementar medidas de protección personal para disminuir la exposición, pero quienes residen en áreas cercanas también deben ser protegidos.

Exposiciones laborales a hidrocarburos en otros ámbitos laborales han demostrado resultados en la función visual similares a los anteriormente mencionados. Costa y col. ⁽²⁷⁾ estudiaron a un grupo de empleados de estaciones de servicio expuestos a tolueno, xileno y benceno, que se utilizan para aumentar el octanaje de los combustibles. Encontraron que presentaban una alteración en la discriminación de los colores, tanto en la gama azul-amarillo como rojo-verde, y una disminución de la percepción de contrastes con respecto a un grupo control.

Beckman y col. ⁽²⁸⁾, por otra parte, tomaron como objeto de estudio a un grupo de trabajadores de la industria automotriz, expuestos a distintos solventes orgánicos, principalmente hexano, presentes en los productos utilizados para remover aceite y grasa de las autopartes. En ellos evidenciaron una discromatopsia a predominio de la gama azul-amarillo, que se correlacionaba con los niveles de exposición previa a compuestos orgánicos volátiles. Se debe destacar que, si bien la ceguera rojo-verde puede ser congénita en hasta el 7% de la población masculina, la prevalencia de ceguera hereditaria azul-amarillo es 0.0001%, de manera que el hallazgo de esta particular discromatopsia orienta a pensar en causas adquiridas. Para este estudio,

fueron excluidos aquellos individuos que presentaban otros factores de riesgo que pudieran sesgar el resultado, como la presencia de glaucoma o cataratas, o el consumo de alcohol.

Por otra parte, la exposición a solventes orgánicos puede darse fuera del ámbito laboral. Los hidrocarburos contenidos en algunos productos industriales y domésticos, como pinturas, lacas o pegamentos, contienen tolueno, que es utilizado como sustancia de abuso por sus efectos euforizantes. La inhalación crónica de tolueno puede traer aparejadas complicaciones en la esfera neurológica, y se han reportado casos de pacientes con neuritis óptica y disminución de la agudeza visual ⁽²⁹⁻³¹⁾. Se debe tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes presentan concomitantemente déficits nutricionales que pueden contribuir al desarrollo de la neuropatía. La interrupción del consumo de productos que contienen tolueno no siempre se traduce en una recuperación de la visión, ya que la respuesta al tratamiento está condicionada por el grado del daño al nervio óptico⁽²⁵⁻³⁵⁾.

- **Ambliopía alcohol-tabaco**

El término ambliopía alcohol-tabaco, acuñado a fines del siglo XIX, es engañoso; no se trata de una verdadera ambliopía sino de una neuropatía óptica, y no hay evidencia concluyente de que realmente se deba a la interacción o al sinergismo entre el alcohol etílico y el tabaco. Sin embargo, existen pacientes con antecedente de consumo problemático de alcohol y tabaco que desarrollan una neuropatía óptica bilateral, presentando una disminución gradual de la agudeza visual, con el característico escotoma central o centrocecal y discromatopsia a predominio de la gama rojo-verde.

Este diagnóstico era mucho más frecuente en el pasado, a pesar de que el consumo de tabaco y alcohol en la población general era menor que en la actualidad; es posible que muchos pacientes no hayan sido diagnosticados adecuadamente. De hecho, se demostró que algunos pacientes con diagnóstico de ambliopía alcohol-tabaco en realidad eran portadores de una mutación genética característica de la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber. Asimismo, la posibilidad de hacer diagnósticos diferenciales a principios del siglo XX estaba limitada por la falta de tecnología, y porque muchos cuadros hoy claramente definidos no habían sido descritos aún.

Debido a que es frecuente que los pacientes con consumo problemático de alcohol sean también fumadores, se vuelve difícil separar estos dos factores. Sin embargo, actualmente algunos autores sostienen que existen dos entidades diferenciadas: la neuropatía óptica por tabaco, y una neuropatía óptica nutricional secundaria al consumo excesivo de alcohol etílico.

Es frecuente que los pacientes que consumen alcohol en forma crónica se encuentren malnutridos y presenten déficits nutricionales, sobre todo de vitaminas del grupo B y ácido fólico. Esta sería la verdadera causa de la neuropatía óptica que desarrollan estos pacientes, y no un efecto directo del alcohol. De hecho, Carroll ⁽³⁶⁾ en el año 1947 demostró que un grupo de pacientes con diagnóstico de ambliopía alcohol-tabaco recuperaron total o parcialmente su visión luego de recibir suplementos vitamínicos, aún a pesar de continuar con el consumo de tabaco y alcohol.

La neuropatía óptica por tabaco es poco frecuente, y afecta principalmente a hombres que consumen tabaco en pipa o puros. Se trata de un diagnóstico de exclusión, y el resto de las causas de neuropatía óptica (tales como las nutricionales, inflamatorias, hereditarias, entre otras) deben ser estudiadas y descartadas. El mero antecedente de consumo de tabaco en un paciente que presenta clínica compatible con el diagnóstico no es suficiente.

Varios reportes confirman la coexistencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con neuropatía óptica por tabaco; una hipótesis diagnóstica sostiene que estaría en relación con el metabolismo del cianuro que contiene el humo de tabaco (del cual participa la vitamina B12). En efecto, se han reportado casos de pacientes que presentaron mejoría clínica al ser suplementados con vitamina B12, a pesar de continuar fumando. Por dicho motivo, se propone como tratamiento para estos pacientes administrar suplementos vitamínicos además de suspender el consumo de tabaco^(1,2,3,36-42).

- **Metanol**

El metanol es un alcohol tóxico (no destinado a la ingesta), que se utiliza como solvente en distintos productos domésticos e industriales. Se lo puede encontrar en líquidos anticongelantes, líquidos limpiaparabrisas, perfumes, fluido de fotocopiado, o como adulterante en bebidas alcohólicas. La ingesta accidental o con fines suicidas de alguno de estos productos, incluso en cantidades pequeñas, puede dar lugar a una intoxicación grave, con una alta morbimortalidad. Incluso se han reportado casos de toxicidad severa por exposición a metanol por vía transdérmica^(43,44).

Los efectos tóxicos del metanol están relacionados con la formación y acumulación de ácido fórmico, un metabolito que se obtiene a partir de la oxidación del metanol por la acción sucesiva de las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa. Esto determina que los efectos de la intoxicación no sean inmediatos, sino que pueden presentarse varias horas posteriores a la ingesta del tóxico.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar síntomas gastrointestinales, neurológicos y oftalmológicos. Al igual que con otros alcoholes, las ingestas significativas de metanol provocan síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos y dolor abdominal; a nivel del sistema nervioso central remedan un cuadro de ebriedad seguido de distintos grados de deterioro del sensorio, pudiendo llegar al coma. La intoxicación cursa además con alteraciones características del medio interno: inicialmente, incluso antes de que el paciente manifieste síntomas clínicos, se observa un aumento del gap osmolar (diferencia entre la osmolaridad del plasma medida y la osmolaridad calculada) como consecuencia de la presencia de metanol; a medida que el mismo es metabolizado a ácido fórmico, se desarrolla una acidosis metabólica con anion gap aumentado que puede poner en riesgo la vida del paciente.

Por otro lado, el ácido fórmico es el responsable de las manifestaciones visuales de la intoxicación por metanol; aproximadamente el 50% de los pacientes expuestos presentan algún defecto de la visión. El ácido fórmico genera un daño mitocondrial directo, mediante la inhibición de la citocromo oxidasa e interrupción de la fosforilación oxidativa, para el cual las células epiteliales pigmentarias de la retina y las células que conforman el nervio óptico son especialmente susceptibles.

Los síntomas visuales incluyen fotofobia, visión borrosa, discromatopsias, visión “en tormenta de nieve” e incluso ceguera total en los casos de mayor gravedad. Al examen físico puede observarse un escotoma central en el campo visual, con pupilas de reacción enlentecida o ausente a la luz; el fondo de ojo evidencia hiperemia, palidez y eventualmente atrofia del nervio óptico, con edema y hemorragias retinianas. La agudeza visual suele estar severamente comprometida, y a diferencia de lo que ocurre con las neuropatías ópticas de otras causas, es de rápida progresión y puede ser irreversible.

Debido a la potencial gravedad del cuadro clínico, ningún contacto con metanol debe ser minimizado. El tratamiento consiste en primer lugar en implementar las medidas de sostén necesarias, como el soporte de la vía aérea, hidratación y correcciones del medio interno.

El tratamiento específico de la intoxicación con metanol consiste en la inhibición de la enzima alcohol deshidrogenasa, para evitar la formación del ácido fórmico. El fomepizole es un antagonista competitivo de dicha enzima, pero no se encuentra disponible en nuestro país. Puede indicarse en cambio el tratamiento con etanol, que también es sustrato de la alcohol deshidrogenasa y se une a ella con mayor afinidad, impidiendo que el metanol sea metabolizado, y permitiendo que éste sea eliminado por vía renal, o eventualmente, por hemodiálisis^(2,3, 43-50).

- Metales

Los metales pesados son componentes naturales de la corteza terrestre, y han sido utilizados por el hombre durante miles de años. Las fuentes potenciales de exposición a metales incluyen fuentes naturales como las napas de agua subterránea o las minas; procesos industriales; productos comerciales; y contaminación de alimentos y productos herbarios, entre otras.⁽⁵¹⁾

Plomo

El plomo es un metal que puede ser hallado en una amplia variedad de productos, incluyendo baterías de automóviles, caños y elementos para soldar, municiones, cosméticos y plomadas; antiguamente podía encontrarse plomo en pinturas de interiores y en combustibles, pero estos usos se encuentran actualmente restringidos. Este metal no posee una función biológica conocida, y la exposición al mismo puede ocasionar efectos deletéreos en el sistema nervioso central, sistema hematopoyético, riñón y sistema musculoesquelético.

La intoxicación plúmbica puede cursar, además, con alteraciones funcionales y estructurales del sistema visual. Las formas de presentación clínica incluyen ambliopía, ceguera, neuritis óptica, atrofia del nervio óptico, escotomas periféricos y centrales, disminución de la agudeza visual y parálisis de los músculos extraoculares. Estudios en animales han demostrado la formación de depósitos pigmentarios de plomo en los márgenes del disco óptico, neuritis retrobulbar y atrofia del nervio óptico, menor densidad neuronal y disminución de arborización axonal en células de la corteza visual, y apoptosis selectiva de los bastones de la retina.

Cavalleri y col.⁽⁵²⁾ estudiaron a un grupo de 35 trabajadores expuestos a estearato de plomo y evidenciaron un escotoma central con significativa disminución de la agudeza visual en 10 de los pacientes expuestos, mientras que ninguno de los sujetos del grupo control presentó alteraciones similares. Encontraron que la aparición del escotoma se relacionaba con los años de exposición laboral al plomo.

Ekinci y col.⁽⁵³⁾ evaluaron, mediante la implementación de la tomografía de coherencia óptica, a trabajadores de una fábrica de baterías; separaron a los sujetos de estudio en 4 grupos, según su actividad específica y su grado de exposición al plomo. Observaron una diferencia estadísticamente significativa en los valores de grosor de las fibras retinales, así como en el de la capa macular y la capa coroidal, encontrando que el grosor de las tres capas era menor en los grupos con mayor exposición. Ninguno de los pacientes reportó alteraciones subjetivas de la función visual, a pesar de manifestar otros síntomas tales como debilidad, dolor muscular, irritabilidad, anorexia y dolor abdominal; esto sugiere que en pacientes expuestos a

plomo en forma crónica se deberían implementar pruebas objetivas que permitan evaluar la función visual, aun encontrándose asintomáticos.

Por otra parte, la exposición al plomo no siempre se produce en forma crónica dentro del ámbito laboral; existen casos de intoxicación aguda por plomo, por ejemplo secundarios a la ingesta de elementos que contienen una alta concentración del metal. Patel y Athawale⁽⁵⁴⁾ describieron el caso de una niña de 11 meses que, tras ingerir una plomada que quedó retenida en el tubo digestivo, presentó un cuadro de encefalopatía aguda que posteriormente desarrolló un neuropatía óptica de origen isquémico.

Talio

Desde su descubrimiento en 1861, al talio se le han atribuido intoxicaciones ocupacionales, accidentales e incluso con fines homicidas. Este metal pesado forma parte de rocas y minerales tales como granito, esquisto, roca volcánica y pirita, necesarias para la producción de ácido sulfúrico; además se obtiene como un subproducto en los procesos de refinación de hierro, plomo, cadmio y cobre. Es utilizado en aleaciones por su efecto anticorrosivo; en lentes ópticas para aumentar el índice de refracción, y forma parte de los filamentos de tungsteno de lámparas, se utiliza en joyería de imitación y en pintura artística. Pequeñas cantidades de sales de talio se utilizan como contraste radioactivo con fines médicos diagnósticos. Antiguamente era empleado como rodenticida, pero en 1973 dicho uso fue prohibido por la Organización Mundial de la Salud debido a continuos reportes de intoxicaciones en humanos.

La intoxicación por talio se manifiesta inicialmente como síntomas gastrointestinales, seguidos días después de una polineuropatía dolorosa rápidamente progresiva y ascendente, pudiendo presentar además trastornos psiquiátricos y cognitivos. Entre las 2 y 4 semanas de la exposición se produce la alopecia, signo característico de esta intoxicación.

El mecanismo fisiopatológico por el cual el talio genera los daños descritos estaría relacionado a su capacidad de interferir en procesos biológicos mediados por potasio, ya que ambos iones comparten la misma carga eléctrica y poseen un radio atómico similar. De esta manera, reemplaza al potasio en la activación de determinadas enzimas, como la sodio – potasio ATPasa, interfiriendo en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo, lo cual lleva a la pérdida de la integridad de la membrana celular y a la consecuente degeneración axonal a nivel del sistema nervioso central y periférico.

Asimismo, el talio puede ocasionar un daño severo al nervio óptico, afectando al 25% de los pacientes expuestos en forma aguda, y a la práctica totalidad de los pacientes expuestos crónicamente. Provoca una neuropatía óptica que puede evolucionar a la atrofia del nervio óptico y a una disminución permanente de la agudeza visual. Las alteraciones funcionales incluyen una alteración en la percepción de contrastes, discromatopsia a predominio del color azul (tritanopia), disminución variable de la agudeza visual y escotomas centrales o centrocecales. En etapas tempranas, el fondo de ojo evidencia signos de neuritis, con una papila roja y mal definida, que evoluciona un disco óptico pálido como resultante de la atrofia.

Los síntomas visuales pueden presentarse en forma tardía con respecto a otros síntomas neurológicos, y son progresivos incluso habiendo cesado la exposición. El talio se distribuye más lentamente hacia el sistema nervioso central que a la sangre periférica, lo cual puede contribuir a la progresión de síntomas neurológicos incluso con concentraciones séricas en descenso. Peclová y col. ⁽⁵⁷⁾ describieron los casos de dos mujeres intoxicadas intencionalmente con talio; ambas presentaron inicialmente dolor intenso y parestesias en miembros inferiores, agregando posteriormente visión borrosa. En el primer caso se constató inicialmente un defecto central en el campo visual, acompañado de una palidez relativa del extremo temporal del disco óptico derecho. Un año y medio después, y habiendo mediado tratamiento, la paciente presentaba una atrofia difusa del nervio óptico derecho y una atrofia parcial, a nivel temporal, de la papila izquierda. Funcionalmente manifestaba dificultad para leer, y para la discriminación de los colores. La segunda paciente, a pesar de presentar una disminución severa de la agudeza visual con un escotoma central en el campo visual, no evidenciaba inicialmente alteraciones en el fondo de ojo. Un año y medio después, ambos discos ópticos se encontraban pálidos y atróficos, la paciente continuaba con un defecto central en el campo visual, manifestando dificultades severas para la visión cercana y la discriminación de colores.

Por lo tanto, los resultados normales de las pruebas electrofisiológicas y del fondo de ojo en etapas tempranas de la afectación visual no deberían descartar el daño óptico por talio, ya que la atrofia del nervio óptico puede manifestarse varios meses más tarde. ^(51, 55-60)

Mercurio

El mercurio es un metal que puede encontrarse en la naturaleza en tres formas de presentación, cada una de ellas con una toxicidad característica y distintiva: mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico y mercurio orgánico. Este último ha sido el causante de grandes epidemias de intoxicación por mercurio, siendo la más

recordada la contaminación de la Bahía de Minamata en Japón con consecuencias devastadoras para la población expuesta.

El mercurio es utilizado como antiséptico, conservante y fungicida, con múltiples aplicaciones industriales. La mayor fuente de mercurio orgánico proviene de la metilación *in vivo* de los compuestos de mercurio elemental e inorgánico presentes en el ambiente (generalmente asociado a una mala gestión de residuos industriales), y los seres humanos pueden exponerse a través de la alimentación de animales contaminados. La exposición a mercurio orgánico produce casi exclusivamente un cuadro de neurotoxicidad, que suele ser irreversible.

La Enfermedad de Minamata, como se denominó al conjunto de signos y síntomas manifestados por la población expuesta al metilmercurio acumulado en los animales acuáticos de la Bahía del mismo nombre, permitió evidenciar que las formas orgánicas de mercurio pueden atravesar la barrera placentaria y presentan pasaje mamario, provocando neurotoxicidad en fetos e hijos de madres expuestas. Las manifestaciones clínicas incluyen espasticidad severa, retraso mental, convulsiones, ceguera y sordera.

Estudios anatomopatológicos, en concordancia con estudios por imágenes (resonancia magnética) han demostrado lesiones a nivel de la corteza estriada, cerebelo y giro postcentral, que se relacionan con tres de las manifestaciones características de la intoxicación por mercurio orgánico: constricción del campo visual, ataxia y alteraciones somatosensoriales. La alteración de la visión, por lo tanto, no se asocia a un daño directo del nervio óptico sino a una lesión de la corteza visual y otras áreas centrales que integran la información sensorial. La lesión característica es una reducción concéntrica del campo visual, con preservación de la visión central, lo cual reduce el impacto sobre la agudeza visual. Los pacientes suelen presentar además una alteración en la percepción de los contraste y de los colores. El cuadro es generalmente irreversible, como lo evidencian múltiples estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados. ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾

Abordaje del paciente con NOT

El primer paso en el tratamiento de un paciente con NOT es suspender la exposición al agente agresor cuando éste ha sido identificado. Si se trata de una NOT secundaria a la ingesta de una medicación, deberá suspenderse la administración de la misma, y evaluar alternativas terapéuticas. En cambio, si la fuente de la intoxicación se encuentra en el ámbito laboral del paciente, como podría ocurrir con los solventes orgánicos o los metales pesados, se deberá evaluar si el paciente utiliza las medidas de protección personal adecuadas, y determinar si en el lugar de trabajo cumplen con las

medidas específicas para reducir la exposición de los trabajadores. Es probable que el paciente deba ser asignado a otro puesto de trabajo para evitar la re exposición.

Una vez alejado el paciente de la fuente, se deberá considerar si el tóxico involucrado cuenta con un tratamiento específico. En el caso de la intoxicación por monóxido de carbono, el mismo consiste en la administración de oxígeno al 100% y, cuando se encuentra disponible, el oxígeno hiperbárico. En la intoxicación por metales pesados se deberá considerar el tratamiento quelante; y finalmente, si se produce una NOT en contexto de una intoxicación aguda por metanol, que conlleva no sólo el riesgo de ceguera sino incluso de muerte, el tratamiento específico incluye etilterapia y hemodiálisis.

Algunospacientes pueden requerir suplementos vitamínicos para mejorar su estado nutricional, ya que los déficits nutricionales pueden contribuir al desarrollo de la neuropatía, como es el caso dela denominada ambliopía alcohol – tabaco.

El paciente con una neuropatía óptica tóxica o nutricional debe ser controlado inicialmente cada 4 a 6 semanas; en cada consulta se debe evaluar la agudeza visual, respuesta pupilar, visión cromática, campo visual, y se debe realizar un fondo de ojo. La visión se recupera en forma gradual a lo largo de semanas o incluso meses; existe un riesgo latente de defectos permanentes de la visión. La agudeza visual se recupera antes que la visión cromática, a la inversa de lo que ocurre cuando se instala la enfermedad.

El pronóstico dependerá del tóxico involucrado, la duración de la exposición, los factores de riesgo asociados y el grado de deterioro de la visión antes de instalar el tratamiento. Dentro de las causas de neuropatías ópticas tóxicológicas, la intoxicación por metanol reviste la mayor gravedad y debe ser tratada en forma agresiva.

Referencias

1. Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. *Clinical Ophthalmology* 2007; 1 (3) 233-246.
2. Sharma P, Sharma R. Toxic Optic Neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2011 Mar-Apr; 59(2) 137-141.
3. Grzybowski A, Zulsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 402-410.
4. Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(2) 123-134
5. Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, Costa Pereira A. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 221-233.
6. Gokulgandhi MR, Dutt Vadlapudi A, Mitra AK. Ocular toxicity from systemically administered xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8 (10) 1277-1291.
7. Arbex MA, Castro Lima Varela M, Ribeiro de Siqueira H, Fiuza de Mello FA. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part I: First line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36 (5) 626-640.
8. Ayaniyyi A, Ayaniyyi RO. A 37-year-old woman presenting with impaired visual function during antituberculosis drug therapy: a case report. *J Medical Case Reports* 2011; 5, 317.
9. Song W, Si S. The rare ethambutol-induced optic neuropathy: A case report and literature review. *Medicine* 2017; 96(2)
10. Chan RYC, Kwok AKH. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12 (1) 56-60.
11. Karupannasamy D, Raghuram A, Sundar D. Linezolid-induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2014 Apr; 62 (4) 497-500.
12. Mehta S, Das M, Laxmeshwar C, Jonckheere S, et al. Linezolid-Associated Optic Neuropathy in Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Mumbai, India. *J Plos One* 2016; 11(9): e0162138.
13. Passman RS, Bennet CL, Prupura JM, Kapur R, et al. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: A Critical Review. *Am J Med* 2012 May; 125(5) 447-453.
14. Jhonson LN, Krohel GB, Thomas, ER. The Clinical Spectrum of Amiodarone-Associated Optic Neuropathy. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 1477-1491.
15. Kinard K, Walsh JA, Penmetsa GK, Warner J. Adalimumab and Non-Arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy: A Case Report. *Neuro-Ophthalmology* 2014; 38(5): 272-277.
16. Berg KT, Nelson B, Harrison AR, et al. Pegylated Interferon Alpha-Associated Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2010 June; 30(2): 117-122.
17. Fuzzard DRW, Mack HG, Andrew Simmons RG. Bilateral Retrobulbar Optic Neuropathy in the Setting of Interferon Alpha-2a Therapy. *Case Rep Ophthalmol* 2014; 5: 270-276.
18. Perez-Carro G, Fernández Alonso R, González Dieguez MR, Rodríguez García M, et al. Toxicidad por interferón alfa y neuropatía óptica bilateral reversible: una retirada a tiempo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014; 89(4):146-151.

19. Moschos MM, Nitoda E. Pathophysiology of visual disorders induced by phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 3407-3413.
20. Lee E, Srinivasan S. Toxic Optic Neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2012 Mar-Apr, 60(2):159.
21. Senol MG, Yildiz S, Ersanli D, Usun G, et al. Carbon Monoxide-Induced Cortical Visual Loss: Treatment with Hyperbaric Oxygen Four Years Later. *Med PrincPract* 2009; 18: 67-69.
22. Peabody T, Furr A, Ditmetarol N. Carbon Monoxide and the Eye: A Teaching Case Report. *Optometric Education* 2013; 38(3)114-122.
23. Ersanli D, Yildiz S, Togrol E, Ay H, et al. Visual Loss as a late complication of carbon monoxide poisoning and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 650-655.
24. Levin M, Hall JP, Guerami A. Vitreous Haemorrhage from Carbon Monoxide Retinopathy. *Retinal Cases & Brief Reports* 2016; 10(2) 157-159.
25. Jiménez Barbosa IA, Ying Boon M, Khuu SK. Exposure to Organic Solvents used in Dry Cleaning Reduces Low and High Level Visual Function. *Plos One* 2015; 10(5): e0121422.
26. Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, House DE, et al. Apartments Residents' and Day Care Workers' Exposures to Tetrachloroethylene and Deficits in Visual Contrast Sensitivity. *Environ Health Perspect* 2002 May; 110: 655-664.
27. Costa TL, SalgueiroBarboni MT, AraujoMoura DL, Oliveira Bonci DM, et al. Long-Term Occupational Exposure to Organic Solvents affects Color Vision, Contrast Sensitivity and Visual Fields. *PLoS One* 2012; 7(8): e42961.
28. Beckman S, Eisen E, Bates MN, Liu S, et al. Acquired Color Vision Defects and Hexane Exposure: A Study of San Francisco Bay Area Automotive Mechanics. *Am J Epidemiol* 2016; 183 (11): 969-976.
29. Gupta P, Mandal P, Singh D, Pattanayak RD, et al. Detection of Optic Neuropathy and 3-month Follow-up of an Adolescent Inhalant User: Are We Paying Enough Attention? *Indian J Psychol Med* 2016 Espt-Oct; 38(5): 486-488.
30. Ehyai A, Freemon F. Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1983; 46: 349-351.
31. Twardowschy CA, GhizoniTeive HA, Siquineli F, FurlanetoFernandes A, et al. Optic Neuritis due to Solvent Abuse. *ArqNeuropsichiatr* 2008; 66(1): 108-110.
32. Chang CM, Yu CW, Fong KY, Leung SY, et al. N-hexane neuropathy in offset printers. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 56: 538-542.
33. Carelli V, Franceschini F, Venturi S, Barboni P, et al. Grand Rounds: Could occupational exposure to n-hexane and other solvents precipitate visual failure in Leber Hereditary Optic Neuropathy? *EnvironHealthPerspect* 2007; 115: 113-115.
34. Brito Lacerda EM, Gomes Lima M, RaiolRodrigues A, Correa Teixeira Ce, et al. Psychophysical Evaluation of Achromatic and Chromatic Vision of Workers Chronically Exposed to Organic Solvents. *J Environ and Public Health* 2012, article ID 784390.

35. Semple S, Dick F, Osborn A, Cherrie JW, et al. Impairment of color vision in workers exposed to organic solvents. *Occup Environ Med* 2000; 57: 582-587.
36. Carroll FD. The Etiology and Treatment of Tobacco-Alcohol Amblyopia. *Arch Opht* 1947: 385-431.
37. Peragallo J, Biousse V, Newman N. Ocular manifestations of drug and alcohol abuse. *Curr Opin Ophthalmol* 2013 November; 24(6): 566-573.
38. Michat W, Olena W. Severe Acute Bilateral Alcohol induced Toxic Optic Neuropathy – A Case Report. *Klinika Oczna* 2012; 114(3): 208-212.
39. Freeman, AG. Optic Neuropathy and chronic cyanide intoxication: a Review. *J Royal Society of Med* 1988 Feb; 81: 103-106.
40. Grzybowski A, Holder GE. Tobacco Optic Neuropathy (TON) – The historical and present concept of the disease. *Acta Ophthalmol* 2011: 89: 495-499.
41. Ramkumar HL, Savino PJ. Toxic Optic Neuropathy – an unusual case. *Indian J Ophthalmol* 2014 Oct; 62(10): 1036-1039.
42. Chiotoroiu SM, Noaghi M, Stefaniu GI, Secureanu FA, et al. Tobacco-alcohol optic neuropathy – clinical challenges in diagnosis. *J Med and Life* 2014 Oct-Dec; 7(4): 472-476.
43. CigdemCoskun YI, Oner V, Turkcu FM, Tas M, et al. Bilateral Total Optic Atrophy Due to Transdermal Methanol Intoxication. *Middel East Afr J Ophthalmol* 2013 Jan-Mar; 20(1): 92-94.
44. Dogan H, Karakus BY, SerefogluKabuk K, Uzun O, et al. Transdermal spirit (methanol) poisoning: a case report. *Iran Red Crescent Med J* 2016 Nov; 18(11): e23767.
45. Koehrer P, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Methanol poisoning: two case studies of blindness in Indonesia. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 517-524.
46. Alaseri Z, Altamimi S. Keeping a high index of suspicion: lessons learned in the management of methanol intoxication. *BMJ Case Rep* 2009. Published online Apr 7.
47. Woon Shin Y, Bang Uhm K. A Case of Optic Nerve Atrophy with Severe Disc Cupping after Methanol poisoning. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(2): 146-150.
48. Ranjan R, Kushwaha R, Chandra Gupta R, Khan P. An Unusual Case of Bilateral Multifocal Retinal Pigment Epithelial Detachment with Methanol-induced Optic Neuritis. *J Med Toxicol* 2014; 10: 57-60.
49. Zhao XJ, Lu L, Li M, Yang H. Ophthalmic findings in two cases of methanol optic neuropathy with relapsed vision disturbance. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(2): 427-429.
50. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Rouvas A, Ladas I. Vision loss after accidental methanol intoxication: a case report. *BMC Research Notes* 2013; 6:479.
51. Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE. Heavy Metal Poisoning: Clinical Presentations and Pathophysiology. *Clin Lab Med* 2006; 26: 67-97.
52. Cavalleri A, Trimarchi F, Gelmi C, Baruffini A, et al. Effects of lead on the visual system of occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8(1): 148-151.

53. Ekinci M, Ceylan E, Huseyin Cagatay H, Keles S, et al. Occupational Exposure to Lead Decreases Macular, Choroidal and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Industrial Battery Workers. *Current Eye Research* 2014; 39(8): 853-858.
54. Patel A, Athawale A. Acute Lead Encephalopathy with Optic Neuropathy. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 188-189.
55. Kuroda H, Mukai Y, Nishiyama S, Takeshita T, et al. Tardily accelerated neurologic deterioration in two – step thallium intoxication. *J Clin Neurosci* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2016.09.003>
56. Liu EM, Rajacopal R, Grand G. Optic Nerve Atrophy and Hair Loss in a Young Man. *JAMA Ophthalmology Clinical Challenge*, published September 24, 2015.
57. Peclova D, Urban P, Ridzon P, Senholdova Z, et al. Two – year follow up of two patients after severe thallium intoxication. *Human & Experimental Toxicology* 2009; 28: 263-272.
58. Tabandeh H, Crowston, JC, Thompson GM. Ophthalmologic Features of Thallium Poisoning. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:243-245.
59. Al Hammouri F, Darwazeh G, Said A, Ghosh RA. Acute Thallium Poisoning: series of ten cases. *J Med Toxicol* 2011; 7: 306-311.
60. Galvan – Arzate S, Santamaría A. Thallium Toxicity. *Toxicology Letters* 99, 1998; 1-13.
61. Feitosa – Santana C, Barboni M, Oiwa NN, Paramei GV, et al. Irreversible color vision losses in patients with chronic mercury vapor intoxication. *Visual Neuroscience* 2008; 25:487-491.
62. Grandjean P, Satoh H, Murata K, Eto K. Adverse Effects of Methylmercury: Environmental Health Research Implications. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1137-1145.
63. Korogi Y, Takahashi M, Hirai T, Ikushima I, et al. Representation of the Visual Field in the Striate Cortex: Comparison of MR Findings with Visual Field Deficits in Organic Mercury Poisoning (Minamata Disease). *Am J Neuroradiol* 1997; 18:1127-1130.
64. Mukuno K, Ishikawa S, Okamura R. Grating test of contrast sensitivity in patients with Minamata Disease. *Brit J Ophthalmol* 1981; 65:284-290.
65. Aslan L, Aslankurt M, Bozkurt S, Aksoy A, et al. Ophthalmic findings in acute mercury poisoning in adults: A Case series study. *Toxicology and Industrial Health* 2015; 31(8): 691-695.

Bibliografía

1. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica*. 2004. Quinta edición. Editorial Elsevier. Madrid, España.
2. Viccellio P. *Emergency Toxicology*. 1998. Second Edition. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, United States of America.
3. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum ME. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 2011. Ninth Edition. McGraw Hill Companies. New York, United States of America.

