

Artículos originales

Instituto de Neurología y Neurocirugía

Error diagnóstico en la neuropatía óptica epidémica

Dra. Rosaralis Santiesteban Freixas¹

Resumen

La forma óptica de la epidemia de neuropatía, aparecida en el decenio pasado en Cuba, ha sido motivo de discusión por el posible hiperdiagnóstico, de los más de 22 000 casos notificados. El propósito principal de este trabajo es profundizar en la caracterización de esta enfermedad y dar a conocer la congruencia que debe de existir entre la agudeza visual y la visión de colores en las neuropatías de este tipo; además, estimar sobre la base de este elemento la posible cifra de errores diagnósticos de dos grupos de pacientes con neuropatía óptica epidémica y en un tercer grupo de pacientes que no mejoraron con tratamiento, donde se reunieron 78 casos remitidos porque no mejoraban con tratamiento vitamínico. Los resultados demostraron congruencia entre el estado de afectación de la agudeza visual y la visión de colores en más del 90 % de los 960 casos de los grupos 1 y 2, con diagnóstico de neuropatía óptica epidémica comprobados por expertos, a diferencia de los casos del tercer grupo, en los que se detectó que el 96,1 % tuvieron de inicio falsos diagnósticos de esta enfermedad $p < 0,01$. Las enfermedades que con más frecuencia motivaron el error diagnóstico fueron: neuropatías de otro tipo, maculopatías, catarata polar posterior, histeria y simulación

Palabras clave: Neuropatías nutricionales, Neuropatías tropicales, Enfermedad de *Strachan*, Neuropatías ópticas, Neuropatías alcohólico tabáquica o nutricional, Neuropatía epidémica de Cuba, Neuropatía óptica hereditaria de *Leber*.

Hace ya más de 10 de diez años desde que la población cubana se vio afectada por una forma de neuropatía óptica epidémica (NOE), que constituyó el evento oftalmológico más importante de ese siglo, por la gravedad de la pérdida visual inicial y por el número de personas afectadas, que sobrepasaron las 22 000, en sólo unos pocos meses.¹⁻⁸ Hoy la epidemia de neuropatía de Cuba, por el minucioso estudio que se realizó, tiene un lugar en los principales libros de texto de la especialidad ⁹⁻¹¹ como modelo de enfermedad tóxico nutricional, aunque no se ha podido identificar un déficit nutricional en específico, sino en general.

Por las investigaciones de estudio y seguimiento de casos a través de estos 10 años, se puede afirmar que ese no fue el número real de casos que padecieron la enfermedad y es comprensible que eso suceda en

una sociedad como la cubana, donde la preocupación del estado, por la salud del hombre, es extrema y las medidas preventivas y para el diagnóstico precoz llevan a una amplia divulgación del tema en busca de sospechosos.

La cifra total de afectados por NOE, se ha cuestionado,^{12,13} debido a los pocos elementos objetivos de una enfermedad, tan difícil de comprobar, mediante el examen físico, para no expertos.

Hoy ya casi no se notifican casos, pero se cree que puede haber un nuevo error por omisión en el reconocimiento de los pocos casos nuevos que aparecen con las características de una neuropatía tóxica nutricional. Esto puede deberse a su confusión con otras enfermedades similares, por no estar ya presente en la mente de los nuevos profesionales o por no estar debidamente definida su diferencia con la ambliopía tabaco alcohólica. Esta última, no es de declaración obligatoria y sólo se diferencia de la NOE, en el mayor consumo de tóxicos y el contexto social y epidemiológico. [Santiesteban R. Neuropatía óptica (Tesis para aspirar al título de Doctor en Ciencias). Escuela de Medicina de la Universidad de La Habana, Ciudad de la Habana, 2004. Pendiente de publicación.].

El propósito principal de este trabajo es profundizar en la caracterización de la NOE al dar a conocer la congruencia que debe de existir entre la agudeza visual (AV) y la visión de colores (VC) en las neuropatías de este tipo; estimar sobre la base de estos elementos la posible cifra de errores diagnósticos de 2 grupos de pacientes con diagnóstico inicial de NOE y en un tercer grupo, estudiados de nuevo o con diagnóstico dudoso, porque no mejoraron con tratamiento, como por lo regular sucede en la NOE. Se tratará de conocer, además, cuáles fueron las causas más frecuentes de errores diagnósticos.

Métodos

La investigación incluyó 3 grupos de pacientes, con diagnóstico previo de NOE. El grupo 1, constituido por 358 casos del primer año de epidemia en la provincia de Pinar del Río; el grupo 2, compuesto por 602 casos diagnosticados en 1993 en la Ciudad de La Habana; ambos formaron parte de una investigación independiente con similar protocolo, con control de expertos, cuyos resultados en cuanto a la caracterización ya han sido publicados;^{1,8,14} [González Marrero HJ. Santiesteban Freixas R, Luis González S, Alfaro I. Neuropatía óptica epidémica. Estudio de 358 pacientes en la provincia de Pinar del Río (Trabajo para optar por el título de especialista de I Grado en Neurología), 1994. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hemeroteca Nacional. Ciudad de La Habana.] y el grupo 3 conformado por 78 pacientes diagnosticados en diferentes partes del país como NOE que llegaron a solicitar asistencia o fueron remitidos, al Instituto de Neurología y Neurocirugía, como centro de referencia nacional porque no mejoraban la visión a pesar de tratamiento multivitamínico. En el 96 % de los casos de este grupo 3 se comprobaron falsos diagnósticos de NOE.

Los casos y las variables de interés de los 3 grupos de pacientes de esta investigación fueron colocados en una misma base de datos con el objetivo de comparar resultados entre los 3 grupos y ver las diferencias entre ellos, teniendo en consideración además, la congruencia que se sabe debe de existir entre la AV y la VC de las neuropatías de este tipo. Para la confirmación de caso se tomó la siguiente

definición, que se suponía debían de haber cumplido todos los casos diagnosticados como NOE.^{1,5,15}

Definición de casos de neuropatía óptica epidémica:

1. Paciente con déficit visual bilateral de aparición en días o semanas, tanto para cerca como para lejos, con corrección máxima de refracción, si fuera necesario.
2. Disminución de al menos 3 láminas de las 21 en el que el sujeto normal distingue un número en la prueba con las tablas de color de *Ishihara*, edición 1992.
3. Escotoma central o cecocentral, en el estudio de campo visual.
4. Fondo de ojo normal, papila con hiperemia o con palidez temporal.

A todos los pacientes se les realizaron, para el diagnóstico y la caracterización, las pruebas de la AV, la VC el campo visual (CV) y fondo de ojo, como mínimo, junto con la anamnesis y el examen físico. En los 3 grupos de investigación para la caracterización de la NOE, se utilizaron las mismas pruebas o exámenes complementarios y se tuvieron en consideración variables como: la edad en el momento de aparición de la enfermedad, el sexo, los hábitos tóxicos, las manifestaciones de afectaciones no oculares y los síntomas. Según el estudio de la AV se clasificó el déficit y se consideró como, afectación leve cuando la visión fue de 0.8, moderada entre 0.7 y 0.2 y grave 0.1 o peor. Los defectos de la VC fueron estudiados con la cartilla de *Ishihara* de 38 láminas, 21 de ellas con números, edición de 1992, que detecta defectos de color sólo en el eje rojo-verde. Los defectos de la VC fueron clasificados, según la cantidad de láminas con número reconocidas correctamente, en defecto leve, cuando no veía entre 3 a 7 láminas, moderado entre 8 y 14 y grave, cuando no veía 15 o más. Se mostraban siempre las 4 láminas en que el sujeto normal no ve nada, lo que sirve para descartar defectos congénitos como el daltonismo.

Para determinar la evolución se tomó como criterio de mejoría evidente, aumentar la AV en más de 0.5 y la VC en al menos 7 láminas; leve mejoría, cuando subió en 0.2 a 0.4 en la escala de *Snellen* y como recuperado, al volver a alcanzar la unidad de visión. Se consideró igual cuando la visión no cambió o lo hizo en 0.1 y empeorado cuando la visión disminuyó en 0.2 o más. Fuera ya de la definición inicial de caso, y la medida del déficit visual, la AV y la VC fueron reanalizadas, de conjunto, a la luz de la congruencia que se conoce deben tener estas pruebas entre sí en las neuropatías en general, y los resultados obtenidos en investigaciones anteriores, para estimar la cifra máxima de posibles errores diagnósticos y sus verdadera causas, neuropáticas o no. Esto se hizo tomando como posibles falsos casos, los que teniendo visiones de 0.1 o menos, reconocían correctamente, 15 o más láminas de las tablas de *Ishihara*, o los que con visiones de 0.8 dejaban de reconocer más de 15 láminas, o sea respuestas incongruentes entre la AV y la VC. Lo que equivaldría a decir; los que clasificaron como grave en la AV, y de leve en el color; o de grave en la VC y leve en la AV.

Estas y otras variables ya mencionadas, para los grupos 1 y 2, y descritas en anteriores trabajos⁵ fueron comparadas con el grupo 3, quienes referían no mejoraban visión.

Los análisis de datos fueron realizados mediante paquete *Statistic 5.5*. Las pruebas estadísticas utilizadas, para cada análisis, se exponen en resultados, junto con la tabla o dato en cuestión.

Resultados

La clínica de los casos de las investigaciones de los grupos 1 y 2 coincidieron con la definición de caso de la NOE. Sus datos ya fueron expuestos en anteriores trabajos.^{1,5,8} En el grupo 3, en el cual se reunieron 78 pacientes con diagnóstico de NOE, remitidos al INN porque no mejoraban la visión a pesar del tratamiento, la AV de estos pacientes fluctuaba entre 0.05 y 0.8. De ellos, 75 fueron calificados como errores diagnósticos. En los 78 pacientes al ser reanalizados habían 31 que cumplían todos los criterios diagnósticos. Los demás tenían clínica parecida a la NOE y muy mala visión. En los 31 que sí lo cumplieron, se rectificó en 22 casos por el de neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), lo que se comprobó mediante estudios moleculares, mientras que en otros 3, con cuadro clínico de NOE fueron negativos, por lo que se ratificaron como tal. Los otros 6 que cumplieron con el criterio de caso tuvieron maculopatías bilaterales. Las causas de errores diagnósticos de este grupo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico etiológico de pacientes del grupo 3

Etiología	Número de pacientes
Posible simulación	12
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	22
Maculopatías	8
Cataratas	9
Glaucoma	11
Otras neuropatías	13

En la investigación 1, el 79 % pertenecían del sexo masculino, en la 2, el 67 % y en la 3, el 46 %. Los hábitos tóxicos de los 3 grupos se presentan en la tabla 2, en la que hubo diferencia significativa del grupo 3 con el resto ($p > 0,01$).

Tabla 2. Frecuencia de hábitos tóxicos en los diferentes grupos de investigación

Grupos	Fumadores (%)	Bebedores (%)	Total
1	91,5	57	358
2	82	44	604
3	28	11	78

En el grupo 1, las manifestaciones clínicas dependientes del sistema nervioso, se presentaron en el 53,3 % de los pacientes. En el grupo 2, la NOE fue acompañada de manifestaciones neurológicas en el 32 %. En ambas investigaciones, las lesiones de piel y mucosas, aunque leves, estuvieron presentes en la tercera parte de los casos. En el grupo 3 sólo 2 casos refirieron síntomas de neuropatía periférica y

ninguno alteración de piel o mucosas.

La intensidad del déficit de la AV de los 3 grupos se representa en la tabla 3, donde se hace evidente que la mayor parte del grupo 3, fueron considerados como graves.

Tabla 3. Grado de afectación de la agudeza visual en los diferentes grupos de investigación

Grupo	Leve (%)	Moderada (%)	Grave (%)	Total
1	8	54	38	358
2	16	51	33	604
3	0	36	64	78

La VC fue grave en el 81, el 65 y el 45 % en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. En este grupo 3, sólo el 34 % de los pacientes no tenían diferencias de la AV entre ambos. Asimetrías de más de 0,2 entre cada ojo se observaron en 35 casos y de 0,5 en 21, mientras que esas diferencias fueron excepcionales en los grupos 1 y 2. En el 32 %, del grupo 3 el déficit visual no se refirió al unísono, lo que es contradictorio con la NOE y en 35 % se instaló en pocos días o semanas, como si es común en esta neuropatía. El resto tenía mucho más tiempo de evolución.

En ese grupo 3, el 47 % tenían escotomas centrales absolutos que por lo general sobrepasaban los 5 grados y en los grupos 1 y 2 en el 79 y el 80 % respectivamente, se comprobaron escotomas centrales o cecocentrales que no pasaban los cinco grados, al usar pantalla tangente. El estudio del campo visual en el resto del grupo 3 no fue realizado o no ponía en evidencia escotomas centrales o cecocentrales, como es típico de la NOE.

Los grupos 1 y 2 mejoraron al año o recuperado visión, en el 70 y el 86,6 % respectivamente. En el grupo 3, 10 casos corrigieron la visión de forma importante, de los 12 que se consideraron histéricos o simuladores y los pacientes con catarata que fueron operados. Dos casos con NOHL y la mutación 11 778, mejoraron en 0.2 décimas. El resto no obtuvo mejoría. A 25 pacientes en que se les comprobó la definición de caso, se les hicieron estudios de las mutaciones primarias de la NOHL, en los que detectaron 17 con las mutaciones 11 778 y cinco con la 3 460.

La incongruencia entre la AV y VC en los tres grupos se demostró mediante la prueba de los signos no significativa según la tabla 4.

Tabla 4. Incongruencia de las pruebas psicofísicas entre sí, en los grupos 1, 2 y 3, según variables de la agudeza visual y la visión de colores en sus bases de datos

	Variables	Base 1	Base 2	Base 3

Incongruencia	Agudeza visual = Leve Visión de colores = Grave	2 0,5 %	17 2,8 %	5 6,4 %
Incongruencia	Agudeza visual = Grave Visión de colores = Leve	4 1,1 %	24 3,9 %	36 46 %
Subtotal		6 1,6 %	41 6,7 %	41 52,4 %
Sin criterio	Por agudeza visual o visión de colores	2 0,5 %	21 3,4 %	12 15,3 %
Total		8 2,2 %	62 10,2 %	53 68, %

Cuando se observan los resultados de esta tabla y con la hipótesis de que el déficit de VC congénito, es más frecuentes en hombres, se pueden explicar estos resultados; se buscó relación entre la VC y sexo, lo que se aprecia en la tabla 5.

Tabla 5. Relación de la visión de color y el sexo de los grupos de neuropatía óptica epidémica 1 y 2.
Prueba de *t* para medias

Neuropatía óptica epidémica	Hombres		Mujeres		P
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Visión de colores (ojo derecho) grupo 1	3,2	4	4,6	4,2	0,008
Visión de colores (ojo izquierdo) grupo 1	3,2	4	4,5	4,3	0,005
Visión de colores (ojo derecho) grupo 2	6,4	6,3	7,5	6,3	0,01
Visión de colores (ojo izquierdo) grupo 2	6,1	6	7,3	6,2	0,03

Discusión

Al comprar las bases de datos de los grupos 1, 2 y 3 se hizo evidente la diferencia significativa con el grupo 3 en edad, sexo, presencia de manifestaciones de neuropatía periférica acompañante, lesiones de piel o mucosas, hábitos tóxicos, simetría entre la disfunción visual y tipo de escotomas. La AV fue peor en el grupo de falso NOE, lo que se explica por estar incluidos 22 casos con NOHL y otras

enfermedades que provocan grave defecto visual permanentes, como las maculopatías, que se recuperan en muy pocos casos. La mejor VC en el grupo 3 evidencia que en su mayoría no se trataba de verdaderas neuropatías ópticas axiales.

Si se toman en consideración la concordancia que debe de existir entre el grado de afectación de la AV y VC en las neuropatías en general y la congruencia observada entre el grado de deterioro de estas dos funciones, en las investigaciones de los grupos 1 y 2, se puede decir que la incongruencia distinguió al grupo 3 de falsos casos de NOE de los grupos 1 y 2 (tabla 4).

Si se toman estos parámetros como un indicador de falsos positivos, sin tener en consideración el estado del fondo de ojo, el por ciento de posibles errores diagnósticos sería de 1,6 % para el grupo 1, de 6,7 %, para el 2 y 52,4 %, para el grupo 3, lo que es muestra evidente de que en la NOE, la pérdida de la AV y VC son congruentes y sirven para diferenciarla de otras causas no neuropáticas.

Debe señalarse que en las investigaciones de los grupos 1 y 2, manteniendo la congruencia, 2 y 21 casos, respectivamente, tenían AV de la unidad con toma leve de la visión de color. Estos casos podían ser excluidos del análisis por tener déficit visual tan incipiente, lo que en las últimas definiciones de caso, no se dan como tal, lo podría elevar a 2,2 y 10,2 % los posibles errores diagnósticos o casos a excluir en esas investigaciones.

Los casos en que se encontraron grave defecto de VC y leve de AV, pudiera tener explicación en parte, por los defectos de VC congénitos, presentes en el 8 % de los hombres y el 0,5 de las mujeres, que se conoce existen en toda población, lo que pudo concomitar con una NOE. Esta posibilidad reduciría aun más los posibles errores diagnósticos de las investigaciones de los grupos 1 y 2.

Lo contrario, grave defecto de la AV y leve VC es totalmente incompatible con una neuropatía axial y fue lo que predominó en la investigación 3, lo que apunta a errores diagnósticos con otras enfermedades no neuropáticas. En ese grupo con incongruencia o sin criterio, estuvieron el 67 %, o sea 52 casos. El resto se trataba de 26 casos con buena congruencia, que cumplieron los criterios de caso, en 22 de los cuales se comprobó la NOHL, tres verdaderas NOE, y un caso de neuropatía tóxica no nutricional. Según este estudio, la incongruencia que puede derivarse de un error diagnóstico, no pasó del 4 %, en los grupos 2 y 3, lo que puede dar una certeza de lo bien depurado del diagnóstico de esos grupos, a diferencia del grupo 3, con la mayoría de los casos con incongruencia o sin criterio, lo que junto a la falta de respuesta terapéutica, orientó a buscar errores diagnósticos, desde que fueron reexaminados en el INN.

La falta de correspondencia entre estas pruebas, debe alertar a un falso diagnóstico de neuropatía y obliga a descartar simulación o exageración, como fue evidente en algunos de los pacientes del grupo 3 de falsos diagnósticos. En los que se consideraron simuladores, o no fue una neuropatía la causa del déficit visual, además de la falta de correspondencia entre las pruebas psicofísicas entre sí, la referida al examen de fondo de ojo para la ratificación de caso, fue concluyente.

Otro punto clave para el correcto diagnóstico está en el interrogatorio, al precisar el déficit visual en relación con el tiempo de aparición y su evolución, el que suele ser diferente, según el tipo de neuropatía óptica, como las compresivas, en las que el déficit visual es progresivo. Mucho más difícil es hacer el diagnóstico diferencial con una neuropatía óptica desmielinizante, en las que el déficit aparece en pocos días y puede mejorar en pocas semanas. En esos casos la toma visual subaguda no suele ser bilateral, aunque es posible. Un buen interrogatorio es necesario también para descartar enfermedad similar en sus familiares y pensar en una neuropatía hereditaria. Las características de la NOHL es el de una neuropatía bilateral, de herencia mitocondrial, similar a la NOE pero con más grave afectación visual que es, por lo regular, irreversible. Los antecedentes de herencia mitocondrial y en ocasiones la aparición en un solo ojo por un tiempo, el tamaño mayor del escotoma centrales o cecocentrales y una atrofia óptica más acentuada, en la NOHL, puede ayudar en el diagnóstico diferencial.¹⁶ No obstante, se debe recordar que no son pocos los casos de NOHL que no tienen antecedentes familiares, por ser el primer caso de una familia o porque se desconoce.

La congruencia de las pruebas psicofísicas entre sí, debe de existir también con el examen físico, especialmente el fondo de ojo; en el cual se puede apreciar la atrofia del haz papilo-macular y la palidez de la porción temporal del nervio óptico que queda como huella, casi siempre, aún en los casos que recuperaron la visión perdida.

El estudio de la NOE de Cuba no está concluido. Se siguen investigando sus diferentes aspectos.¹⁷⁻¹⁹ y se mantiene un control estadístico por la posibilidad de un nuevo brote. Por lo tanto, se deben de conocer estos elementos para aplicarlos junto al criterio diagnóstico de caso y estar alerta, para diagnosticar a tiempo y con precisión esta enfermedad, en la cual, sus secuelas son menores mientras más pronto se imponga el tratamiento.¹⁹⁻²⁰

Conclusiones

Se confirman los criterios de casos establecidos desde 1992 y se añade para la ratificación, la congruencia que deben de tener las pruebas psicofísicas entre sí, además del fono de ojo.

A pesar de que la afectación visual es grave en los inicios de la enfermedad, la evolución, con tratamiento adecuado, suele ser la mejoría importante en pocos meses. En esta experiencia, cuando no sucede así se debe sospechar la presencia de otra entidad, el incumplimiento del tratamiento o el abuso mantenido de hábitos tóxicos.

Para corroborar su diagnóstico es importante la relación lógica de correspondencia que debe existir de las pruebas psicofísicas entre sí, ya que a una mala AV debe corresponder una tan mala o peor función de colores, en caso de una neuropatía axial.

Summary

Diagnostic error in epidemic optic neuropathy

The optic form of the neuropathy epidemic that appeared in the last decade in Cuba has been discussed due to the possible hyperdiagnosis of the more than 22 000 notified cases. The main objective of this paper was to go deep into the characterization of this disease, to make known the congruency that should exist between the visual acuity and the vision of colors in the neuropathies of this type, and to estimate, on the basis of this element, the possible figure of diagnostic errors in 2 groups of patients with EON and of a third group of patients that did not improve with the treatment. In this group, there were 78 cases that were referred because they did not respond to vitamin therapy. The results showed congruency between the state of affection of visual acuity and the vision of colors in more than 90 % of the 960 cases from groups 1 and 2 with diagnosis of epidemic optical neuropathy confirmed by experts. The results were different in the third group, where 96.1 % of the patients had false diagnoses of this disease since the beginning $p < 0.01$. The diseases leading to the diagnostic error more frequently were: neuropathies of other type, maculopathies, posterior polar cataract, hysteria and simulation.

Key words: Nutritional neuropathies, tropical neuropathies, Strachan's disease, optic neuropathies, alcoholic, tobacco or nutritional neuropathies, epidemic neuropathy of Cuba, Leber's hereditary optic neuropathy.

Referencias bibliográficas

1. Santiesteban R, Márquez M. Manifestaciones oftalmológica de la NOE. Capítulo 6. Características neurooftalmológicas y neurofisiológicas de la neuropatía epidémica. En: Almirall Hernández, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E et al. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994. Ciudad: Editorial Ciencias Médicas, 1995;35-45.
2. Hirano M, Mojon DS, Lincolff N.S, Márquez-Fernández M, Santiesteban R, Luis S, Fuentes-Pelicer D, Isla García A, Cleary JM, Stewart P, R Kaufmann P, Odel J.G. Clinical features of 20 Cuban epidemic optic and peripheral neuropathy patients. *Neurology* Abril 1995;45 (suppl 4):10.
3. The Cuba neuropathy field team. Epidemic Neuropathy. Cuba. *JAMA* 1994;1154-6.
4. The Cuba Neuropathy Field Investigation. Epidemic Optic Neuropathy in Cuba-Clinical characterization and risk factors. *The New England Journal of Medicine*. 1995;1176-82.
5. Santiesteban R. Epidemias y Endemias de Neuropatía en Cuba. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana;1997.
6. Santiesteban R. Neuropatía epidémica. Nuestra experiencia y revisión histórica. *Rev Cubana de oftalmol.* 1998;1;54
7. Román G. La epidemia de Neuropatía en Cuba: lesiones aprendidas. *Rev de neurología* 2000;3188(6):535-7.
8. Román G. Misión a Cuba. Ed Prous Science. Barcelona. 2000.
9. Miller N, Newman N. The essentials. Walsh and Hoyt Clinical Neuro- Ophthalmology. Fifth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; Chapters 10 and 11. Toxic deficiency optic neuropathies. Hereditary optic neuropathies. p290-322, 741-73.
10. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. Neuro-Ophthalmology. Diagnosis and Management. Saunders co. 2001. Chapter 5. Visual loss. Optic Neuropathies:103-187.

11. Yanoff M, Duker. J Ophthalmology. Mosby International, England. 1999; 10. CDROM
12. Santiesteban R. Over diagnosis in the epidemic of neuropathy in Cuba. Rev Neurol. 2001 33 (6):598-9.
13. Tellería Díaz A, Calzada Sierra DJ. Sobrediagnóstico en la epidemia de neuropatía en Cuba. Rev Neuro, 2001,33(6):5.
14. Santiesteban Freixas R, Serrano C, Gutiérrez J, Luis S, González A, Francisco M, Rodríguez M, Mendoza M, Santín M. La epidemia de Neuropatía en Cuba. Ocho años de estudio y seguimiento. Rev Neurol 2000;31 (6):549-66.
15. Serrano C, Santín M, Marrero A, Landrove O, Ramírez M, Pedroso F, Rodríguez H, Luis S, Márquez M, Santiesteban R, Gómez N. Programa Nacional de la Neuropatía epidémica. MINSAP. Ciudad de la Habana. Servimpres1998.
16. Santiesteban Freixas Rosaralis, Rodríguez Hernández M, Hirano M, Francisco Plasencia M, Mendoza Santiesteban C, Carrero Salgado M, Méndez Larramendi I, Serrano Verdura C, Luis González RS. Neuropatía óptica hereditaria de Leber y su posible relación con la reciente epidemia de Cuba. Revista de Neurol 1999;29(4):289-96.
17. Santiesteban Freixas Rosaralis, Rodríguez Hernández M, Mendoza Santiesteban C, Carrero Salgado M, Francisco Plasencia M, Méndez Larramendi I, Vidal Casalís S, Rivero Reyes R y Hirano M. Manifestaciones clínicas e identificación molecular de pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber en centro de referencia nacional para la Neuroftalmología en Cuba. Revista de Neurol 1999;29(5):408-15.
18. Rodríguez Hernández M, Hirano M, Naini Ali, Santiesteban Freixas R. Biochemical studies of patients with Cuban Epidemic neuropathy. Ophthalmic Research, 2001;33:310-313.
19. Gutiérrez Gil J. Santiesteban Freixas R, García H, Voustianook A, Freeman R, Kaufmann H. High blood pressure and decreased Herat rate variability in Cuban epidemic polyneuropathy. Doc JNNP/2001/858.
20. González Quevedo A, Obregón F, Fernández R, Santiesteban R, Serrano C y Lima L. Aminoacid levels and ratios in serum and cerebrospinal fluid of patients with optic neuropathy in Cuba. Nutr Neurosci 2000;4(1):51-62.

Recibido: 18 de agosto de 2005. Aprobado: 21 de octubre de 2005.

Dra. *Rosaralis Santiesteban Freixas*. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 No. 739 esquina a D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹**Doctora en Ciencias Médicas y Especialista de II Grado en Oftalmología. Investigadora titular. Profesora Consultante y Auxiliar.**