



LXXVI  
RASEN

19-23  
NOV  
2024  
Valencia

Palacio de Congresos de Valencia  
Sercotel Sorolla Palace  
Hotel Meliá Valencia

LXXVI Reunión Anual  
de la Sociedad Española  
de Neurología



Hospital Universitario  
12 de Octubre

# ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE NEUROPATÍA ÓPTICA ASOCIADA A DISULFIRAM Y NEUROPATÍA ÓPTICA TÓXICA POR ALCOHOL-TABACO: COHORTE RETROSPECTIVA DE 18 PACIENTES

**Juan Alcalá Torres<sup>1</sup>**, María del Carmen Sánchez Sánchez<sup>1</sup>, Teresa Gracia García-Miguel<sup>2</sup>, Carlos Santos Martín<sup>1</sup>, Maialen González Arbizu<sup>1</sup>, Carla Amarante Cuadrado<sup>1</sup>, José Alberto Reche Sanz<sup>2</sup>, Manuel Ferro Osuna<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>*Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

<sup>2</sup>*Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

# INTRODUCCIÓN

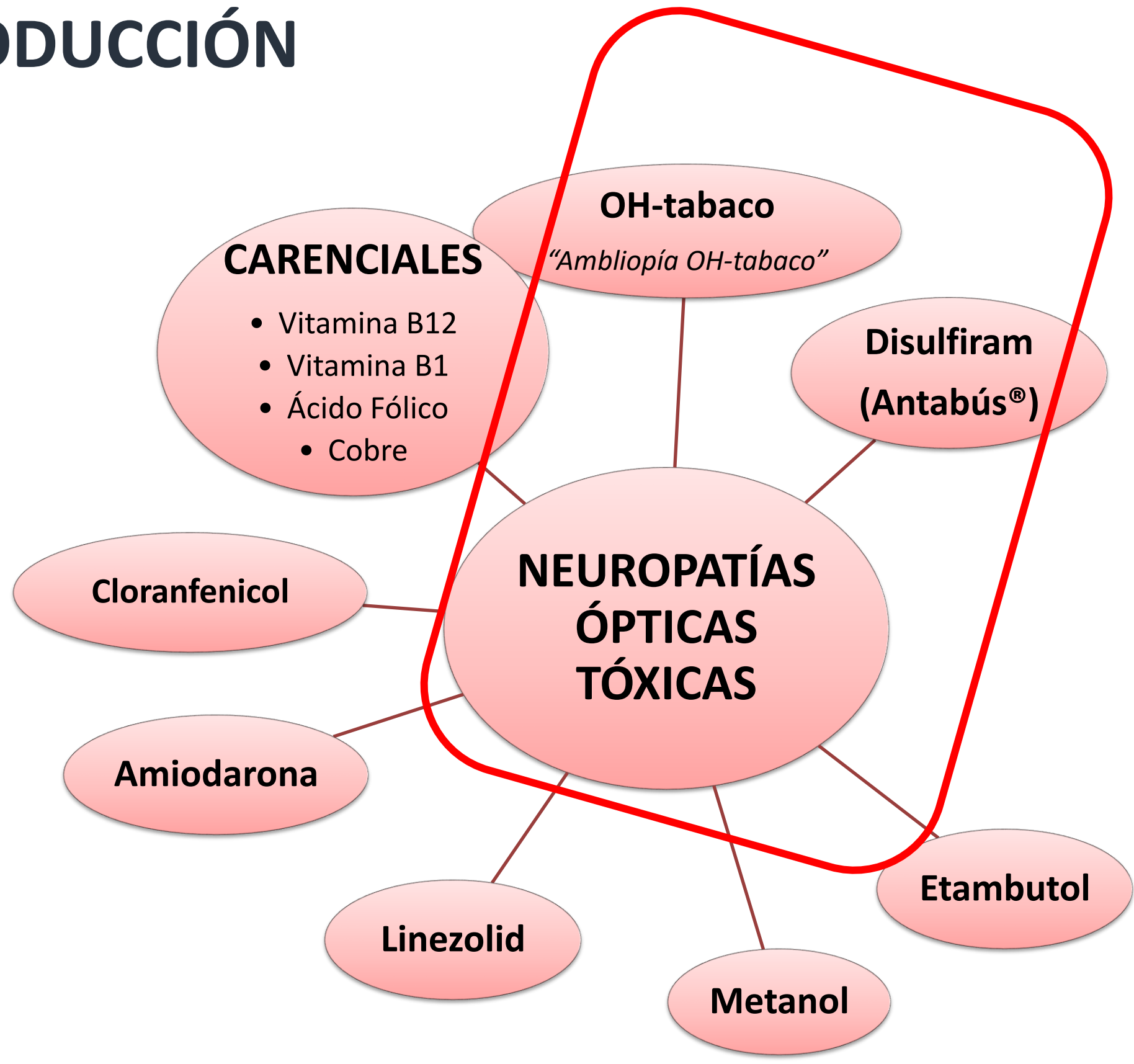
## NEUROPATÍAS ÓPTICAS TÓXICAS

- Afectación del **haz papilomacular**
  - Toxicidad mitocondrial
  - ≈ Hereditarias (LHON)
- Curso agudo-**subagudo-crónico**
- ↓↓↓ AV, **bilateral, indolora**
- Afectación **centrocecal**
- Tratamiento:
  - Suspensión del tóxico
  - Vitaminas (si + carencial)

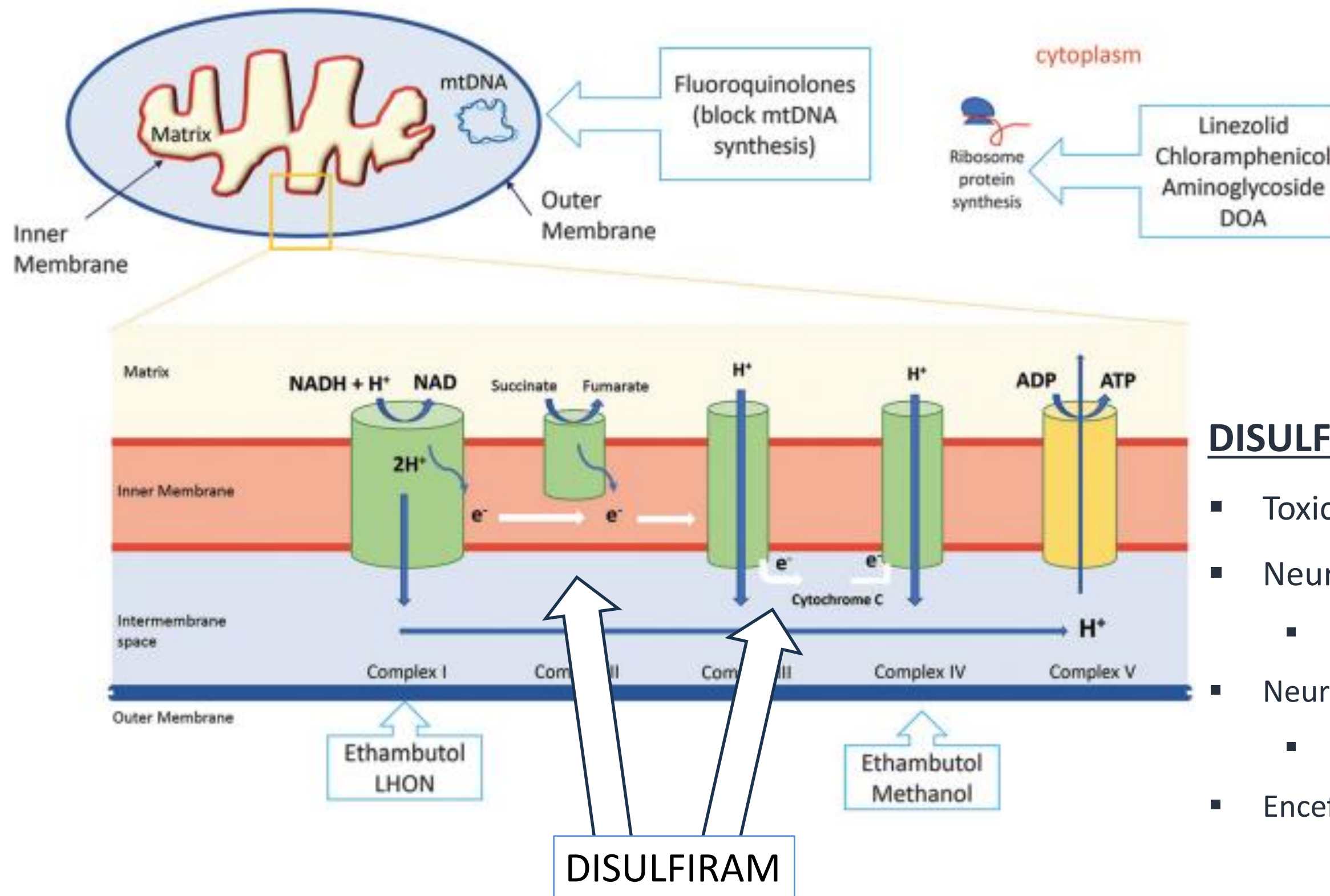
		<b>Dolor</b>	<b>Bilateral</b>	<b>Edema papila</b>	<b>Síntomas asociados</b>	<b>Etiologías</b>
<b>T</b>	<b>Tóxico-metabólico</b>	-	++	±	Escotoma central, consumo de tóxicos / fármacos	Tóxicos (etambutol, amiodarona, metanol,...)
<b>T</b>	<b>Traumático</b>	-	-	-	Fx órbita, fístula LCR, ojos mapache	TCE
<b>I</b>	<b>Inflamatorio sistémico</b>	+	+	+	Uveitis / escleritis, artritis, fotosensibilidad, citopenias,...	Vasculitis ANCA, Behçet, LES, Sjögren, Cogan, Susac, IgG4, sarcoidosis, SAF, PAN, ACG,
<b>V</b>	<b>Vascular</b>	-	-	- / ++	Hiperagudo, altitudinal, HTA, DM2, SAHS, papila de riesgo	NOIANA, NOIP, TVC
<b>I</b>	<b>Infecioso</b>	++	+	++	Fiebre, adenopatías, rash, úlceras genitales, coriorretinitis, estrella macular	Parainfeccioso, sífilis, Bartonella, CMV, VEB, VIH, Toxoplasma, Lyme, WN
<b>T</b>	<b>Tumoral</b>	+	-	+	Compr: proptosis, oftalmoparesia, déf NRL	Tumor 1º/2º
		+	±	+	Paraneoplásico: sd constitucional	anti-CRMP5
		-	±	+	Radiación: RT previa. Capt quiasma	RT
<b>D</b>	<b>Desmielinizante</b>	++	±	±	Mielitis, s.tronco, área postrema, cono medular...	EM, NMOSD, MOGAD, GFAP
<b>C</b>	<b>Carencial</b>	-	++	±	Escotoma central, desnutrición	B12, fólico, tiamina, ambliopía OH-tab
<b>C</b>	<b>Congénito-Hereditario</b>	-	++	-	Escotoma central, pérdida secuencial	Leber (LHON), atrofia óptica dominante, DIDMOAD
<b>I</b>	<b>Idiopático</b>	-	++	++	Cefalea, acúfenos, aumento mancha ciega	HTIC idiopática

		Dolor	Bilateral	Edema papila	Síntomas asociados	Etiologías
<b>T</b>	<b>Tóxico-metabólico</b>	-	++	±	Escotoma central, consumo de tóxicos / fármacos	Tóxicos (etambutol, amiodarona, metanol,...)
<b>T</b>	<b>Traumático</b>	-	-	-	Fx órbita, fístula LCR, ojos mapache	TCE
<b>I</b>	<b>Inflamatorio sistémico</b>	+	+	+	Uveitis / escleritis, artritis, fotosensibilidad, citopenias,...	Vasculitis ANCA, Behçet, LES, Sjögren, Cogan, Susac, IgG4, sarcoidosis, SAF, PAN, ACG,
<b>V</b>	<b>Vascular</b>	-	-	- / ++	Hiperagudo, altitudinal, HTA, DM2, SAHS, papila de riesgo	NOIANA, NOIP, TVC
<b>I</b>	<b>Infecioso</b>	++	+	++	Fiebre, adenopatías, rash, úlceras genitales, coriorretinitis, estrella macular	Parainfeccioso, sífilis, Bartonella, CMV, VEB, VIH, Toxoplasma, Lyme, WN
<b>T</b>	<b>Tumoral</b>	+	-	+	Compr: proptosis, oftalmoparesia, déf NRL	Tumor 1º/2º
		+	±	+	Paraneoplásico: sd constitucional	anti-CRMP5
		-	±	+	Radiación: RT previa. Capt quiasma	RT
<b>D</b>	<b>Desmielinizante</b>	++	±	±	Mielitis, s.tronco, área postrema, cono medular...	EM, NMOSD, MOGAD, GFAP
<b>C</b>	<b>Carencial</b>	-	++	±	Escotoma central, desnutrición	B12, fólico, tiamina, ambliopía OH-tab
<b>C</b>	<b>Congénito-Hereditario</b>	-	++	-	Escotoma central, pérdida secuencial	Leber (LHON), atrofia óptica dominante, DIDMOAD
<b>I</b>	<b>Idiopático</b>	-	++	++	Cefalea, acúfenos, aumento mancha ciega	HTIC idiopática

## INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN



### DISULFIRAM

- Toxicidad carbón-disulfuro
- Neuropatía óptica (crónica)
  - Axonal vs desmielinizante
- Neuropatía periférica (crónica)
  - Linezolid
- Encefalopatía (aguda)

# OBJETIVO

Comparar pacientes con abuso de alcohol y neuropatía óptica tóxica (NOT), con y sin tratamiento con disulfiram.

# MATERIAL Y MÉTODOS

- Cohortes retrospectivo. Seguimiento 1 año. Unidad de Neurooftalmología (2018-2024).
- Diagnóstico de neuropatía óptica tóxica (alcohol-tabaco o disulfiram).
  - Abuso de alcohol previo.
  - Exclusión de otras causas (genéticas, inflamatorias, infecciosas,...).
- Evaluación de factores epidemiológicos, clínicos (AV), OCT papilar y terapéuticos.
  - Patrón de consumo de disulfiram y de tóxicos (alcohol).
- Estudio estadístico (SPSS, versión 24.0)
  - Test de Kolmogorov-Smirnoff de ajuste a normalidad.
  - Variables no paramétricas (U de Mann-Whitney y R Spearman).
- Revisión bibliográfica.
- Aprobación del comité de ética de investigación.

## RESULTADOS

18 pacientes (17 hombres)

Edad media 51,1 años

100% abuso crónico OH

- Activo (50%), previo (50%)

88,9% tabaquismo activo o previo

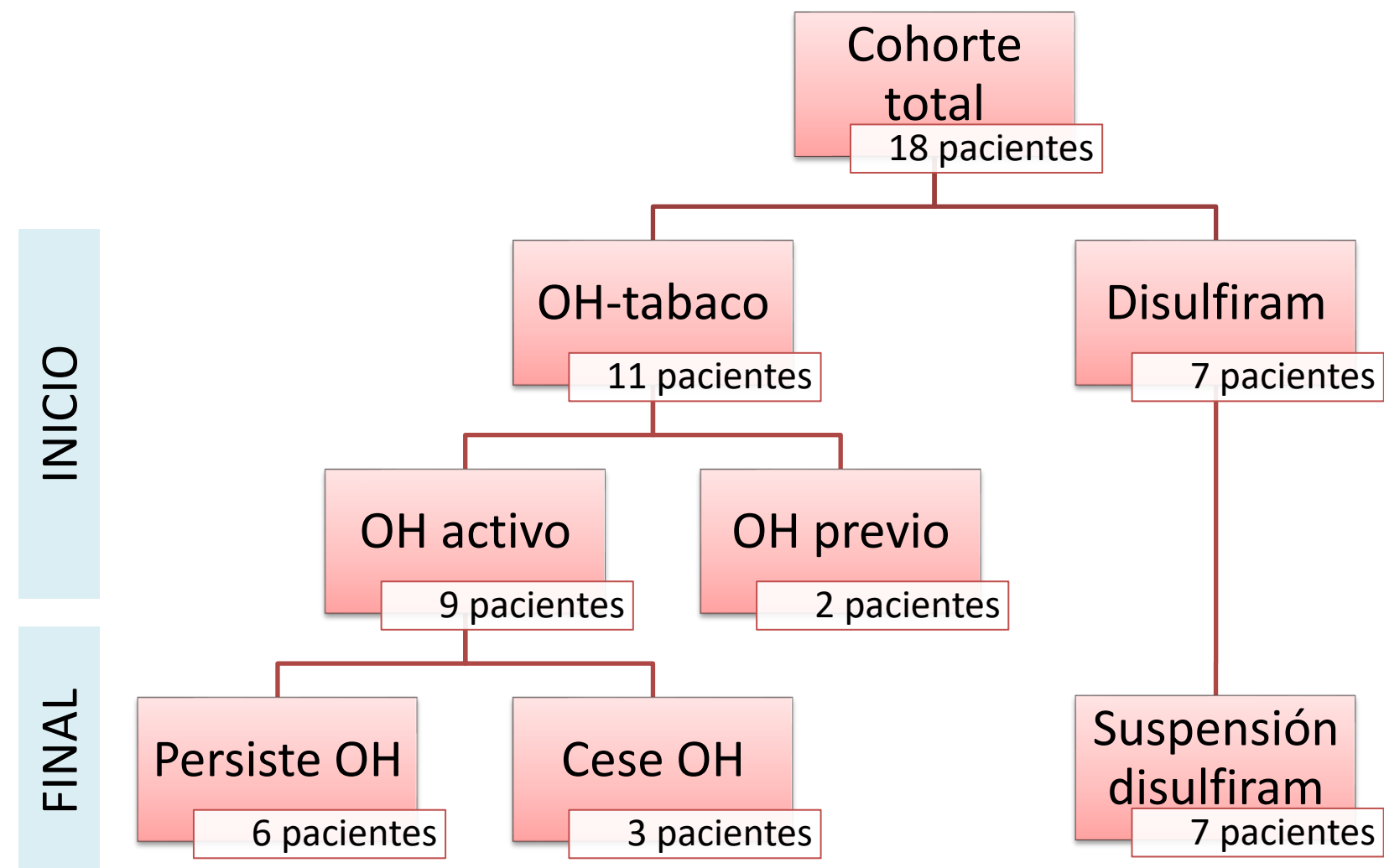
11,1% otras drogas ilícitas

FRV: HTA (61,1%) y DM2 (27,8%)

AP oftalmológicos (33,3%):

- Cataratas: 3
- Glaucoma crónico: 1
- Retinopatía HTA: 1
- NOIA: 1

16,7% tto crónico con vitaminas



- Disulfiram previo → 10 pacientes
- Disulfiram activo → 7 pacientes
  - Inicio 753,3 días antes (144-1430)
  - Dosis habitual → 250-500mg/día
  - Dosis media acumulada → 204g (45-460)



# RESULTADOS

	<b>Disulfiram activo al inicio de síntomas</b>	
	Sí (n=14)	No (n=22)
AV 1ª visita (p <b>0,049</b> )	0,26 (14)	0,40 (22)
AV 6º mes (p 0,585)	0,48 (10)	0,54 (14)
AV 1 año (p 1)	0,53 (6)	0,54 (16)

	<b>Consumo acumulado disulfiram</b>	
	<200g (n=10)	>200g (n=6)
AV 1ª visita (p <b>0,056</b> )	0,43 (10)	0,17 (6)
AV 6º mes (p 0,857)	0,54 (4)	0,43 (6)
AV 1 año (p 1)	0,58 (4)	0,63 (4)

- Menor AV inicial en pacientes con **disulfiram activo**
- La AV se iguala a pacientes con NO OH-tabaco al año (**toxicidad añadida a la del OH-tabaco**)
- **Recuperación rápida** (3-6 meses) tras suspensión
- Menor AV inicial si más de 200g acumulados (**dosis-dependiente**)
- AV final independiente de consumo acumulado (**reversible**)



**LXXVI RASEN**

19-23  
NOV  
2024  
Valencia

Palacio de Congresos de Valencia  
Sercotel Sorolla Palace  
Hotel Meliá Valencia

LXXVI Reunión Anual  
de la Sociedad Española  
de Neurología

# RESULTADOS

## Edad de inicio de síntomas

	≤51 n=18)	≥52 (n=18)
AV 1ª visita (p 0,719)	0,39 (18)	0,30 (18)
AV 6º mes (p <b>0,096</b> )	0,65 (10)	0,42 (14)
AV 1 año (p <b>0,082</b> )	0,63(8)	0,38 (14)

## Hipertensión arterial

	Sí (n=22)	No (n=14)
AV 1ª visita (p <b>0,045</b> )	0,25 (22)	0,49 (14)
AV 6º mes (p 0,417)	0,48 (16)	0,59 (8)
AV 1 año (p 815)	0,53 (14)	0,55 (8)

## Diabetes mellitus tipo 2

	Sí (n=10)	No (n=26)
AV 1ª visita (p 0,374)	0,27 (10)	0,38 (26)
AV 6º mes (p <b>0,005</b> )	0,26 (8)	0,64 (16)
AV 1 año (p <b>0,008</b> )	0,31 (8)	0,66 (14)

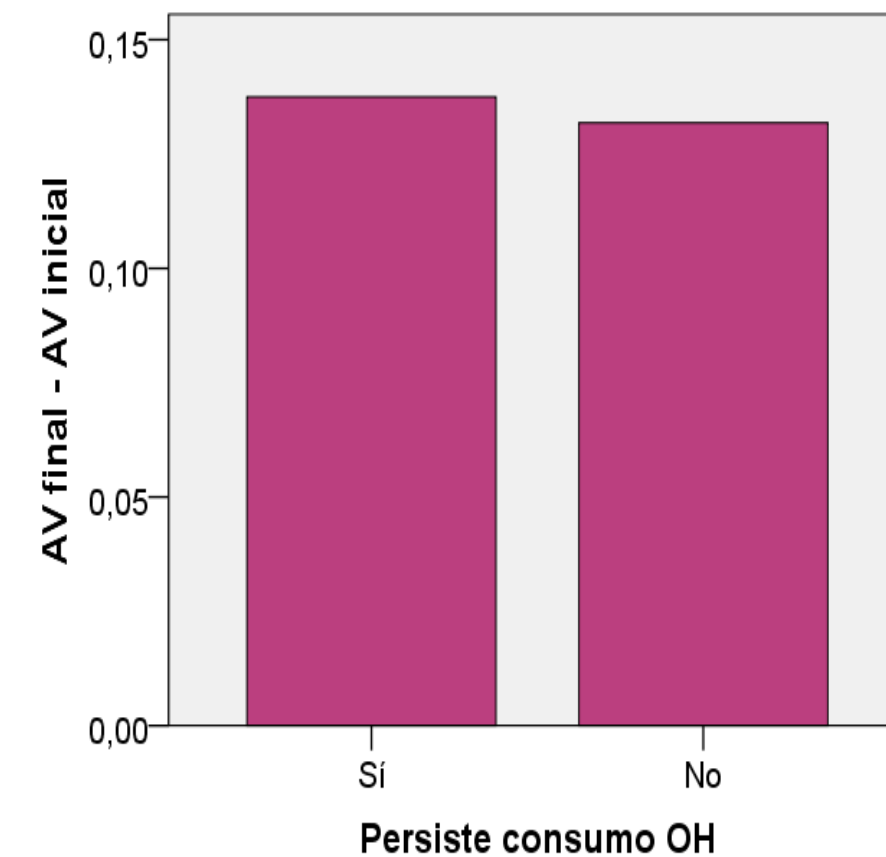
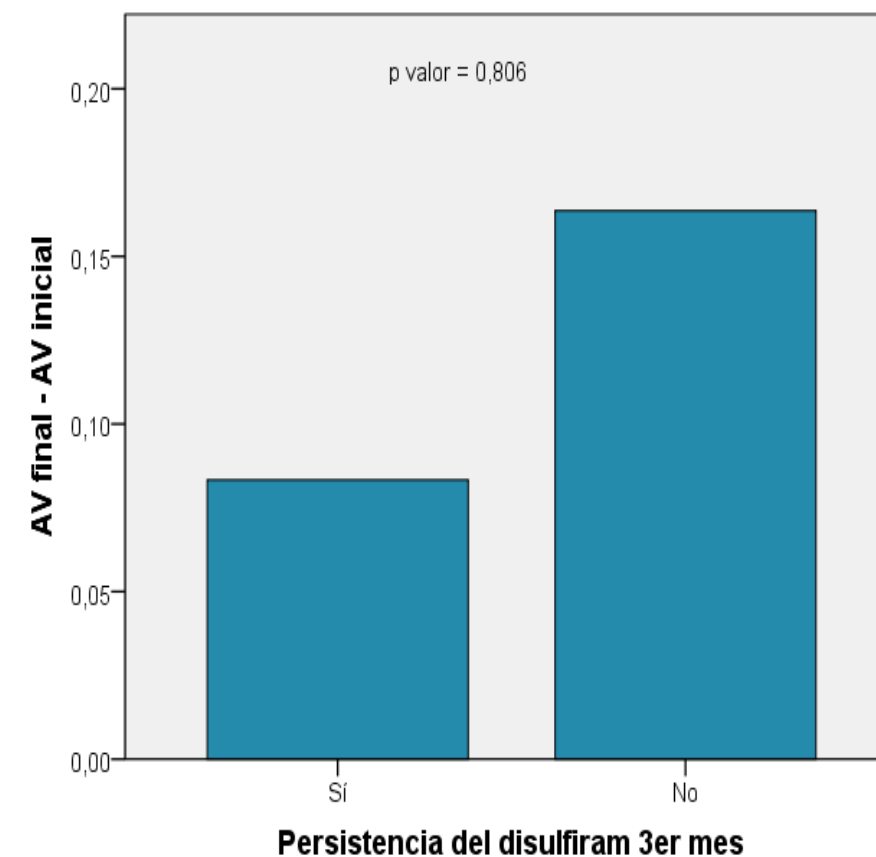
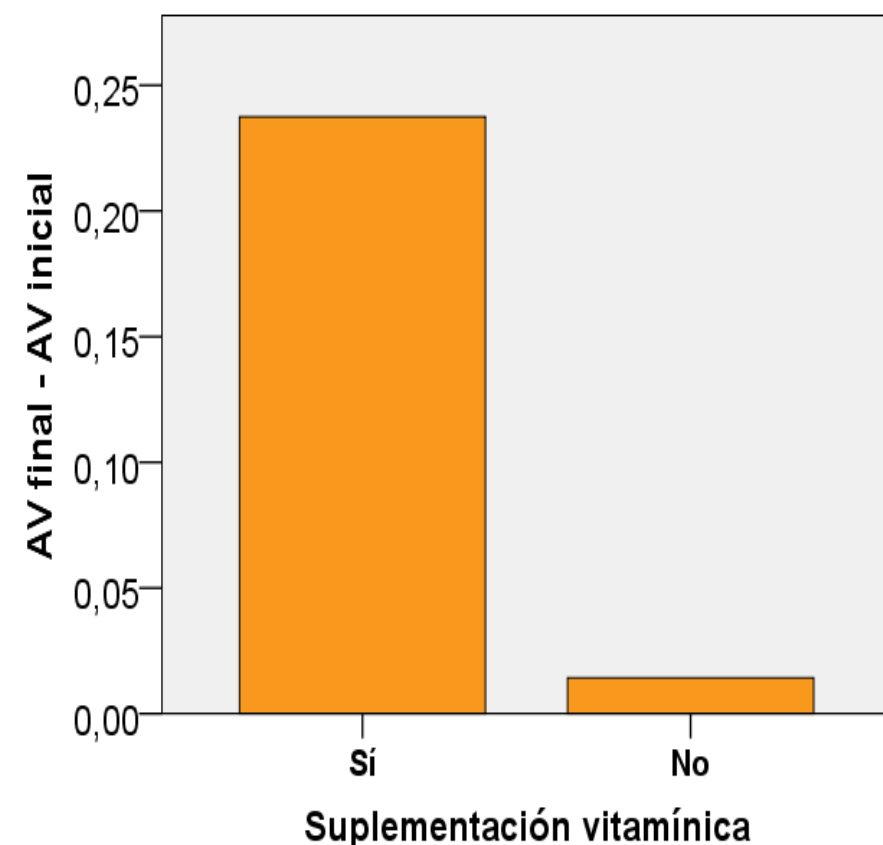
- Tendencia a mejor AV final en pacientes más **jóvenes** (menores de 52 años).
- Menor AV inicial en pacientes con **HTA** (independiente de AV final).
- Menor AV final en pacientes con diagnóstico de **DM2**.



**LXXVI**  
**RASEN**

19-23  
NOV  
2024  
Valencia

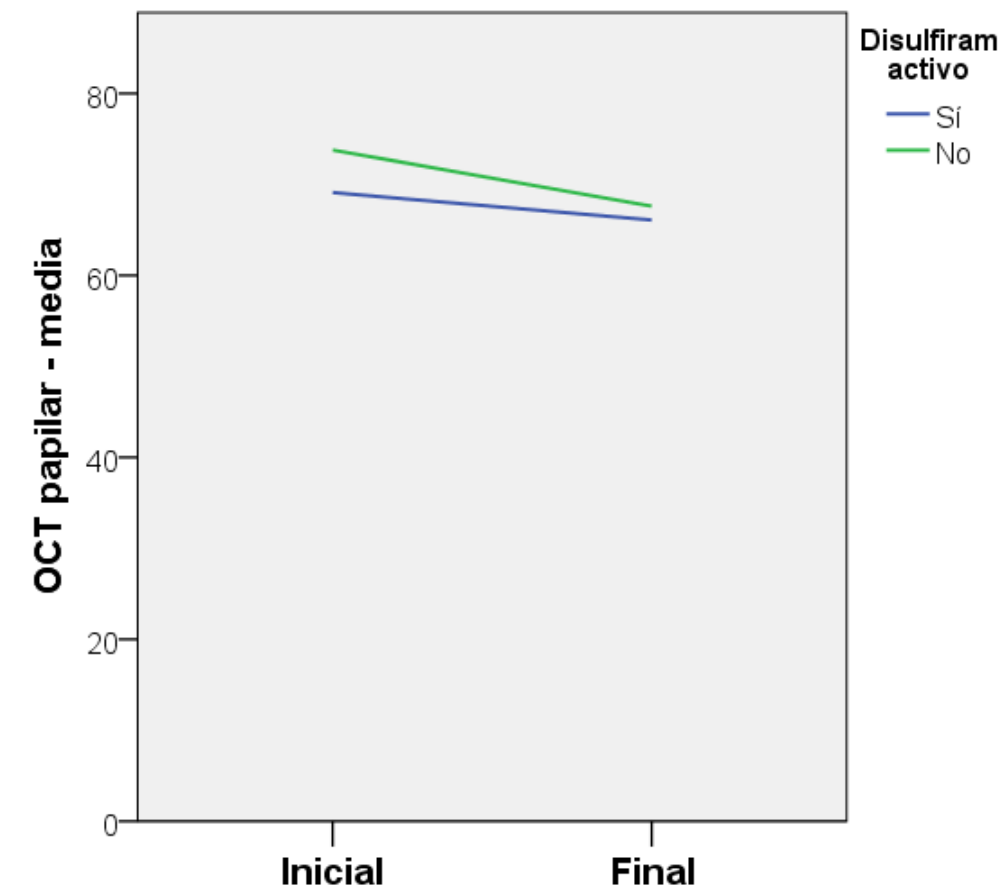
## RESULTADOS



- **Vitaminas (50%):** prescritas en pacientes con menor AV (0,23 vs 0,46, p 0,005)
  - Mejoría AV (+0,27) respecto a no vitaminas (+0,01)
- **Suspensión disulfiram: 3 meses (57%) / 6 meses (100%)**
  - Mejoría AV final respecto a aquellos donde no se suspendió o no se había iniciado previamente
- **Cese en consumo de OH (33,3%)**
  - Sin cambios en AV final (12 meses)

## RESULTADOS

OCT papilar	Valor medio	Sector temporal
<b>Disulfiram activo al inicio sintomático</b>	Inicial 76 (p 1)	Inicial 42,7 (p 0,761)
	Final 66,1 (p 0,759)	Final 31 (p 0,359)
<b>Consumo acumulado disulfiram &gt;200g</b>	Inicial 73 (p 0,562)	Inicial 39,2 (p 0,368)
	Final 71 (p 1)	Final 32,2 (p 0,937)
<b>Hipertensión arterial</b>	Inicial 78 (0,860)	Inicial 42,5 (p 0,597)
	Final 70,8 (p 0,265)	Final 37 (p 0,386)
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Inicial 78,2 (p 0,876)	Inicial 38,2 (p 0,497)
	Final 73,6 (p 0,524)	Final 38,3 (p 0,433)
<b>Edad de inicio de síntomas &gt;51 años</b>	Inicial 73,8 (p 0,265)	Inicial 40 (p 0,673)
	Final 62,8 (p 0,205)	Final 37 (p 0,614)
<b>Suplementación vitamínica</b>	Final 69,6 (p 0,701)	Final 34,1 (p 0,788)



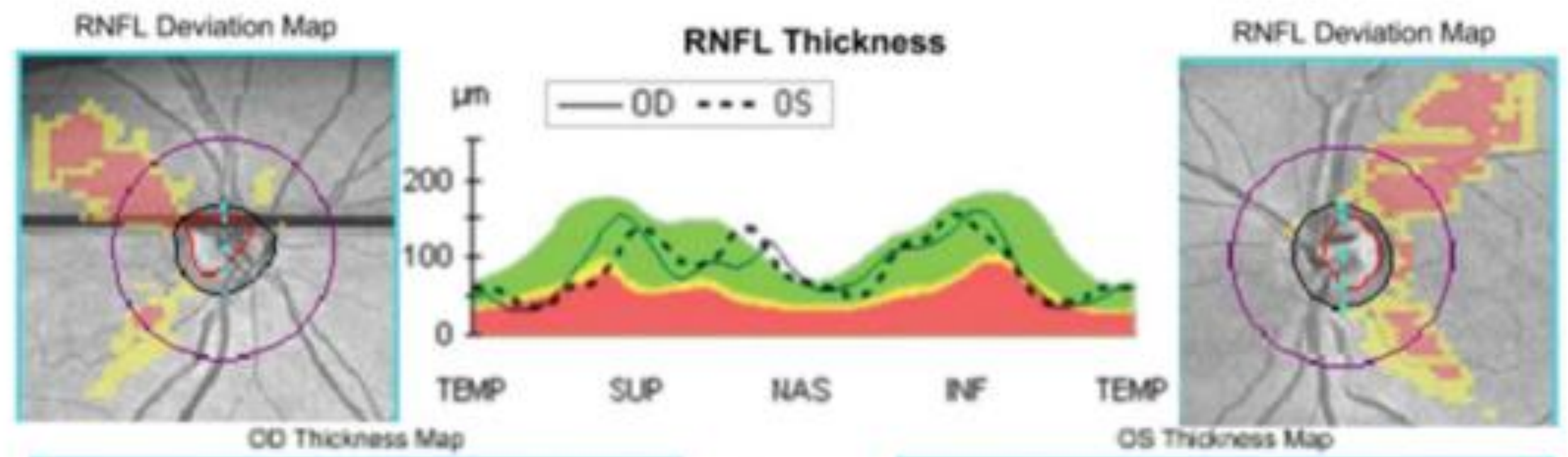
- El valor medio en la OCT empeoró de forma significativa a los 12 meses (R 0,984) en ambos grupos
- No diferencias en OCT entre pacientes con y sin disulfiram.

# LXXVI RASEN

19-23  
NOV  
2024  
Valencia

Palacio de Congresos de Valencia  
Sercotel Sorolla Palace  
Hotel Meliá Valencia

LXXVI Reunión Anual  
de la Sociedad Española  
de Neurología



Roston, SR. 2023.

## DISCUSIÓN

### NEUROPATÍA ÓPTICA ASOCIADA A DISULFIRAM

- 111 artículos cribados. Inglés y francés.
- 13 publicaciones incluidas: 4 series de casos y 9 *case reports* (24 pacientes).
- 1966-2023

	Nuestra serie (n=7)	Publicaciones previas (n=24)
<b>Sexo (% hombres)</b>	100%	95,8%
<b>Edad de inicio (años)</b>	51,9	49,9
<b>AV inicial</b>	0,26	0,25
<b>AV final</b>	0,53	0,71
<b>Duración del tratamiento (meses)</b>	25,1	22
<b>Tiempo medio de recuperación (meses)</b>	4,2	4
<b>Tratamiento con vitaminas</b>	6/7	8/24

**Resultados semejantes a la literatura descrita, salvo:**

- AV final algo menor (sesgo de publicación)
- Tratamiento con vitaminas (¿DDx abierto?)

**¿Evaluación OFT si tto con disulfiram?**

**¿Estudios prospectivos: FRV y vitaminas?**

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Estudio retrospectivo no aleatorizado
- Reducido tamaño muestral
- Consumo de OH y tabaco indeterminado
- Inferencia de consumo de disulfiram (dispensación en farmacias)
- Pérdidas de seguimiento

## FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- Seguimiento longitudinal 1 año
- Estudio con mayor tamaño muestral hasta la fecha
- Primer estudio que incluye OCT (inicial y final)
- Efecto dosis-dependiente (estudio de vida real)
- Análisis de factores confusores

# CONCLUSIONES

- La asociación disulfiram – neuropatía óptica es una toxicidad crónica, reversible, y probablemente sea dosis-dependiente.
- Ocorre fundamentalmente en varones alrededor de los 50 años.
- La mejoría visual fue mayor en pacientes jóvenes, tras suspender disulfiram, y con suplementación vitamínica.
- Los pacientes con diabetes no presentaron mejoría en AV final.
- No encontramos diferencias en OCT inicial o final entre ambos grupos





# LXXVI RASEN

19-23  
NOV  
2024  
Valencia

Palacio de Congresos de Valencia  
Sercotel Sorolla Palace  
Hotel Meliá Valencia

LXXVI Reunión Anual  
de la Sociedad Española  
de Neurología

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roston SR, Carey AR. Disulfiram-Induced Optic Neuropathy: A Case Series and Review of Literature. *J Neuroophthalmol*. 2023 Dec 15. doi: 10.1097/WNO.0000000000002067. Epub ahead of print. PMID: 38100254.
2. Kulkarni RR, Pradeep AV, Bairy BK. Disulfiram-induced combined irreversible anterior ischemic optic neuropathy and reversible peripheral neuropathy: a prospective case report and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013 Fall;25(4):339-42. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12120410. PMID: 24247861.
3. Trélohan A, Milea D. Neuropathie optique réversible liée au disulfirame [Reversible optic neuropathy related to disulfiram]. *J Fr Ophtalmol*. 2011 Jun;34(6):382.e1-3. French. doi: 10.1016/j.jfo.2010.11.019. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21507508.
4. Hautala N, Nevalainen J, Mustonen E. Disulfiram-induced Bilateral Optic Disc Oedema with Disc-Related Visual Field Loss and Sparing of Central Vision. *Neuro-Ophthalmology*. 2009;33:47-51.
5. Orakzai A, Guerin M, Beatty S. Disulfiram-induced transient optic and peripheral neuropathy: a case report. *Ir J Med Sci*. 2007 Dec;176(4):319-21. doi: 10.1007/s11845-007-0065-3. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17786501.
6. Bessero AC, Daepfen JB, Borruat FX. Neuropathie optique lors d'un traitement par disulfirame [Optic neuropathy while taking disulfiram]. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Oct;29(8):924-8. French. doi: 10.1016/s0181-5512(06)70114-0. PMID: 17075509.
7. Guillaume S, Joachim M. Neuropathie optique par disulfirame (Antabuse): une observation [Optic neuropathy from disulfiram (Antabuse): an observation]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1998;268:161-2. French. PMID: 9810099.
8. Geffray L, Dao T, Cevallos R, Veyssier P. Névrite optique rétrobulbaire due au disulfirame (Espéral): une observation [Retrobulbar optic neuritis caused by disulfiram (Espéral): a case]. *Rev Med Interne*. 1995;16(12):973. French. doi: 10.1016/0248-8663(96)80822-8. PMID: 8570964.
9. Acheson JF, Howard RS. Reversible optic neuropathy associated with disulfiram - a clinical and electrophysiological report. *Neuro-Ophthalmology*. 1988;8:175-7.
10. Maugery J, Magnard P, Villon JC. Névrites optiques au cours d'un traitement a l'Espéral [Optic neuritis during treatment with Esperal]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1974 Jul-Aug;74(7-8):779-81. French. PMID: 4469473.
11. Norton AL, Walsh FB. Disulfiram-induced optic neuritis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972 Sep-Oct;76(5):1263-5. PMID: 4666578.
12. Saraux H, Biais B. Nevrites optiques par le disulfirame [Optic neuritis caused by disulfiram]. *Ann Ocul (Paris)*. 1970 Aug;203(8):769-74. French. PMID: 5481462.



# LXXVI RASEN

19-23  
NOV  
2024  
Valencia

Palacio de Congresos de Valencia  
Sercotel Sorolla Palace  
Hotel Meliá Valencia

LXXVI Reunión Anual  
de la Sociedad Española  
de Neurología

## BIBLIOGRAFÍA

13. Perdriel G, Chevaleraud J. A propos d'un nouveau cas de névrite optique due au disulfirame [Apropos of a further case of optic neuritis due to disulfiram]. Bull Soc Ophthalmol Fr. 1966 Feb;66(2):159-65. French. PMID: 5945777.
14. Kuroda MA, Cuéllar A. Deleterious effects of disulfiram on the respiratory electron transport system of liver mitochondria. Int J Biochem. 1993 Jan;25(1):87-91. doi: 10.1016/0020-711x(93)90493-x.
15. Balakirev MY, Zimmer G. Mitochondrial injury by disulfiram: two different mechanisms of the mitochondrial permeability transition. Chem Biol Interact. 2001 Dec 21;138(3):299-311. doi: 10.1016/s0009-2797(01)00283-6.
16. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. Drug Saf. 1999 May;20(5):427-35. doi: 10.2165/00002018-199920050-00003. PMID: 10348093.
17. Atkins EJ, Newman NJ, Biousse V. Lesions of the optic nerve. Handb Clin Neurol. 2011;102:159-84. doi: 10.1016/B978-0-444-52903-9.00012-1.
18. Dupuy O, Flocard F, Vial C, Rode G, Charles N, Boisson D, Flechaire A. Toxicité du disulfirame (Esperal). A propos de trois observations originales [Disulfiram (Esperal) toxicity. Apropos of 3 original cases]. Rev Med Interne. 1995;16(1):67-72. French. doi: 10.1016/0248-8663(96)80667-9. PMID: 7871273.
19. Oliveira C. Toxic-Metabolic and Hereditary Optic Neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2019 Oct;25(5):1265-1288. doi: 10.1212/CON.0000000000000769.
20. Bhalla K, Mittal K, Gupta A, Nehra D. Acute Disulfiram Poisoning in a Child: A Case Report and Review of Literature. Indian J Crit Care Med. 2020 Mar;24(3):203-205. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23371.
21. Rasool M, Malik A, Manan A, Aziz K, Mahmood A, Zaheer S, Shuja N, Qazi MH, Kamal MA, Karim S. Determination of potential role of antioxidative status and circulating biochemical markers in the pathogenesis of ethambutol induced toxic optic neuropathy among diabetic and non-diabetic patients. Saudi J Biol Sci. 2015 Nov;22(6):739-43. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.09.019.
22. Srithawatpong S, Chaitanu Wong P, Yospaiboon Y. Factors Affecting Visual Recovery in Patients with Ethambutol-Induced Optic Neuropathy. Clin Ophthalmol. 2023 Feb 9;17:545-554. doi: 10.2147/OPHT.S401916.
23. Donnadiou-Rigole H, Daien V, Blanc D, Michau S, Villain M, Nalpas B, Perney P. The prevalence of optic neuropathy in alcoholic patients--a pilot study. Alcohol Clin Exp Res. 2014 Jul;38(7):2034-8. doi: 10.1111/acer.12468.
24. Şahin T, Karadere ME, Yıldız V, Çobanoğlu E. Evaluation of the retinal nerve fiber layer with optic coherence tomography in patients with alcohol use disorder. J Fr Ophthalmol. 2021 May;44(5):665-669. doi: 10.1016/j.jfo.2020.11.009.

