



**PERFIL CLINICO Y GENETICO DE LA NEUROPATIA OPTICA HEREDITARIA
DE LEBER EN COLOMBIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICENTRICO Y
PROPUESTA DIAGNOSTICA**

JOHN JAIRO CUEVAS VILLAMIZAR

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2025**

**PERFIL CLINICO Y GENETICO DE LA NEUROPATIA OPTICA HEREDITARIA
DE LEBER EN COLOMBIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICENTRICO Y
PROPUESTA DIAGNOSTICA**

JOHN JAIRO CUEVAS VILLAMIZAR

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Oftalmología

TUTORES

MARÍA CABARCAS SOLANO
MD. Esp. Neuroftalmología

HEYDY VISBAL ALEMAN
Optómetra. Esp. Baja Visión

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
MD. Esp. Estadística Aplicada
M. Sc. Salud Pública

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2025**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Junio de 2025



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 12 de Junio de 2025

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Cartagena, Bolívar

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado “**PERFIL CLINICO Y GENETICO DE LA NEUROPATIA OPTICA HEREDITARIA DE LEBER EN COLOMBIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICENTRICO Y PROPUESTA DIAGNOSTICA**”, realizado por el estudiante **JOHN JAIRO CUEVAS VILLAMIZAR**, para optar el título de **Especialista en Oftalmología**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

NOMBRE DEL ESTUDIANTE AUTOR

CC: 1095812284

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 12 de Junio de 2025

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Cartagena, Bolívar

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado “**PERFIL CLINICO Y GENETICO DE LA NEUROPATIA OPTICA HEREDITARIA DE LEBER EN COLOMBIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICENTRICO Y PROPUESTA DIAGNOSTICA**”, realizado por el estudiante **JOHN JAIRO CUEVAS VILLAMIZAR**, para optar el título de **Especialista en Oftalmología**, bajo la asesoría de la **Dra. MARÍA CABARCAS SOLANO** y **Dra. HEYDY VISBAL ALEMAN**, y asesoría metodológica del **Dr. ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

NOMBRE DEL ESTUDIANTE AUTOR

CC: 1095812284

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A mis padres porque a pesar de que no están, sabían lo que podía lograr gracias a los valores que me enseñaron. A mis hermanos por su apoyo incondicional y a ti, Pato, que me diste las fuerzas para subir la montaña.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primera medida a Dios por este logro tan anhelado. Doy gracias a la Universidad del Sinú y a los que me dieron la oportunidad de pertenecer a esta gran familia de Unisinuanos cuando era apenas un aspirante al postgrado. Gracias a mis docentes y compañeros por su paciencia y contribuir a mi formación y crecimiento personal porque ahora son una parte de mí.

**PERFIL CLINICO Y GENETICO DE LA NEUROPATIA OPTICA HEREDITARIA
DE LEBER EN COLOMBIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICENTRICO Y
PROPUESTA DIAGNOSTICA**

**CLINICAL AND GENETIC PROFILE OF LEBER HEREDITARY OPTIC
NEUROPATHY IN COLOMBIA: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY
AND DIAGNOSTIC PROPOSAL**

Cuevas Villamizar John Jairo (1)

Cabarcas Solano María Del Socorro (2)

Visbal Alemán Heidy Patricia (3)

Ramos Clason Enrique Carlos (4)

(1) Médico. Residente III año en oftalmología. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico. Esp. Neurooftalmología. Docente Programa de Oftalmología. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(3) Optómetra. Esp. Baja Visión. Docente Programa de Oftalmología. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(4) Médico. Esp. Estadística Aplicada. M. Sc. Salud Pública. Coordinador de Investigaciones Posgrados Médico Quirúrgicos. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

RESUMEN

Introducción: La neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) es una enfermedad de herencia mitocondrial poco prevalente, caracterizada por daño de las células ganglionares (CCG) y capa de fibras nerviosas (RNFL) resultando en pérdida visual bilateral progresiva. En Colombia es una patología subdiagnosticada.

Objetivo: Describir el comportamiento epidemiológico y clínico para sugerir criterios clínicos diagnósticos para pacientes con sospecha de NOHL.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas de pacientes con NOHL entre 2019 y 2024 que asistían al servicio de Neurooftalmología en cinco departamentos de Colombia. Se evaluaron características sociodemográficas y clínicas, agudeza visual mejor corregida (AVMC), mutación genética, defectos del campo visual, RNFL y CCG medidos por tomografía del nervio óptico.

Resultados: Se encontraron 21 pacientes con prueba genética positiva para NOHL y se analizaron 42 ojos. El 81% eran hombres, la edad media fue < 40 años, y la AVMC > 1.0 LogMAR. Las mutaciones encontradas fueron MT-ND4 (61.9%), MT-ND6 (28,9%) y MT-ND1 (9.5%). La palidez del disco óptico se presentó en 90% de los casos. El defecto de campo visual más frecuente fue el escotoma central. El promedio de RFNL y CCG fue 73.5 y 60.5µm, respectivamente. El análisis de los resultados incluyó unos criterios clínicos diagnósticos para NOHL.

Conclusiones: Es el primer estudio en Colombia que revela el perfil clínico y genético de pacientes con NOHL siendo la mutación MT-ND4 la más frecuente. Además, es pionero en el desarrollo de criterios clínicos y un flujograma diagnóstico, facilitando la detección oportuna de esta patología.

Palabras clave: (fuente DeCS-BIREME): *Leber hereditario genético, mutación, Atrofia óptica*

SUMMARY

Introduction: Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) is a rare mitochondrial inherited disease characterized by damage to ganglion cells (GCs) and the retinal nerve fiber layer (RNFL), resulting in progressive bilateral visual loss. In Colombia, it is an underdiagnosed condition.

Objective: To describe the epidemiological and clinical behavior to propose diagnostic clinical criteria for patients with suspected LHON.

Methods: A retrospective descriptive study. Medical records of patients with LHON between 2019 and 2024 who attended the Neuro-ophthalmology service in five departments of Colombia were analyzed. Sociodemographic and clinical characteristics were evaluated, including best corrected visual acuity (BCVA), genetic mutation, visual field defects, RNFL and GC thickness measured by optic nerve tomography.

Results: 21 patients with a positive genetic test for LHON were identified, and 42 eyes were analyzed. 81% were male, the average age was under 40 years, and BCVA was worse than 1.0 LogMAR. The identified mutations were MT-ND4 (61.9%), MT-ND6 (28.9%), and MT-ND1 (9.5%). Optic disc pallor was observed in 90% of cases. The most frequent visual field defect was central scotoma. The average RNFL and GC thicknesses were 73.5 and 60.5µm, respectively. The analysis of the results led to the development of diagnostic clinical criteria for LHON.

Conclusions: This is the first study in Colombia to reveal the clinical and genetic profile of patients with LHON, with MT-ND4 being the most common mutation. Furthermore, it is pioneering in the development of clinical criteria and a diagnostic flowchart, facilitating the timely detection of this condition.

Key Words: (source MeSH, NLM): *Hereditary, Leber / genetics, mutation, Optic Atrophy*

INTRODUCCION

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) es una enfermedad genética causada por mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) que afecta al complejo I (NADH-ubiquinona oxidorreductasa) de la cadena respiratoria y conduce a una pérdida bilateral de la visión central al afectar las células ganglionares de la retina (1). Es de herencia mitocondrial, se presenta más en varones adultos jóvenes (2), con una prevalencia global estimada de 2 a 3 por 100.000 habitantes siendo uno de los trastornos mitocondriales hereditarios más comunes (3). En América latina, no se disponen datos exactos de la prevalencia de la enfermedad, pero en Colombia se estima una prevalencia 0,18 por 5000 habitantes según el informe del INS para el año 2022 y está catalogada como una enfermedad huérfana (4).

En la actualidad, se han establecido tres mutaciones puntuales en el ADNmt que son encargadas de aproximadamente el 90 % de los casos de NOHL en los genes MT-ND1 (G3460A), MT-ND4 (G11778A) y MT-ND6 (T14484C). La mutación NOHL más común es la MT-ND4, que corresponde aproximadamente al 70% de la NOHL en América del Norte y Europa (5, 6) y confiere un peor pronóstico visual; seguido de la mutación MT-ND6 y MT-ND1, respectivamente (7). Clínicamente, estos pacientes inician con disminución de agudeza visual unilateral que de forma secuencial compromete al ojo contralateral en un tiempo de semanas a meses. Esta pérdida repentina de la visión genera un impacto negativo en la calidad de vida, funcionalidad e independencia (8).

Al día de hoy, la NOHL se trata de una patología desatendida en América Latina, sin datos epidemiológicos recientes. En Colombia, no se encuentra una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento médico de pacientes con NOHL, así mismo, se desconoce la mutación más frecuente, la prevalencia, las características sociodemográficas, y clínicas de estos pacientes. Además, en el país es considerada una enfermedad huérfana con una prevalencia 0,1 por 5000

habitantes según el informe del INS para el año 2022 (4). A su vez, hoy en día se desconocen los datos sobre cuál es la mutación más frecuente en el país, lo cual dificulta la realización de guías estandarizadas de protocolo clínico, por otra parte, no se han logrado establecer criterios de diagnóstico clínico consensuados para la NOHL ni tampoco se ha estandarizado el tratamiento médico farmacológico para iniciar a estos pacientes, adicional a las estrategias de rehabilitación visual con baja visión (5).

Por lo anterior, el objetivo de este estudio es describir el comportamiento epidemiológico, clínico y de mutaciones presentes en nuestros pacientes y de esta manera poder sugerir y/o proponer criterios clínicos diagnósticos para pacientes con sospecha de NOHL.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo tomando como población de estudio los pacientes que consultaron al servicio de neurooftalmología con diagnóstico confirmado por estudio genético de NOHL en el periodo comprendido entre los años 2019 al 2024. Esta investigación fue considerada sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 y fue avalado por el Comité de Ética y Bioética de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena con código de proyecto OFT2023II3E.

La selección de la muestra se realizó mediante la búsqueda de registros clínicos (historias clínicas) de los pacientes que consultaron al servicio de neurooftalmología y que tuvieran diagnósticos de CIE-10 H472 - Atrofia óptica, H488 - Otros trastornos del nervio óptico y de las vías ópticas; En enfermedades clasificadas en otra parte como H46X - neuritis óptica y H470-Trastorno del nervio óptico no especificado. Posteriormente, se depuró por el motivo de consulta o presentación clínica que motivó la interconsulta por neurooftalmología, indagando a su vez las impresiones

diagnósticas y paraclínicos solicitados, si en estos últimos se encontraba la solicitud y resultado del test genético para identificación de mutaciones de NOHL, se procedía a ingresar dicho paciente a la base de datos de Microsoft Excel para su posterior análisis estadístico siempre y cuando fuera confirmado de NOHL. Se excluyeron aquellos que no tenían prueba genética confirmatoria ni pruebas de función visual, estructural y optométrica.

En todas las historias clínicas seleccionadas se registraron datos sociodemográficos como sexo, edad, ciudad y estrato; antecedentes personales y familiares de NOHL; signos como disminución de agudeza visual, palidez del nervio óptico, telangiectasias, y edema de papila; estudios funcionales, estructurales y de severidad como campo visual, grosor de capa fibras nerviosas (RFNL) y complejo de células ganglionares (CCG) de la Tomografía Óptica Computarizada de Nervio Óptico (OCT NO) y niveles de folatos; Por último, el uso de tratamiento con Idebenona y manejo coadyuvante por baja visión.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, mientras que el de las cuantitativas con medidas de tendencia central tipo mediana (Me) y rango inter-cuartilico (RIC) como su medida de dispersión, usados por la distribución no paramétrica de estas variables estimado con la prueba de Shapiro Wilk. Un análisis crítico de los hallazgos en la historia clínica de los pacientes con diagnostico confirmado de NOHL por estudio genético, permitió la identificación de potenciales criterios diagnósticos y además la construcción de un algoritmo diagnostico para NOHL con aplicación desde la consulta de oftalmología.

RESULTADOS

En total se revisaron 1100 historias clínicas de las cuales se identificaron como sospechosas de NOHL 37, la prueba genética de estas últimas fue positiva en 21 (56.8%) pacientes confirmando el diagnóstico de NOHL. Se analizaron 42 ojos. La edad al momento del estudio tuvo una mediana de 39 años (RIC 29-44), se identificó una mediana de edad al diagnóstico de 37 años (RIC 27-42). La procedencia fue de Cartagena en el 52,4% de los casos, seguido de Barranquilla con 23.8%, y en proporciones menores se observaron pacientes de los departamentos de Sucre, Magdalena, Cesar y la Guajira. El 81% de los pacientes fueron de sexo masculino, con edad mediana al diagnóstico de 34 años (RIC: 22 - 42). Por su parte el 19% fueron de sexo femenino con edad mediana al diagnóstico de 39 años (RIC: 34 - 58), un análisis adicional mostró que el 70.6% de los hombres y 75% de las mujeres tenían 40 años o menos. El estrato más frecuentemente descrito fue el estrato 1. El diagnóstico CIE-10 inicial fue Trastorno del nervio óptico en el 66,7% de los casos, seguido de Neuritis óptica en el 19.1%. Como antecedentes personales relevantes se encontró la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple en el 4.8% cada uno, correspondiente a un paciente, por su parte el antecedente familiar de NOHL se presentó en 7 de los pacientes, correspondiente al 33.3% siendo el parentesco más frecuente los hermanos con 14.3%, seguido de los sobrinos en 9,5%; otro antecedente relevante fue que el 71.4% de estos pacientes asistían a consulta de baja visión. La evaluación del fondo de ojo mostró palidez temporal del nervio óptico en el 47.6%, palidez generalizada en 45.2%, edema de papila en 11.9% y por último, telangiectasias en 7.1%. El 66.7% de los pacientes usaron Idebena. Tabla 1.

Al evaluar los datos de agudeza visual, campo visual, y hallazgos de la Tomografía Óptica computarizada del Nervio Óptico (OCT NO) al momento del diagnóstico (inicial) se encontró en agudeza visual por LogMAR una mediana de 1.0, con igual valor al seguimiento optométrico (final), $p = 0.9843$. Por su parte, los escotomas en

el campo visual fueron más frecuente el central, seguido del absoluto y paracentral, no se observaron diferencias con respecto a la frecuencia de los escotomas al final del seguimiento. El OCT NO, mostro una mediana de RFNL 73.5 μ m inicial y 65 μ m final. Por su parte, el CCG tuvo una mediana inicial de 60.5 μ m y 56 μ m final, $p > 0,05$. Tabla 2. La prueba genética mostró que la mutación más frecuente fue la MT-ND4 (G11778A) con 61.9%, seguida de MT-ND6 (T14484C) 28.6% y la MT-ND1(G3460A) 9.5%. Figura 1. En cuanto a los niveles de folatos evaluados como: la vitamina B12, ácido fólico, y vitamina B6, en todos los pacientes se encontraron dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

La Neuropatía óptica hereditaria de Leber, es una enfermedad genética de herencia mitocondrial en la que se han identificado numerosas mutaciones dentro de la más frecuente MT-ND4, MT-ND6 y MT-ND1 (21). En América del Sur, pocos estudios han descrito la frecuencia de estas mutaciones genéticas con manifestaciones clínicas en pacientes con NOHL (23-25); Es así como un estudio realizado en Brasil (23), encontró que 36 pacientes analizados el 83,3% presentaba la mutación MT-ND4 y el 16,7% la mutación MT-ND6, lo anterior es consistente con lo encontrado en nuestro estudio donde la mutación más frecuente G11778A (MT-ND4) en más del 60% seguida de la mutación T14484C (MT-ND6) y en menor proporción G3460A (MT-ND1), esta última, no fue encontrado en el estudio brasileño; no obstante, en Chile, las frecuencias obtenidas para las mutaciones MT-ND4, MT-ND6 y MT-ND1 fueron del 78,7%, 16,0% y 5,3%, respectivamente (24). Un estudio realizado en Cuba mostró también que la mutación MT-ND4 era la más frecuente con un 80% pero a diferencia de los estudios arriba descritos, el segundo lugar lo ocupaba la mutación MT-ND1 con un 20% (25). A nivel mundial, las frecuencias de las diferentes mutaciones del ADNmt causantes de NOHL varían globalmente, siendo la mutación MT-ND4 la más prevalente oscilando entre el 78% al 83% (11, 12, 21, 26). El estudio de Poincenot y cols (21), realizado en el 2020, ubica en segundo y tercer lugar de frecuencia la mutación MT-ND6 y MT-ND1, con el 17% y 13% de los

casos, respectivamente, siendo similar a la frecuencia encontrada en nuestro estudio. En Colombia, no existe otro estudio que haya investigado la frecuencia de estas mutaciones en la población afectada.

La literatura indica que NOHL afecta a pacientes adultos jóvenes de entre 15 y 35 años de edad siendo predominantemente en varones entre un 80 a 90% de los casos, pero se han descrito casos en mujeres en menos del 10%, con una relación 5:1 (12, 23, 26). Nuestros hallazgos muestran una razón de 4:1 entre hombres y mujeres, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 37 años y encontrando la mayor proporción de afectados en ambos sexos a los 40 o menos años de edad.

En el presente estudio, se encontró el antecedente familiar de NOHL cerca del 35% de los pacientes siendo más frecuente en hermanos seguido de sobrinos. Lo anterior puede deberse a que, desde el punto de vista fisiopatológico, al tratarse de un trastorno de herencia materna, el riesgo de transmisión de la mutación del ADNmt es mayor en los hermanos (6, 37). A la fecha no existe otro estudio en la literatura mundial que describa la frecuencia del antecedente familiar de NOHL, pero se considera importante interrogar dicho antecedente dado que las frecuencias observadas pueden estar sujetas a un subregistro por falta de indagación o por falta de diagnóstico en los otros miembros de la familia.

Otro hallazgo relevante de este estudio constituye el hecho que dos pacientes tenían diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, uno con la enfermedad de Parkinson y el otro con esclerosis múltiple, en estas patologías otros autores han descrito mutaciones en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial generando estrés oxidativo y afectación en la producción de la coenzima Q10 (32-35), este comportamiento es similar en pacientes con NOHL, tanto es así, que la coexistencia de NOHL y esclerosis múltiple es descrita como NOHL plus.

Al evaluar las características clínicas de los pacientes con NOHL, se ha encontrado que aproximadamente entre el 20-25% de los casos experimentan pérdida de visión bilateral simultánea (13, 14, 16, 37). En este estudio, el 95% de los pacientes tenían compromiso bilateral al momento del diagnóstico. Varios estudios, han descrito que los hallazgos del fondo de ojo frecuentemente encontrados en los pacientes con NOHL son telangiectasias, hiperemia peripapilar edema del disco óptico y palidez del nervio óptico (identificada como adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas y atrofia óptica) o incluso no encontrar cambios (5, 30, 31, 37). Estos hallazgos son consistentes con los resultados del presente estudio, donde el principal hallazgo del fondo de ojo fue la palidez del nervio óptico, seguido del edema del disco y por último las telangiectasias.

Otros hallazgos clínicos descritos en la literatura mundial indican que la mayoría de los pacientes con NOHL tienen una agudeza visual inferior a 20/200 (logMAR1.0), y los defectos del campo visual encontrados predominantemente son escotomas de tipo central o centrocecal (13, 15, 16, 37). En el presente estudio, la agudeza visual fue similar a 20/200 o inferior, siendo los escotomas central y absoluto los más frecuentes al momento del diagnóstico, aunque también se observaron paracentrales y centrocecales.

Para la evaluación del grosor de las capas de fibras nerviosas (RNFL) y el complejo de células ganglionares (CCG) en los pacientes con NOHL, se tomó en cuenta la medición del primer OCT NO realizado en el momento del diagnóstico y el último registrado en la historia clínica, observando que el adelgazamiento de la RNFL y la disminución de CCG fue del 11.5% y 7.4% respectivamente, siendo mayor el porcentaje de pérdida de RNFL. Esto es consistente con el patrón observado en estudios previos sobre la historia natural de NOHL (27-29, 37). Además, el 66% de los pacientes incluidos en este estudio estaban recibiendo tratamiento con Idebenona según los registros clínicos, lo que dificultaría predecir si la pérdida de RNFL y/o CCG era peor si no se hubiese recibido tratamiento. Sin embargo, no fue el objetivo de este estudio vigilar el efecto de este medicamento.

También, se realizó medición de indicadores de severidad como son los niveles de folatos y vitamina B12, encontrando valores normales en estos últimos. Lo anterior contrasta con los resultados de Zibold y colaboradores que demuestra que la deficiencia de vitamina B12 (niveles inferiores <201pg/mL) es un exacerbante para la NOHL (38). Un diagnóstico inadecuado e inoportuno puede impactar y retrasar la instauración del tratamiento farmacológico con ldebenona conllevando a su vez a un deterioro visual crónico y un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (36, 37).

El diagnóstico de NOHL se confirma con prueba genética de secuenciación completa del ADNmt, la cual se indica a pacientes con sospecha clínica en base a los signos clínicos y las evaluaciones paraclínicas altamente sugestivas de la enfermedad (6, 37). No obstante, no existe un consenso sobre cuáles serían los criterios clínicos y del examen físico que indiquen una sospecha alta o baja de diagnóstico de NOHL. Es por ello que con base a los resultados del presente estudio y reforzado por hallazgos similares de los estudios internacionales arriba descritos, se plantea la posibilidad de postular unos criterios mayores y menores para sospecha diagnóstica de NOHL. Antes de esto, se debe tener en cuenta que todos los pacientes consultaban por disminución o pérdida progresiva indolora bilateral asimétrica de la agudeza visual, lo que se consideró como la condición sine qua non para la sospecha diagnóstica.

Criterios mayores

En primer lugar, la distribución por sexo mostro una mayor frecuencia de los casos en hombres con 81% y en edades iguales o inferiores a 40 años. Lo anterior conllevó a plantear el sexo masculino con edad ≤ 40 años como un criterio mayor de sospecha diagnóstica.

En segundo lugar, por tratarse de una enfermedad de origen genético se consideró como otro criterio mayor el antecedente familiar de NOHL independiente al grado de consanguinidad, reconociendo a su vez que esta información puede estar sujeta a subregistro, pero de estar presente constituye una evidencia fuerte de componente genético.

Criterios menores

Al no disponer de otras características o de antecedentes que direccionen específicamente el diagnóstico de NOHL a continuación se describen los criterios menores teniendo en cuenta los hallazgos clínicos del presente estudio y de estudios similares.

Siguiendo con la secuencia del desarrollo de la historia clínica se identifica el antecedente personal de esclerosis múltiple más frecuentemente descrito en el sexo femenino como el primer criterio menor, toda vez que la coexistencia de esclerosis múltiple y NOHL se considera NOHL plus (32-35).

Debido a la ausencia de un grupo control, la falta de evaluación por fondo de ojo al seguimiento y al no ser signos patognomónicos de patologías oculares se consideraron como criterios menores los hallazgos al fondo de ojo con cualquier palidez del nervio óptico, edema papilar y telangiectasias.

También fueron considerados criterios menores los hallazgos en el campo visual principalmente por la presencia de escotomas centrales, absolutos, paracentrales y

centrocecales. Finalmente, los hallazgos del OCT NO indicaron pérdida de la RFNL y CCG. Otra ayuda diagnóstica útil en sospecha de neuropatía óptica lo constituye la resonancia magnética nuclear cerebral, la cual no fue empleada en este estudio pero que puede orientar a un diagnóstico diferencial, al encontrar una alteración estructural a nivel del SNC (39-41).

En la Figura 2, se resumen los criterios clínicos para sospecha de NOHL, en el cual, además, se sugieren cinco interpretaciones posibles, cuatro descritas como alta sospecha de NOHL y la quinta de baja sospecha. Como dato complementario a la Figura 2, se construyó un flujograma de orientación diagnóstica, según el cumplimiento de criterios clínicos para sospecha de NOHL, que resume de manera grafica la secuencia de atención de un paciente con disminución de agudeza visual indolora bilateral asimétrica y así generar un apoyo al oftalmólogo general y especialistas en la toma de decisiones. Figura 3.

Este estudio tiene algunas limitaciones debido a la naturaleza retrospectiva del diseño y al tamaño de la muestra relativamente pequeña de pacientes, lo anterior, al ser considerada una enfermedad huérfana. Sin embargo, es el estudio más grande en Colombia y el primero que reúne características clínicas y la prueba genética para el diagnóstico de NOHL. Esto, da las bases a futuras investigaciones de carácter prospectivo que ayude a validar el uso de criterios propuestos y así mejorar la oportunidad diagnóstica y terapéutica de pacientes con NOHL.

CONCLUSIONES

Este estudio pionero en la costa Caribe colombiana revela el perfil clínico y genético de 21 pacientes con NOHL, identificando la mutación MT-ND4 como la más frecuente, seguida de MT-ND6 y MT-ND1. La presentación clínica se caracteriza por edad de inicio tardío en menores de 40 años con media de 37 años de predominio masculino y severa pérdida visual con escotomas centrales y absolutos. Los hallazgos de OCT sugieren una mayor afectación del grosor de la capa de fibras nerviosas. La propuesta de criterios clínicos y un flujograma diagnóstico basados en estos hallazgos representa un avance que pretende mejorar la detección temprana y el manejo de la NOHL en esta población. Esta aproximación clínica podría utilizarse desde la consulta de oftalmología general o especializada, para respaldar el diagnóstico preciso de NOHL en pacientes con sospecha clínica, lo que se traduce en una estrategia para disminuir el subregistro de esta patología, y así facilitar un tratamiento oportuno y adecuado, mejorando la calidad de vida de este grupo de pacientes.

TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y hallazgos clínicos primera consulta de Neuroftalmología

	N	%
Edad Actual Me (RIC)	39 (29 - 44)	
Edad al diagnóstico (RIC)	37 (27 - 42)	
Municipio		
Cartagena	11	52.4
Barranquilla	5	23.8
Sucre	2	9.5
Magdalena	1	4.8
Cesar	1	4.8
La Guajira	1	4.8
Sexo		
F	4	19.0
Edad al diagnóstico Me (RIC)	39 (34 - 58)	
Edad ≤ 40 años	3	75%
M	17	81.0
Edad al diagnóstico Me (RIC)	34 (22 - 42)	
Edad ≤ 40 años	12	70.6%
Estrato		
1	15	71.4
2	6	28.6
Diagnóstico Inicial		
Trastorno del Nervio óptico	14	66.7
Neuritis óptica bilateral	4	19.5
Neuritis óptica Unilateral	1	4.8
Síndrome de puntos blancos	1	4.8
Visión subnormal bilateral	1	4.8
Antecedente personal		
Enfermedad de Parkinson	1	4.8
Esclerosis múltiple	1	4.8
Historia Familiar NOHL	7	33.3
Hermano	3	14.3
Sobrino	2	9.5
Tíos	1	4.8
Padre	1	4.8
Asiste a baja visión	15	71.4
Fondo de Ojo		
Palidez Temporal NO*	20	47.6
Palidez Generalizada NO*	19	45.2
Edema de Papila	5	11.9
Telangiectasias	3	7.1
Uso de Idebenona	14	66.7

*NO: nervio óptico

Tabla 2. Comparación de los hallazgos optométricos y de paraclínicos oftalmológicos al momento del diagnóstico y al seguimiento

	Inicial	Final	Valor p
AV LogMar Me (RIC)	1.00 (0.79 – 1.25)	1.00 (0.70 – 1.30)	0.9843
Escotomas por campo visual			
Central	16 (38.1)	19 (45.2)	0.5067
Paracentral	8 (19.0)	7 (16.7)	0.7757
Seidel	2 (4.8)	0 (0.0)	0.4939
Absoluto	13 (31.0)	11 (26.2)	0.6990
Centro Cecal	5 (11.9)	7 (16.7)	0.5328
Anular	2 (4.8)	2 (4.8)	--
Arqueado	1 (2.4)	0 (0.0)	0.9999
Nasal	5 (11.9)	1 (2.4)	0.2016
Cuadrantanopsia	1 (2.4)	1 (2.4)	--
OCT*			
RNFL**	73.5 (61.0 – 107.0)	65.0 (58.0 – 79.0)	0.1281
GCC***	60.5 (52.0 – 67.0)	56.0 (51.0 – 61.0)	0.2537

*OCT: tomografía óptica computarizada/ **RNFL: grosor de las capas de fibras nerviosa/ ***GCC: complejo de células ganglionares.

FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de mutaciones en pacientes con diagnostico de NOHL

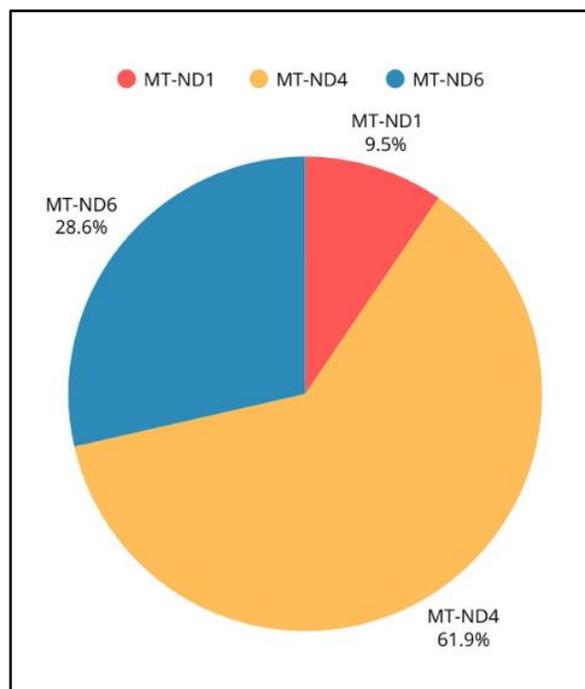
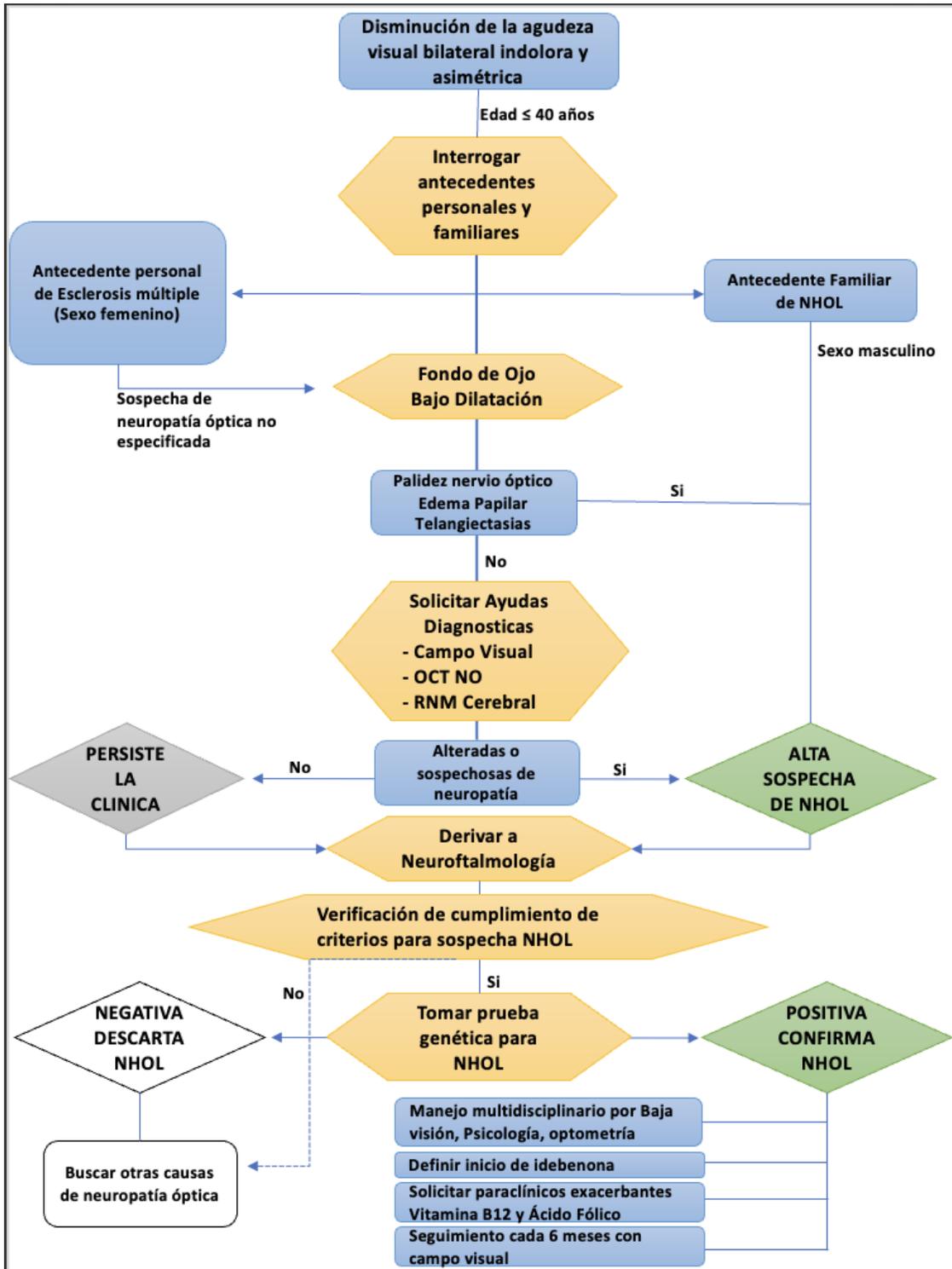


Figura 2. Criterios clínicos para sospecha de NHOL

PERDIDA PROGRESIVA INDOLORA BILATERAL ASIMÉTRICA DE LA AGUDEZA VISUAL (AVMC \leq LOGMAR 1.0/SNELLEN 20/200)	
Criterios Mayores Genero: Hombre \leq 40 años Antecedente Familiar NHOL	Criterios Menores - Genero: Mujer \leq 40 años con o sin esclerosis múltiple - Cambios a nivel de disco óptico (Telangiectasias, Edema papilar, Palidez Temporal o generalizada) - Otros defectos de Campo Visual(Central, Paracentral, Absoluto, Seidel, Centrocecal, Nasal)
Interpretación: 1. 2M= Alta Sospecha clínica 2. 2M + \geq 1m= Alta Sospecha clínica 3. 1M + \geq 2m= Alta Sospecha clínica 4. 3m= Alta Sospecha clínica 5. 1M + 1m = Baja Sospecha	Nomenclatura: M = criterio mayor m = criterio menor

Figura 3. Flujograma de orientación diagnóstica según cumplimiento de criterios clínicos para sospecha de NHOL



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Yu-Wai-Man P, Chinnery P; F, Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA. Leber Hereditary Optic Neuropathy. 2000.
2. Biousse V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Moster ML, Vignal-Clermont C, et al. Long-Term Follow-Up After Unilateral Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: The RESTORE Study. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2021;41(3).
3. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. Vol. 55, *Survey of Ophthalmology*. 2010.
4. Misnaza S,. Informe de eventos de enfermedades huérfanas - raras, Colombia, 2022.
5. Carelli V, Carbonelli M, De Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2017;37(4).
6. Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual Outcomes in Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients with the m.11778G>A (MTND4) Mitochondrial DNA Mutation. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2020;40(4).
7. Koilkonda RD, Yu H, Chou TH, Feuer WJ, Ruggeri M, Porciatti V, et al. Safety and effects of the vector for the leber hereditary optic neuropathy gene therapy clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4).
8. Chinnery PF, Elliott HR, Hudson G, et al.. Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):177–187.
9. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011;134(9).
10. Hudson G, Carelli V, Horvath R, Zeviani M, Smeets HJ, Chinnery PF. X-inactivation patterns in females harboring mtDNA mutations that cause Leber hereditary optic neuropathy. *Mol Vis*. 2007;13.
11. Zhang Y, Li X, Yuan J, Tian Z, Liu H, Wang D, et al. Prognostic factors for visual acuity in patients with Leber's hereditary optic neuropathy after rAAV2-ND4 gene therapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(6).
12. Lopez Sanchez MIG, Kearns LS, Staffieri SE, et al. Establishing risk of vision loss in leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet*. 2021;108(11):2159–2170
13. Stramkauskaitė A, Povilaitytė I, Glebauskienė B, Liutkevičienė R. Clinical Overview of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Acta Med Litu*. 2022;29(1):9-18. doi: 10.15388/Amed.2022.29.1.19. Epub 2022 Jun 29. PMID: 36061944; PMCID: PMC9428633
14. Yen M-Y, Wang A-G, Wei Y-H.. Leber's hereditary optic neuropathy: a multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):381–396

15. Wallace DC, Lott MT. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Exemplar of an mtDNA Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;240:339-376. doi: 10.1007/164_2017_2. PMID: 28233183.
16. Yuan, J., Zhao, J., Ye, C., Pang, L., Zhang, X., Luk, A., Du, Y., Fan, K. Y., Zhang, X., Li, B., & Chen, C. (2023). Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Mitochondrial DNA Mutation G11778A: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2023, 1107866. <https://doi.org/10.1155/2023/1107866>
17. Bi R, Logan I, Yao YG. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;240:309-336. doi: 10.1007/164_2016_1. PMID: 27787713.
18. Filatov A, Khanni JL, Espinosa PS. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2020 Apr 20;12(4):e7745. doi: 10.7759/cureus.7745. PMID: 32454526; PMCID: PMC7241220.
19. Jia X, Li S, Xiao X, et al.. Molecular epidemiology of mtDNA mutations in 903 chinese families suspected with leber hereditary optic neuropathy. *J Hum Genet.* 2006;51(10):851–856.
20. Sathianvichitr, K., Sigkaman, B., Chirapapaisan, N., Laowanapiban, P., Padungkiatsagul, T., Apinyawasisuk, S., Witthayaweerasak, J., & Chuenkongkaew, W. (2022). The epidemiology and mutation types of Leber's hereditary optic neuropathy in Thailand. *Annals of medicine*, 54(1), 1601–1607.
21. Poincenot L, Pearson AL, Karanjia R.. Demographics of a large international population of patients affected by leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2020;127(5):679–688.
22. Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M, et al.. Prevalence and genetics of leber hereditary optic neuropathy in the danish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1370–1375
23. Miranda PM, Matilde da Silva-Costa S, Balieiro JC, Fernandes MS, Alves RM, Guerra AT, Marcondes AM, Sartorato EL. Multiplex MALDI-TOF MS detection of mitochondrial variants in Brazilian patients with hereditary optic neuropathy. *Mol Vis.* 2016 Aug 13;22:1024-35. PMID: 27582625; PMCID: PMC4982480.
24. Romero P, Fernández V, Slabaugh M, Seleme N, Reyes N, Gallardo P, Herrera L, Peña L, Pezo P, Moraga M. Pan-American mDNA haplogroups in Chilean patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Mol Vis.* 2014 Mar 14;20:334-40. PMID: 24672219; PMCID: PMC3962688.
25. Santiesteban-Freixas R, Rodríguez-Hernández M, Mendoza-Santiesteban CE, Carrero-Salgado M, Francisco-Plasencia M, Méndez-Larramendi I, Vidal-Casalís S, Rivero-Reyes R, Hirano M. Manifestaciones clínicas e identificación molecular de pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber en un centro de referencia nacional para la neuroftalmología en Cuba [Clinical manifestation and molecular identification of patients with Leber's hereditary optic neuropathy in a national reference center for neuro-ophthalmology in Cuba]. *Rev Neurol.* 1999 Sep 1-15;29(5):408-15. Spanish. PMID: 10584242.

26. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. 2000 Oct 26 [updated 2021 Mar 11]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301353.
27. Balducci N, Savini G, Cascavilla ML, La Morgia C, Triolo G, Giglio R, Carbonelli M, Parisi V, Sadun AA, Bandello F, Carelli V, Barboni P. Macular nerve fibre and ganglion cell layer changes in acute Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2016 Sep;100(9):1232-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307326. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26614631.
28. Zhang Y, Huang H, Wei S, Gong Y, Li H, Dai Y, Zhao S, Wang Y, Yan H. Characterization of macular thickness changes in Leber's hereditary optic neuropathy by optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2014 Sep 1;14:105. doi: 10.1186/1471-2415-14-105. PMID: 25179213; PMCID: PMC4236678.
29. Wang D, Yuan J, Liu HL, Li SL, Ma N, Chen ML, Yuan H, Jie H, Li B, Zhang T. Clinical follow-up investigation on thickness changes in the peripapillary retinal nerve fibre layer of patients with Leber hereditary optic neuropathy. *BMC Ophthalmol*. 2024 Aug 15;24(1):348. doi: 10.1186/s12886-024-03625-0. PMID: 39148060; PMCID: PMC11328356.
30. Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, Tońska K. Leber hereditary optic neuropathy - Historical report in comparison with the current knowledge. *Gene*. 2015 Jan 15;555(1):41–9.
31. Koilkonda RD, Guy J. Leber's Hereditary Optic Neuropathy-Gene Therapy: From Benchtop to Bedside. *J Ophthalmol*. 2011;2011.
32. Rahimi G, Silverman M, Lucas M, Kazerooni L, Yousuf MM, Jafarpour S, Santoro JD. Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis: overlap between mitochondrial disease and neuroinflammation. *Front Neurol*. 2025 Feb 18;16:1538358. doi: 10.3389/fneur.2025.1538358. PMID: 40040912; PMCID: PMC11876024.
33. Bagheri S, Haddadi R, Saki S, Kouros-Arami M, Rashno M, Mojaver A, Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article. *Front Neurosci*. 2023 Jun 23;17:1188839. doi: 10.3389/fnins.2023.1188839. PMID: 37424991; PMCID: PMC10326389.
34. Manjunath V, Bhatti MT. Leber hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis: the mitochondrial connection. *Can J Ophthalmol*. 2015 Feb;50(1):e14-7. doi: 10.1016/j.cjco.2014.10.018. PMID: 25677293.
35. Thobois S, Vighetto A, Grochowicki M, Godinot C, Broussolle E, Aimard G. Maladie de Leber "plus": neuropathie optique, syndrome parkinsonien et ophtalmoplégie supranucléaire [Leber "plus" disease: optic neuropathy, parkinsonian syndrome and supranuclear ophthalmoplegia]. *Rev Neurol (Paris)*. 1997 Oct;153(10):595-8. French. PMID: 9684025.
36. Chen BS, Holzinger E, Taiel M, Yu-Wai-Man P. The Impact of Leber Hereditary Optic Neuropathy on the Quality of Life of Patients and Their Relatives: A Qualitative Study. *J Neuroophthalmol*. 2022 Sep 1;42(3):316-322. doi: 10.1097/WNO.0000000000001564. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35483081.

37. La Morgia C, Cascavilla ML, De Negri AM, Romano M, Canalini F, Rossi S, Centonze D, Filippi M. Recognizing Leber's Hereditary Optic Neuropathy to avoid delayed diagnosis and misdiagnosis. *Front Neurol.* 2024 Sep 19;15:1466275. doi: 10.3389/fneur.2024.1466275. PMID: 39364415; PMCID: PMC11448350.
38. Zibold J, von Livonius B, Kolarova H, Rudolph G, Priglinger CS, Klopstock T, Catarino CB. Vitamin B12 in Leber hereditary optic neuropathy mutation carriers: a prospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Aug 9;17(1):310. doi: 10.1186/s13023-022-02453-z. PMID: 35945620; PMCID: PMC9361590.
39. Tantiwongkosi B, Mafee MF. Imaging of Optic Neuropathy and Chiasmal Syndromes. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015 Aug;25(3):395-410. doi: 10.1016/j.nic.2015.05.004. PMID: 26208416.
40. Mosleh R, Labella Álvarez F, Bouthour W, Saindane AM, Dattilo M, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Glaucoma as a cause of optic nerve abnormalities on magnetic resonance imaging. *Eye (Lond).* 2024 Jun;38(9):1626-1632. doi: 10.1038/s41433-024-02964-y. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38355669; PMCID: PMC11156972.
41. Zhang H, Liu Y, Jiang M, Xia D, Peng Y, Zhu L, Tao X, Wang J, Li J, Sun J, Li Y, Song X, Zhou H, Fan X. Optic nerve compression associated with visual cortex functional alteration in dysthyroid optic neuropathy: A combined orbital and brain imaging study. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Jul;30(7):e14820. doi: 10.1111/cns.14820. PMID: 38948947; PMCID: PMC11215484